РАК ЛЕГКОГО
ESMO 2020
С.3

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ESMO 2020
С.5

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ
ESMO 2020
С.8

ОПУХОЛИ ЖКТ
ESMO 2020
С.11

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
ESMO 2020
С.15

ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Выпуск №9-10 • 2020

В ДЕНЬ ОТКРЫТИЯ XXIV РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА С ЛЕКЦИЕЙ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА Н.Н. БЛОХИНА ВЫСТУПИТ ПРЕЗИДЕНТ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ASCO), ПРОФ. Л. ПИРС



проф. Лори Пирс, Президент ASCO, Мичиганский Университет, США

Доктор медицины Лори Дж. Пирс в свое время получила степень бакалавра в области биомедицинской инженерии в Пенсильванском университете и медицинскую степень в Университете Дьюка. Затем она закончила интернатуру в университетской больнице Томаса Джефферсона, а также ординатуру и главную ординатуру по радиационной онкологии в Пенсильванском университете.

На сегодняшний день д-р Пирс является радиационным онкологом, профессором и проректором по учебной и преподавательской работе Мичиганского университета. Также она – директор Мичиганского Консорциума качества радиационной онкологии. С 1992 г. является активным членом Американского общества клинической онкологии (ASCO), с 2010 по 2014 годы входила в Совет директоров ASCO, а с этого года – избранный президент ASCO, крупнейшего и одного из самых влиятельных профессиональных онкологических обществ, насчитывающего почти 45 000 членов по всему миру.

Вот как она сама говорит о своем избрании: «Для меня большая честь быть избранным президентом ASCO. Я буду стремиться использовать свой разнообразный лидерский опыт как в ASCO, так и за его пределами в целях развития сотрудничества в нашей области, разработки стратегии новых подходов и достижения большей эффективности в лечении рака, продолжая подчеркивать высокое качество медицинской помощи».

Будучи национальным лидером в области исследований рака молочной железы, д-р Пирс имеет более 180 публикаций, множество наград, включая премию Американской Ассоциации женщин-радиологов им. Марии Кюри и премию наставничества Hololgic, Inc.Women Who Conquer Cancer Mentorship Award. В 2018 г. она была избрана в Национальную академию медицины.

Помимо лекции в первый день, 12 ноября в рамках совместной сессии ASTRO-RUSSCO «Ментальные расстройства и психологические особенности у онкологических больных на фоне лечения» д-р Пирс выступит с докладом «Психологические расстройства у пациенток в процессе лечения рака молочной железы и способы их предотвращения».





ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить

Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом[1]

В первой линии терапии позволяет** достичь ЧОО у 48 %, 12-мес ВБП 44,6 % и 12-мес ОВ у 71,8 % пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи[2]

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели[3]

*__FORTEC__A — __FOR T-E__ffectors __C__ells *(англ.)* — для Т-эффекторных клеток;

Forte *(лат.)* — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования;
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

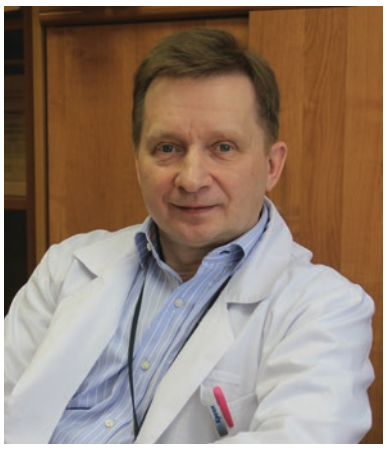
* зарегистрированный; ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tyulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12. **2.** Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» устный доклад, онкологический форум «БЕЛЫЕ НОЧИ» 2019, г. Санкт-Петербург. **3.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
RU.FOR.00009.05.03.2020.

BIOCAD
Biotechnology Company

ESMO 2020. НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО



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

На прошедшем в виртуальном формате конгрессе ESMO2020 были доложены долгожданные 5-летние результаты исследования KEYNOTE-024 [1], целью которого было оценить эффективность и токсичность пембролизумаба в сравнении с химиотерапией в качестве первой линии у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 на мембране 50% и более опухолевых клеток. Больные были рандомизированы в группу пембролизумаба, который назначали в/в в дозе 200 мг каждые 3 недели в течение 2 лет или прекращали ранее при признаках прогрессирования или токсичности или химиотерапию по выбору врача. Разрешалось использовать комбинации карбоплатин-гемцитабин, цисплатин-гемцитабин, карбоплатин-паклитаксел каждые 3 недели 4-6 курсов. Для больных с аденокарциномой разрешалось назначать карбоплатин или цисплатин в сочетании с пеметрекседом каждые 3 недели 4-6 курсов с последующей поддержкой пеметрекседом до признаков прогрессирования или токсичности. Больные в группе химиотерапии в случае прогрессирования заболевания могли получать пембролизумаб в качестве терапии второй линии. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования, в качестве дополнительных критериев оценивали общую продолжительность жизни, частоту объективного эффекта и его продолжительность, токсичность проводимой терапии.

Первые результаты этого исследования продемонстрировали явное преимущество пембролизумаба перед химиотерапией независимо от морфологии опухоли [2]. Препарат был разрешен к использованию в качестве монотерапии у больных с метастатическим НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 в качестве первой линии. Интригой оставалась способность пембролизумаба, и вообще иммунотерапии как лечебного подхода, приводить к излечению от этого страшного заболевания. И вот были доложены 5-летние результаты этого исследования. Пембролизумаб продолжает демонстрировать свое преимущество по показателям общей выживаемости, несмотря на то, что 66% больных в группе химиотерапии получали пембролизумаб или другие ингибиторы PD-1/PD-L1 при прогрессировании заболевания: 5-летняя общая выживаемость составила 31,9% в группе пембролизумаба и 16,3% в группе химиотерапии, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 38%.

Получение иммунотерапевтических препаратов при прогрессировании существенно удлинили продолжительность жизни больных в группе химиотерапии в сравнении с историческим данными, которые демонстрировали 5-общую выживаемость на уровне 1-2%. В группе пембролизумаба 35 больных получили пембролизумаб запланированные 2 года, из них 81% живы при сроке наблюдения 5 лет и 46% живут без признаков прогрессирования заболевания. При более длительном наблюдении не получено новых сигналов об отдаленной токсичности использования пембролизумаба.

Таким образом, исследование KEYNOTE-024 убедительно свидетельствует о преимуществе пембролизумаба перед химиотерапией в первой линии у больных с высокой экспрессией PD-L1: 5 лет и более живут 31,9% пациентов, что драматическим образом отличается от исторических данных по использованию химиотерапии при метастатическом НМРЛ. Вместе с тем примерно 30% в группе пембролизумаба погибали от прогрессирования болезни в течение года от начала лечения. Также, в отличие от результатов иммунотерапии метастатической меланомы, при которой среди живущих больных после 3 лет наблюдения отмечается низкая частота фатальных исходов, примерно у 12% больных раком легкого отмечен летальный исход после этой даты и кривые продолжительности жизни стремятся вниз, не демонстрируя достижения плато. Хотелось бы надеяться, что большинство больных, достигших 5-летнего срока наблюдения, будут считаться излеченными, что может быть подтверждено лишь дальнейшим наблюдением.

Остается открытым вопрос о возможности улучшения результатов лечения в подгруппе больных с высокой экспрессией от совместного применения химиотерапии и пембролизумаба. Поэтому мы ждем результатов исследования KEYNOTE-189 по совместному применению химиотерапии и пембролизумаба в сравнении с химиотерапией у больных метастатическим НМРЛ в первой линии [3]. Сегодня известно, что в подгруппе больных с высокой экспрессией PD-L1 (более 50% опухолевых клеток) медиана общей выживаемости составила 27,7 мес. в группе комбинации против 10,1 мес. в группе химиотерапии, что соответствует снижению относительного риска смерти на 41%. И медиана продолжительности жизни, и снижение риска смерти в группах больных с иммунотерапией в обоих исследованиях очень близки, что оправдывает назначение только пембролизумаба в монотерапии у больных с высокой экспрессией PD-L1. Однако сохраняется надежда, что комбинация химиотерапии и иммунотерапии сможет увеличить показатель 5-летней общей выживаемости с выведением кривой на плато.

Еще одним заметным событием этого года было объявление предварительных результатов исследования ADAURA по изучению эффективности осимертиниба в качестве адъювантной терапии у больных IB-IIIA НМРЛ с наличием активирующей мутации гена EGFR [4]. Осимертиниб является представителем третьего поколения ингибиторов тирозинкиназы, способным блокировать активность EGFR как в случае появления активирующей мутации в 19 и 21 экзоне, так и при возникновении мутации резистентности к ингибиторам первого-второго поколения T790M. Препарат зарегистрирован для проведения первой линии системной терапии метастатического НМРЛ при наличии активирующей мутации гена EGFR, а также при прогрессировании на фоне лечения ингибиторами первого-второго поколения в случае возникновения мутации E790M.

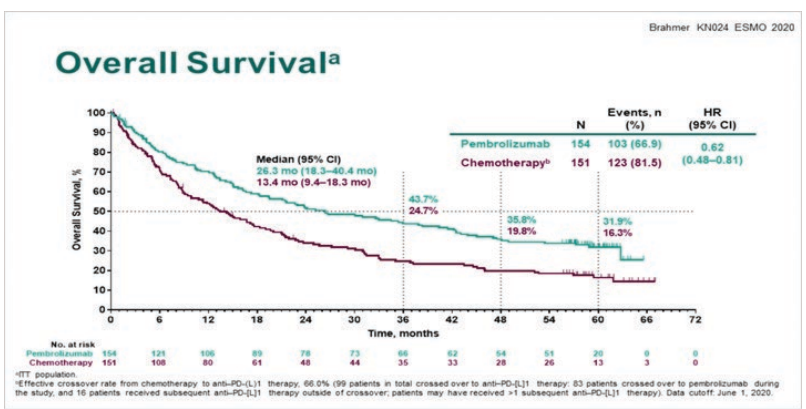
ADAURA – это рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивали эффективность осимертиниба и наблюдения за больными НМРЛ IB-IIIA стадиями НМРЛ с активирующими мутациями (ex19del или L858R) после радикальной операции и окончания адъювантной химиотерапии, если она проводилась. Рандомизация проводилась с учетом стратификационных факторов: стадия (IA vs II vs IIIA), мутация (ex19del vs L858R) и раса (европеоидная или азиатская). Больные в группе осимертиниба принимали 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 с медианой возраста 63 года, преимущественно женщин (70%), азиатов (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% соответственно, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 83% (HR=0,17; p<0,0001). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости 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.

На конгрессе ESMO2020 был представлен анализ влияния осимертиниба на частоту метастазирования в ЦНС. Метастазирование в головной мозг является частым проявлением прогрессирования у больных НМРЛ после выполнения радикальной операции, плохо поддается локальной и системной терапии и часто является причиной смерти. В исследовании RADIANT по изучению эффективности адъювантной терапии метастазы в головной мозг были диагностированы у 37% больных [5]. В исследовании FLAURA прием осимертиниба сочетался со снижением риска прогрессирования в ЦНС на 52% в сравнении с гефитинибом или эрлотинибом у больных с метастатическим НМРЛ. В исследовании ADAURA метастазирование в ЦНС зарегистрировано у 39 (11%) больных в группе наблюдения у 6 (2%) в группе осимертиниба, из них умерли по этой причине 6 (2%) и 2 (1%) пациента соответственно [6]. Показатель 3-летней выживаемости без прогрессирования в ЦНС составил 98% для осимертиниба и 82% для наблюдения, что соответствует достоверному снижению риска прогрессирования в ЦНС на 82% (HR=0,18; p<0,0001). Снижение частоты метастазирования в ЦНС теоретически должно сказаться на улучшении показателей общей выживаемости в группе осимертиниба.

Достижение запланированного показателя по безрецидивной выживаемости было причиной расслепления больных в исследовании ADAURA, 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. Целью адъювантной терапии является излечение пациента. Опыт использования таргетной терапии показал способность ингибиторов тирозинкиназы рецептора EGFR увеличивать продолжительность жизни больных метастатическим НМРЛ, но не приводит к их излечению. Вопрос, будет ли способен осимертиниб излечивать НМРЛ на ранних стадиях или только отодвигать наступление прогрессирования, ожидает своего ответа при дальнейшем наблюдении за больными. Но уже сегодня столь большой и длительный выигрыш в безрецидивной выживаемости может служить основанием рекомендовать осимертиниб в качестве адъювантной терапии у больных НМРЛ IB-IIIA стадиями с мутацией гена EGFR после выполнения радикальной операции.

У больных НМРЛ с транслокацией ALK в связи с появлением ингибиторов второго-третьего поколения происходит смена стандартов терапии. Лорлатениб – ингибитор ALK третьего поколения, обладающий высокой селективностью к различным вариантам транслокации ALK, а также к мутациям в киназном домене, возникающим при лечении ингибиторами первого-второго поколений. В рандомизированном исследовании CROWN лорлатениб в дозе 100 мг внутрь ежедневно сравнивали с ингибитором первого поколения кризотинибом в дозе 250 мг 2 раза в день ежедневно в качестве первой линии системной терапии у больных с метастатическим НМРЛ с транслокацией ALK. Разрешалось включать больных с метастазами в головной мозг, не требующих терапии или после проведения локальной терапии. Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования. На ESMO2020 были доложены предварительные результаты исследования, в которое был включен 291 больной [7]. При медиане наблюдения 18 мес. медиана времени до прогрессирования составила 9,3 мес. в группе кризотиниба и не была достигнута в группе лорлатениба, одногодичная выживаемость без прогрессирования составила 39% и 78%, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 72% (HR=0,28; p<0,001). Объективный эффект был зарегистрирован у 58% и 76% больных соответственно. Метастазы в головной мозг диагностированы у 27% больных в группе кризотиниба и у 26% в группе лорлатениба, частота объективного ответа интракраниальных метастазов составила 23% и 82% соответственно. Осложнения 3-4 степени были зарегистрированы у 27% и 34% больных. Лечение лорлатенибом сопровождалось необычными для ALK ингибиторов побочными эффектами, в основном легкой степени: гиперхолистеринэмия, гипергицеридэмия, увеличение веса, периферическая нейропатия, снижение памяти. Авторы делают предварительный вывод о высокой эффективности ингибитора ALK третьего поколения лорлатениба при проведении первой линии системной терапии. Этот препарат, наряду с алектинибом, бригатинибом и энсартинибом, пополняет арсенал ALK ингибиторов и претендует на первенство в первой линии, заменив прежний стандарт лечения кризотинибом.



Продолжение на стр. 4

НОВЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ СНИЖАЮТ ПОПУЛЯЦИОННУЮ СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ЛЕГКОГО

Начало на стр. 3

Как влияет прогресс в диагностике и лечении злокачественных опухолей на смертность от этих заболеваний? Не на уровне одного отделения, учреждения или региона, а на территории всей страны? Знание этих данных потенциально может дать онкологам и организаторам здравоохранения важные аргументы в пользу обоснования экономической эффективности онкологической службы страны. В связи с вышесказанным огромный интерес представляет анализ популяционной смертности от рака легкого в США в зависимости от гистологического строения опухоли (немелкоклеточный рак и мелкоклеточный рак). Для этой цели из регистра SEER, который охватывает 28% населения этой страны, были выделены пациенты, заболевшие раком легкого за период 2001-2016 гг., и умершие среди них по этой причине по данным сертификатов причин смерти.

Потенциально смертность от рака легкого может снижаться параллельно с уменьшением заболеваемости, обусловленной, в первую очередь, борьбой с курением. Но мы вправе также ожидать снижения смертности за счет скрининговых программ и новых методов диагностики, позволяющих нам выявлять более ранние и прогностически благоприятные стадии заболевания у большого числа больных. И хотелось бы верить, что новые методики лечения также могут уменьшить смертность в общей популяции.

Авторы исследования определили, что для мужчин ежегодное снижение заболеваемости немелкоклеточным раком за период 2001-2012 гг. составило 1,9% и ускорилось до 6,3% за период 2013-2016. При этом снижение ежегодной смертности шло опережающими темпами, особенно после 2013 года: –3,2% и –6,3% соответственно. Все это привело к существенному увеличению 2-годичной выживаемости с 26% для заболевших в 2001 году до 35% для заболевших в 2014 году. У женщин заболеваемость до 2006 года была на плато и стала снижаться с 2007 по 2016 гг. на 1,5% ежегодно. Число умерших больных снижалось опережающими темпами, особенно после 2014 года: –2,3% и –5,9% соответственно. Это позитивно отразилось на показателях 2-летней выживаемости, которая выросла с 35% для заболевших в 2001 году до 44% для заболевших в 2014 году. Выявленные тренды в снижении заболеваемости и смертности характерны для представителей всех этнических групп, проживающих в США.

У больных мелкоклеточным раком за период наблюдения отмечено снижение ежегодной заболеваемости на 3,5% у мужчин и 2,7% у женщин. За этот же время снижение ежегодной смертности составило –4,3% и –3,7% соответственно. Как у мужчин, так и у женщин показатели 2 летней выживаемости заболевших в 2001 и 2014 годах были стабильны: 12% и 11% для мужчин и 14% и 17% для женщин.

Авторы отмечают ускоряющееся снижение заболеваемости от обоих гистологических подтипов рака легкого за период наблюдения как у мужчин, так и у женщин, объясняя это усиливавшейся борьбой с курением и драматическим снижением числа курильщиков табака. Параллельно этому проходит процесс снижения смертности, который для немелкоклеточного рака легкого ускорился после 2014 года для обоих полов. Вероятно, часть этого снижения происходит благодаря внедрению скрининга и более ранней диагностики. Вместе с тем отмечается, что даже в 2016 году лишь малая часть населения США принимала участие в скрининге рака легкого, и скрининг не объясняет ускорения снижения смертности после 2013 года. Авторы связывают это ускорение с повсеместным с 2010 года тестированием больных раком легкого на наличие мутации гена EGFR, а затем транслокации ALK с последующим проведением эффективной таргетной терапии. Также начиная с 2015 года разрешено клиническое использование пембролизумаба, хотя число больных, которые получали его, в рамках исследования незначительно. Кроме того, определенную долю снижения смертности могло определить большое число больных, получавших современную химиотерапию.

Авторы считают важным продолжить наблюдение за включенными в исследование больными и определить динамику 5-летней выживаемости. С учетом того, что химиотерапия и таргетная терапия увеличивают продолжительность жизни на ограниченный срок, они ожидают падение показателей 5-летней выживаемости по сравнению с 2-летней у заболевших в 2014 году и меньший выигрыш по сравнению с заболевшими в 2001 году. Можно предположить, что современная иммунотерапия, способная индуцировать длительные (5 и более лет) ремиссии у одной трети больных немелкоклеточным раком легкого, в большей степени окажет влияние на увеличение 5-летней выживаемости у заболевших после 2016 года.

При мелкоклеточном варианте наблюдалось постоянное снижение заболеваемости и параллельно ей снижение смертности. В отсутствии новых современных методик лечения мелкоклеточного рака легкого в этой популяции больных не отмечается опережающего снижения смертности в противоположность немелкоклеточному раку. Можно предполагать, что вся заслуга в этом принадлежит борьбе с курением и более ранней диагностике.

Проведенное исследование демонстрирует существенное снижение заболеваемости и смертности от рака легкого в общей популяции, в основном за счет немелкоклеточного варианта. Ускорение снижения смертности после 2013 года при немелкоклеточном раке легкого можно объяснить появлением новых методик лечения, в частности, таргетной терапии при наличии мутации гена EGFR. Изучение динамики популяционной смертности является эффективным методом оценки новых диагностических и лечебных технологий у больных раком легкого. А нам, онкологам, важно понимать, что наши труды не проходят бесследно.

Литература:

1. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. N.E.J.M. 2020; 387: 640-649.

Литература:

1. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy in patients with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) ≥50%. ESMO 2020, abstract LBA51.

2. Reck M, Rjdriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1823-1833.

3. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis From KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 1505-1517.

4. Herbst RS, Tsuboi 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.

5. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (RADIANT): A randomized, double-blind, phase III trial. J. Clin. Oncol. 2015; 33: 4007-14.

6. Tsuboi M, Wu Y-L, He J, et al. Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR mutated NSCLC (ADAURA): Central nervous system disease recurrence. ESMO 2020, abstract LBA1.

7. Solomon B, Bauer TM, De Marinis F, et al. Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the phase III CROWN study. ESMO 2020, abstract LBA2B.



НОВОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО МАТЕРИАЛАМ ВИРТУАЛЬНОГО КОНГРЕССА ESMO 2020



Семиглазова Татьяна Юрьевна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург



Шарашенидзе Софико Мамуковна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

С 19 по 21 сентября 2020 года состоялся виртуальный конгресс Европейского общества клинической онкологии (ESMO). Конгресс ESMO2020 объединил более 30 тыс. специалистов из 150 стран мира, представивших 2137 абстрактов. Категория late-breaking abstract (LBA) была присвоена 87 научным тезисам. Более 15 докладов были посвящены актуальным вопросам лечения больных раком молочной железы (РМЖ). В данном обзоре представлены результаты ряда исследований по системному лечению пациентов с метастатическим и ранним РМЖ, представленных на Конгрессе ESMO2020.

Конгресс ESMO2020 еще раз подтвердил, что современная концепция системного лечения больных РМЖ – это комбинированная терапия с учетом биологического подтипа опухоли и таких важных мишеней, как рецепторы эстрогенов, экспрессия HER2, PD-L1-экспрессия, мутация PIK3CA и мутация gBRCA1/2. При этом важно помнить, что мы лечим не рак, а больного со злокачественной опухолью, основываясь на пациент-центрированном, проблемно-ориентированном, максимально индивидуализированном подходе с учетом всей доказательной базы о биологии опухоли и ее реакции на системное лечение.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Трижды негативный метастатический РМЖ

iles и соавт. представили результаты исследования **IMPASSION131** по изучению эффективности комбинации атезолизумаб+паклитаксел vs паклитаксел+плацебо в 1-й линии терапии больных нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим трижды негативным РМЖ (мТНРМЖ) [1].

*Отрицательный результат исследования **IMPASSION131** – это тоже результат.*

Исследователи не получили статистически значимого увеличения ВБП (рис.1) ни у больных PD-L1+ мТНРМЖ (медиана ВБП составила 6,0 мес. в группе больных **атезолизумаб+паклитаксел** vs 5,7 мес. в группе **плацебо+паклитаксел** (ОР=0,82; 95% ДИ 0,60-1,12; p=0,20)), ни в общей популяции больных (5,7 мес. и 5,6 мес. соответственно; ОР=0,86; 95% ДИ 0,70-1,05).

Результаты по вторичной точке исследования общей выживаемости (ОВ) – также негативные. В группе больных PD-L1+ мТНРМЖ медиана ОВ составила 28,3 мес. в группе плацебо+паклитаксел vs 22,1 мес. атезолизумаб+паклитаксел соответственно (ОР=1,55; 95% ДИ 0,86-2,80), в общей группе ОВ – 22,8 мес. в группе плацебо+паклитаксел vs 19,2 мес. атезолизумаб+паклитаксел соответственно (ОР=1,31; 95% ДИ 0,94-1,82).

Авторами отмечено, что одной из возможных причин неудачи данного исследования по сравнению с исследованием IMPASSION130, помимо различий химиотерапевтических режимов, являлась необходимость назначения дексаметазона в качестве премедикации к паклитакселу (в отличие от наб-паклитаксела), которое в свою очередь могло снижать эффективность атезолизумаба.

Несмотря на негативный результат, авторы признают значимость исследования в очередном доказательстве необходимости понимания взаимодействия опухоли и иммунной системы, а также роли выбора комбинаторного химиотерапевтического партнера к иммунотерапии.

Напротив, исследование **IMPASSION 130** (Emens и соавт.), в котором медиана наблюдения составила 18,8 мес. (8,9-34,7 мес.), продемонстрировало преимущество в ОВ (рис.2) при лечении больных PD-L1+ мТНРМЖ **атезолизумаб+наб-паклитаксел** vs **плацебо+наб-паклитаксел**:

- 25,4 vs 17,9 мес. (ОР=0,67; 95% ДИ 0,53-0,86);
- 3-летняя ОВ составила 36% vs 22% соответственно [2].

Тогда как в общей группе пациентов (независимо от статуса PD-L1) статистически значимая граница ОВ не была достигнута (ОР=0,87; 95% ДИ 0,75-1,02; p=0,077), что исключает дальнейшее изучение комбинации атезолизумаб+наб-паклитаксел в данной популяции пациентов.

Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе атезолизумаб+наб-паклитаксел были кожная сыпь, гипотиреодизм и гипертиреодизм. Нежелательные явления 3-4 степени наблюдались у 51% пациентов в группе атезолизумаб+наб-паклитаксел vs 43% в группе плацебо+наб-паклитаксел. Отмена терапии (наиболее часто по причине нейропатии) потребовалась в 19% случаев в группе атезолизумаб+наб-паклитаксел vs 8% в группе плацебо+наб-паклитаксел.

Таким образом, более зрелые позитивные результаты исследования IMPASSION130 подтвердили преимущество назначения анти-PDL-ингибиторов в комбинированной терапии атезолизумаб+наб-паклитаксел 1 линии системной терапии PD-L1+ мТНРМЖ.

В ходе конгресса были доложены результаты позитивного исследования **ASCENT** (Bardia и соавт.) по изучению применения **сацитизумаба говитекана** vs терапия по выбору врача (ТВВ) среди пациентов, уже получавших не менее 2-х линий терапии по поводу мТНРМЖ [3].

Сацитизумаб говитекан – конъюгат моноклонального антитела к TROP2 плюс активный метаболит химиотерапевтического препарата иринотекана. Для справки: TROP2 – это опухоль-ассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала-2, который экспрессируется при всех подтипах РМЖ. В апреле 2020 года FDA одобрило сацитузумаб говитекан для лечения больных мТНРМЖ, получавших 2 и более линии терапии.

В исследовании ASCENT проанализированы сведения о 468 больных мТНРМЖ (медиана возраста 54 года, в анамнезе в среднем 4 линии предшествующей системной терапии). Исследователями отмечено несомненное преимущество как в ВБП (5,6 мес. в группе сацитизумаба говитекана vs 1,7 мес. в группе ТВВ; ОР=0,41; p<0,0001), так и в ОВ (рис.3) (12,1 vs 6,7 мес. соответственно; ОР=0,48; p<0,0001). Частота объективного ответа составила 35% в группе сацитузумаба говитекана vs 5% в группе ТВВ (p<0,0001).

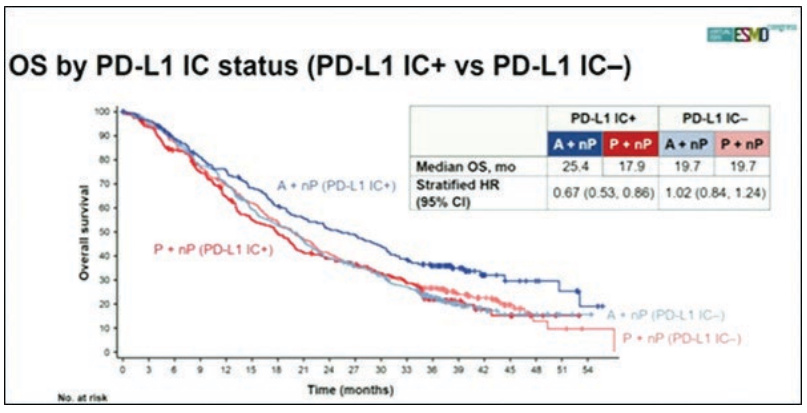


Рисунок 2. *Исследование III фазы IMPASSION130: эффективность 1-й линии терапии атезолизумаб+наб-паклитаксел vs наб-паклитаксел+плацебо у больных PD-L1+ мТНРМЖ.*

Исследование подверглось некоторой критике в связи с выбором конечной точки: при мТНРМЖ, особенно после 2 линии терапии, первичной конечной точкой следует выбирать ОВ, а не ВБП.

Сацитузумаб говитекан удовлетворительно переносится, характеризуется управляемым профилем безопасности. Основными нежелательными явлениями были гематологическая токсичность, желудочно-кишечная токсичность (тошнота, диарея) и астения. Осложнениями (степень ≥3), связанными с сацитузумабом говитеканом (n=258) vs ТВВ (n=224), были нейтропения (51% vs 33%), диарея (10,5% vs <1%), анемия (8% vs 5%) и фебрильная нейтропения (6% vs 2%). В данном исследовании не были зарегистрированы серьезная кардиотоксичность; нейропатия >3 степени; интерстициальное поражение легких и смерть, ассоциированная с лечением сацитузумабом говитеканом.

Таким образом, иммуноконъюгат сацитузумаб говитекан становится новым стандартом системной терапии предлеченных пациентов с трижды негативным метастатическим РМЖ.

В этом году на ESMO были доложены обнадеживающие результаты исследования **SOLAR-1** по общей выживаемости у больных ER+ HER2- мРМЖ с мутацией в гене PIK3CA, получавших комбинацию **алпелисиб+фулвестрант** vs **плацебо+фулвестрант** [4].

Мутация гена PIK3CA – маркер неблагоприятного прогноза, который обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях. Нарушения в PI3K-зависимом каскаде характерны для всех типов РМЖ. Приблизительно у 40% пациентов с ER+ HER2- мРМЖ может быть обнаружен мутантный ген PIK3CA, приводящий к гиперактивации PI3K-Akt-mTOR сигнального каскада. Это в свою очередь приводит к эстроген-независимой стимуляции ER+ РМЖ и, как следствие, резистентности к гормонотерапии.

Алпелисиб – селективный ингибитор каталитической субъединицы αPI3K. Ранее сообщалось о статистически значимом улучшении ВБП среди пациентов PIK3CAm+ ER+ HER2- мРМЖ (11,0 мес. в группе алпелисиб+фулвестрант vs 5,7 мес. в группе плацебо+фулвестрант; ОР=0,65; 95% ДИ 0,50-0,85; p=0,00065). Согласно представленным на Конгрессе результатам André и соавт., выигрыш в ОВ (рис.4) составил 7,9 мес. (39,3 мес. и 31,4 мес. соответственно; ОР=0,86; 95% ДИ 0,64-1,15; p=0,15). Однако показатели ОВ в окончательном анализе не пересекли заранее оговоренную границу эффективности O'Brian Flemming (p≤0,0161).

Среди пациентов с PIK3CAm+ ER+ HER2- мРМЖ с метастазами в печени и/или легких медиана ОВ в группе алпелисиб+фулвестрант достигла 37,2 мес. (95% ДИ 28,7-43,6) vs 22,8 мес. (95% ДИ 19,0-26,8) в группе плацебо+фулвестрант (ОР=0,68; 95% ДИ 0,46-1,00). Также было отмечено увеличение во времени до применения первой химиотерапии в группе алпелисиб+фулвестрант до 8,5 мес. (ОР=0,72; 95% ДИ 0,54-0,95). Основными и ожидаемыми побочными эффектами комбинации алпелисиб+фулвестрант были гипергликемия (64,8%), диарея (59,5%), тошнота (46,8%), рвота

Продолжение на стр. 6

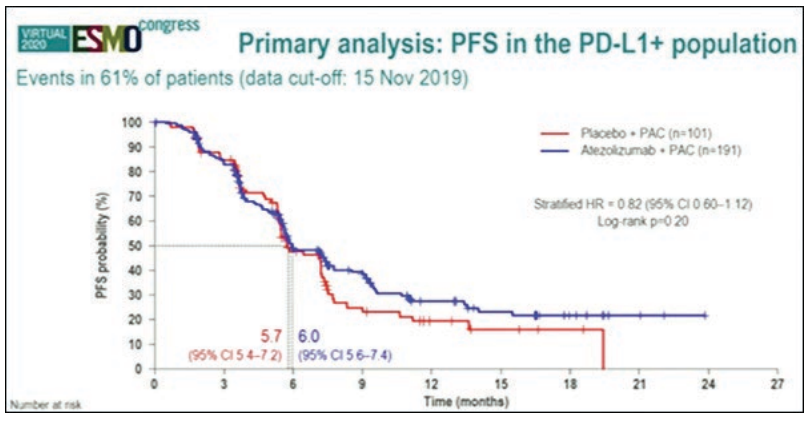


Рисунок 1. *Исследование III фазы IMPASSION131: эффективность 1-й линии терапии атезолизумаб+паклитаксел vs паклитаксел+плацебо у больных PDL+ мТНРМЖ.*

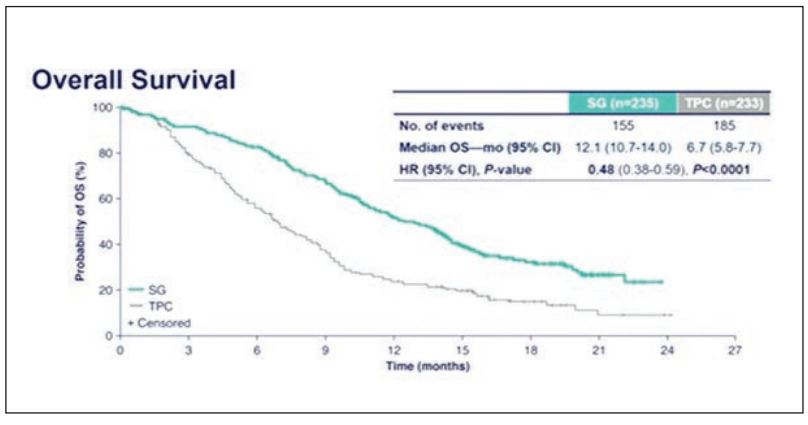


Рисунок 3. *Исследование III фазы ASCENT: эффективность терапии говитекан сацитузумаб vs химиотерапия у больных мТНРМЖ, получавших 2 и более линий терапии.*

Начало на стр. 5

(28,5%) и кожная сыпь (36,3%). Редукция доз алпелисиба наблюдалась в 74% случаев.

Поскольку гипергликемия является «таргетным» осложнением, то и при назначении алпелисиба необходимо принимать во внимание наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, в особенности сахарного диабета и уровень исходного HbA1c.

Примечание: Гипергликемия на фоне приема алпелисиба ≠ сахарный диабет.

С учетом ранее полученного статистически значимого увеличения ВБП, результатов общей выживаемости (несмотря на отсутствие статистической значимости, добавление алпелисиба к фулвестранту увеличивает ОВ на 7,9 месяца), крайне актуально применение комбинации алпелисиб+фулвестрант в группе пациентов неблагоприятного прогноза с PIK3CA-мутированным ER+ HER2- мРМЖ.

ER+HER2- метастатический РМЖ

В ходе конгресса были озвучены результаты окончательного анализа 2-летней общей выживаемости исследования II фазы **nextMONARCH** (Hamilton и соавт.) при применении монотерапии абемациклибом или комбинации абемациклиба с тамоксифеном у пациентов с ER+HER2- мРМЖ [5]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: абемациклиб 150 мг + тамоксифен, абемациклиб 150 мг или абемациклиб 200 мг + профилактический прием лоперамида. При первичном анализе ВБП добавление тамоксифена продемонстрировало преимущество, однако незначимое статистически (9,1 мес. и 7,4 мес. соответственно; ОР=0,815; p=0,293). Выигрыш в ОВ (рис.5) составил 7,2 мес. при добавлении тамоксифена к абемациклибу, 24,2 мес. vs 17,0 мес. в группе монотерапии абемациклибом (ОР=0,62; 95% ДИ 0,40-0,97; p=0,0341). Медиана ОВ при монотерапии абемациклибом 150 мг составила 20,8 мес. и была сравнима с монотерапией абемациклибом в большей дозе 200 мг (ОР=0,96; 95% ДИ 0,64-1,44; p=0,8321).

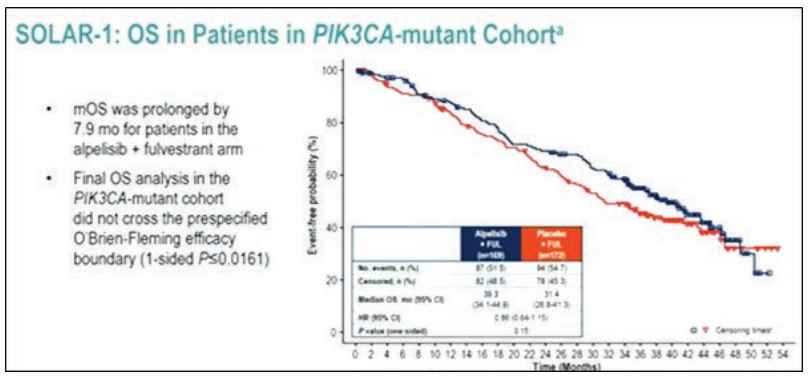


Рисунок 4. *Исследование III фазы SOLAR-1: эффективность 2-й линии терапии алпелисиб+фулвестрант vs фулвестрант+плацебо у больных PIK3CAm+ ER+ HER2-мРМЖ, получавших ингибиторы ароматазы.*

Диарея и гематологическая токсичность регистрировались реже в исследовании nextMONARCH по сравнению с исследованием MONARCH1: частота осложнений 3 степени составила 9% по сравнению с 20% соответственно.

Таким образом, добавление абемациклиба к тамоксифену обеспечило статистически значимое улучшение ОВ среди популяции предлеченных пациентов ER+HER2- мРМЖ.

Примечание: До представления данных результатов была полная уверенность, что гормонотерапия тамоксифеном станет уделом исключительно адъювантной терапии. Исследование nextMONARCH доказало, что тамоксифен может быть комбинаторным партнером к абемациклибу без риска нарастания токсичности.

Albanell и соавт. представили позитивные результаты II фазы исследования **FLIPPER: фулвестрант+палбоциклиб** vs **фулвестрант+плацебо** в 1-й линии лечения ER+ HER2- мРМЖ [6]. Согласно результатам исследования, в группе комбинированной терапии фулвестрант+палбоциклиб было достигнуто статистически значимое улучшение 1-годичной ВБП (рис.6) (83,5% vs 71,9% соответственно; ОР=0,55; 80% ДИ 0,36-0,83; p=0,064). Также было отмечено улучшение медианы ВБП и частоты объективного ответа. Данные об ОВ на данный момент предварительные.

РАННИЙ РМЖ
ER+ HER2- ранний РМЖ

В ходе Конгресса (исследование **MONARCHE**) были доложены своего рода революционные результаты – добавление таргетного препарата CDK4/6 ингибитора абемациклиба к адъювантной эндокринотерапии у пациентов с ER+ HER2- ранним РМЖ группы высокого риска достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость.

В исследование были включены сведения о 5637 больных ER+ HER2- ранним РМЖ группы высокого риска, которые рандомизировались 1:1 в группу комбинированной терапии абемациклиб (150 мг дважды в день 2 года) + стандартная адъювантная гормонотерапия vs стандартная адъювантная гормонотерапия (АГТ). Средний возраст больных в исследовании MONARCHE составил 51 год (12,6% пациентов в возрасте 40 лет), в основном женщины (99,4%) и в постменопаузе на время постановки диагноза (56,5%). У 60% были зарегистрированы региональные метастазы в 4-х и более лимфатических узлах. Адъювантную лучевую терапию получили 95,4%; химиотерапию – 95,4% больных (37% – НАХТ; 58,3% – АХТ; 3,5% – оба варианта). Адъювантную гормонотерапию (АГТ) ингибиторами ароматазы (ИА) получили 68,3%

Продолжение на стр. 7

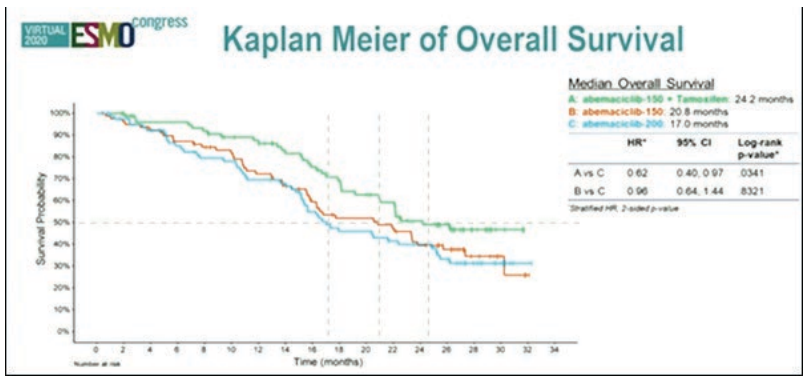


Рисунок 5. *Исследование II фазы nextMONARCH: эффективность терапии абемациклиб в дозировке 150 мг + тамоксифен vs абемациклиб в дозировке 150 мг vs абемациклиб в дозировке 200 мг + профилактический прием лоперамида у больных HR+ HER2- РМЖ, получавших гормонотерапию и химиотерапию.*

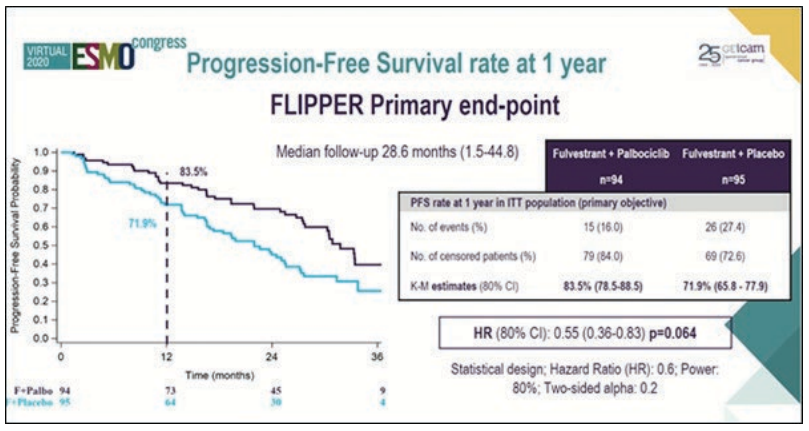


Рисунок 6. *Исследование II фазы FLIPPER: эффективность 1-й линии терапии фулвестрант+палбоциклиб vs фулвестрант+плацебо у больных HR+ HER2- метастатическим РМЖ.*

ОКТЯБРЬ – МЕСЯЦ «РОЗОВОЙ ЛЕНТЫ», ИЛИ С ЧЕГО ВСЕ НАЧИНАЛОСЬ



Гринберг Мария Владимировна
Российский университет дружбы народов, Институт онкологии Хадасса Москва, Москва

Как это началось

В октябре 1997 года гражданин США Пол Дэвидсон зарегистрировал pinkribbon.com и запустил веб-сайт, предназначенный для всех людей в мире, страдающих раком молочной железы. Веб-сайт был посвящен повышению осведомленности и финансированию мероприятий по борьбе с этой опухолью.

В 2008 году инициатива была расширена путем создания некоммерческой сети Pink Ribbon Inc. в Нью-Йорке. За прошедшие годы эта инициатива превратилась в международную платформу, как мы ее знаем сегодня, охватывая более 30 стран на 5 континентах.

Октябрь

Октябрь – официальный месяц по борьбе с раком молочной железы, и каждый год «розовее», чем предыдущий. Этот месяц посвящен повышению осведомленности людей о важности раннего выявления рака молочной железы. Месячная компания направлена на популяризацию маммографии как наиболее эффективного оружия в борьбе с раком молочной железы.

Ленточка

Лента была универсальным символом осведомленности и поддержки с 1979 года, когда Пенни Лайнген, жена одного из мужчин, удерживаемых в плену во время иранского кризиса с заложниками, решила использовать желтую ленту, чтобы выразить поддержку своему мужу и другим заложникам. Пенни Лайнген впервые публично использовала этот символ как безмолвный голос поддержки.

Десять лет спустя активистская арт-группа Visual AIDS окрасила ленту в ярко-красный цвет, сделала ее петлей и отправила на национальную сцену во время церемонии вручения премии «Тони», прикрепленной к груди актера Джереми Айронса. Опять же, символ осведомленности и поддержки.

В одночасье акция стала настолько популярной, что даже New York Times объявила 1992 год «Годом ленты».

От персикового до розового

Шарлотта Хейли, пациентка, которая перенесла рак молочной железы, представила концепцию ленты для информирования о раке груди персикового цвета. Она прикрепила ее к почтовым открыткам со словами: «Годовой бюджет Национального онкологического института составляет 1,8 миллиарда долларов США, и только 5 процентов идет на профилактику рака молочной железы. Помогите нам разбудить наших законодателей и Америку, нося эту ленту». Хейли раздавала эти открытки в местном супермаркете и писала известным женщинам, от бывших первых леди до нынешних. Ее сообщение распространилось из уст в уста. Хейли раздала тысячи таких карточек.

Лента с изображением Хейли персикового цвета вызвала интерес у Александры Пенни, главного редактора журнала Self , которая работала над выпуском журнала Self за 1992 год о Национальном месяце борьбы с раком молочной железы. Она предложила Хейли поработать совместно. Но Хейли отклонила предложение, заявив, что инициатива журнала имеет слишком выраженный коммерческий подтекст.

Не имея возможности использовать персиковую ленту Хейли по юридическим причинам, журнал Self и другие заинтересованные в продвижении идеи борьбы и поддержки пациентов, перенесших рак молочной железы, с помощью ленты перекрасили символ в розовый цвет.

Всем известный символ

Косметическая промышленность присоединилась к делу в 1991 году с помощью Эвелин Лаудер из Estée Lauder Cosmetics и Александра Пенни, главного редактора журнала Self . Когда Эвелин Лаудер и Александр Пенни работали над продвижением информации о раке молочной железы, им понравилась идея Шарлотты Хейли о раздаче лент для поддержки осведомленности о раке груди. Лаудер, Пенни и Хейли работали вместе, чтобы придумать розовую ленту, символизирующую рак груди.

Затем Пенни поняла, что нецелесообразно прикреплять ленту к каждой обложке Self, как она хотела, поэтому она позвонила Эвелин Лаудер из Estee Lauder Companies, чтобы попросить о помощи. «Давай раздадим их в бутиках Estee Lauder», – было ее восторженное предложение.

Несколько месяцев спустя журнал Self, который планировал выпуск второго ежегодного номера «Национальный месяц борьбы с раком молочной железы», с Эвелин Лаудер, старшим корпоративным вице-президентом Estee Lauder, в качестве приглашенного редактора решил создать ленту, которая будет распространяться в косметических магазинах компании.

Благодаря выходу журнала и раздаче лент символ стал известен на всю страну. Миф, что Эвелин Лаудер является создателем Розовой ленты, все еще жив. Вероятно, в коммерческих целях в интересах Estee Lauder Companies. Поскольку осведомленность о раке груди начала расти, все больше и больше организаций стали использовать розовую ленту как символ борьбы с раком.

Pink Ribbon организована исключительно в благотворительных, образовательных и научных целях. Для достижения вышеуказанных благотворительных, образовательных и научных целей задачами «розовой ленточки» являются:

Повышение осведомленности во всем мире о раке молочной железы.

Предоставлять информацию, ресурсы, поддержку и рекомендации пациентам, лицам, обеспечивающим уход, поставщикам медицинских услуг и всем людям, чья жизнь прямо или косвенно пострадала от рака груди.

Содействовать, прямо или косвенно, любым сторонним благотворительным организациям, участвующим в любом аспекте осведомленности и исследований, направленных на выявление причин и проведения диагностических мероприятий по раннему выявлению рака молочной железы.

Начало на стр. 6

больных (включая 14,2% ИА плюс супрессия овариальной функции) и АГТ тамоксифеном – 31,4% (включая 7,6% тамоксифен плюс супрессия овариальной функции).

Медиана наблюдения в исследовании составила 15,5 мес. Добавление абемациклиба к адъювантной эндокринотерапии у пациентов с ER+ HER2- рРМЖ группы высокого риска на 25,3% (статистически значимо) увеличило безрецидивную выживаемость (рис.7) (ОР=0,75; 95% ДИ 0,60-0,93; p=0,01) – если быть точнее, то выживаемость без инвазивного РМЖ (Invasive disease-free survival, IDFS). Двухлетняя IDFS составила 92,2% и 88,7% соответственно.

Также на комбинированной таргетной терапии у пациентов были значимо выше показатели выживаемости без отдаленных метастазов (Distant relapse-free survival, DRFS) (ОР=0,72; 95% ДИ 0,56-0,92; p=0,01). Двухлетняя DRFS составила 93,6% в группе абемациклиба и 90,3% в контрольной группе. Отдаленные метастазы были зарегистрированы у 106 больных в группе комбинированной терапии абемациклиб+АГТ vs у 152 больных в группе АГТ. Общими локализациями отдаленных метастазов были кости (у 32 больных в группе абемациклиб+АГТ vs у 81 больных в группе АГТ), печень (29 vs 42), легкие (21 vs 21) и церебральные метастазы (17 vs 18).

В группе абемациклиба наиболее частыми побочными эффектами были диарея, нейтропения, усталость, тогда как в контрольной группе – артралгии, приливы, усталость. Нейтропения 3 степени была зарегистрирована у 20% больных на абемациклибе; фебрильная нейтропения отмечена у 0,3% больных. Диарея развивалась в среднем на 8 день, была непродолжительной (медиана длительности диареи 2 и 3 степени составляла от 5 до 6 дней). Контролировалась диарея успешно противодиарейными препаратами и коррекцией дозы. Частота диареи 3 степени составила 7,6%, однако только 4,8% больных прекратили терапию абемациклибом по причине диареи.

Таким образом, абемациклиб является первым CDK4/6 ингибитором, который при добавлении к стандартной адъювантной гормонотерапии продемонстрировал статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости у пациентов с ER+ HER2- ранним РМЖ группы высокого риска [7].

Напротив, исследование **PALLAS** (Mayer и соавт.), сравнивавшее адъювантную терапию палбоциклиб+АГТ vs стандартная АГТ у пациентов с ER+ HER2- РМЖ с II-III стадиями следует считать негативным. Исследователям не удалось доказать преимущество в БРВ (рис.8) (88,2% и 88,5% соответственно; ОР=0,93; 95% ДИ 0,76-1,15; p=0,51) [8]. Подгрупповой анализ также не выявил категорию пациентов, получающих преимущество от добавления к гормонотерапии палбоциклиба, включая пациентов с высоким риском рецидива. Негативный результат вероятно объясняется включением в исследование преимущественно больных ER+HER2- рРМЖ группы неблагоприятного прогноза: 60% относились к группе высокого риска и 80% пациентов проводилась адъювантная химиотерапия. Поэтому с целью понимания особенностей механизма действия CDK4/6 ингибиторов в лечении больных ER+ HER2- ранним РМЖ в настоящий момент инициирована трансляционная клиническая программа TRANSPALLAS.

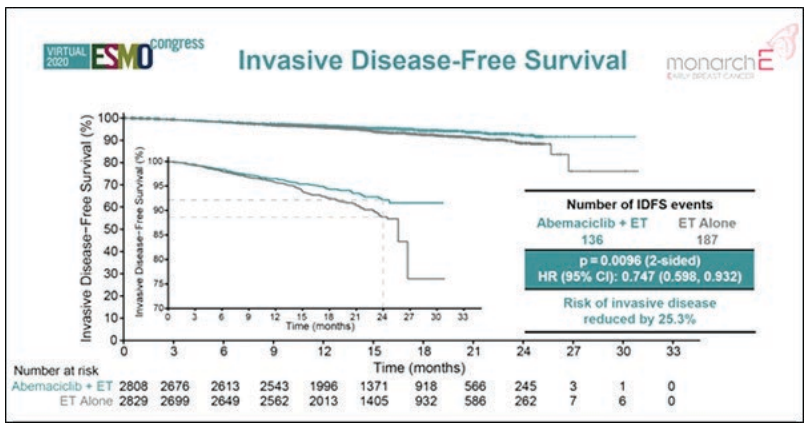


Рисунок 7. *Исследование III фазы MONARCHE: эффективность адъювантной терапии абемациклиб+гормонотерапия vs гормонотерапия у больных HR+ HER2- ранним РМЖ группы высокого риска.*

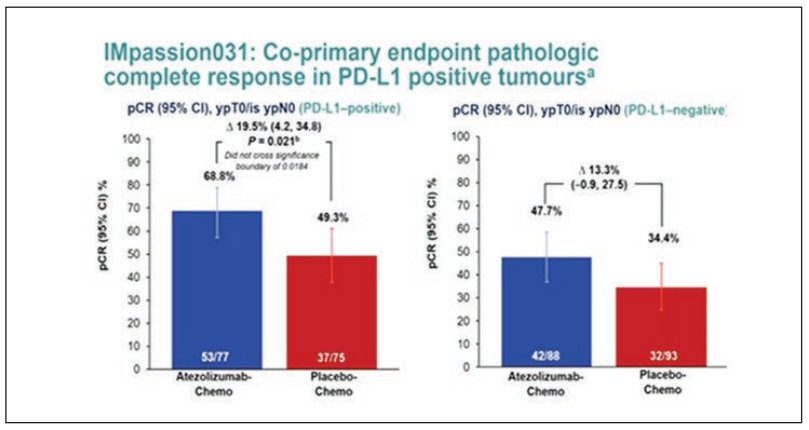


Рисунок 9. *Исследование III фазы IMpassion031: эффективность неоадъювантной терапии атезолизумаб+наб-паклитаксел vs наб-паклитаксел+плацебо у больных ранним ТНРМЖ.*

Трижды негативный ранний РМЖ

В успешном исследовании **IMPASSION031** (Harbeck и соавт.) среди пациентов с рТНРМЖ были изучены эффективность и безопасность атезолизумаба в сочетании с неоадъювантной химиотерапией (наб-паклитаксел или доксорубицин+циклофосфамид) [9]. В общей группе больных добавление атезолизумаба к НАХТ статистически значимо увеличивало частоту полных регрессов (рис.9) (pCR; ypT0/isN0) до 57,6% vs 41,1% в группе плацебо+НАХТ (p=0,0044).

Среди PD-L1+ популяции пациентов частота полных патоморфологических регрессов (pCR; ypT0/isN0) составила 68,8% в группе атезолизумаб+НАХТ и 49,3% в группе плацебо+НАХТ, что не являлось статистически значимым (p=0,021), так как граница статистической значимости была заявлена как p=0,0184. Медиана ВБП не была достигнута в обеих группах (ОР=0,76; 95% ДИ 0,40-1,44).

Наиболее частые нежелательные явления были схожи в группах и в основном были ассоциированы с химиотерапией.

По предварительным данным, в группе атезолизумаб+НАХТ было отмечено увеличение БРВ и ОВ. Важно, что среди пациентов с ранним ТНРМЖ применение комбинации атезолизумаба с НАХТ значимо увеличивает частоту полных патоморфологических регрессов независимо от PD-L1 статуса.

De Jong и соавт. были доложены сведения о прогностической значимости TILs (опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов) у молодых пациентов с ранним ТНРМЖ, не получавших адъювантную терапию [10]. Пациенты с высоким уровнем опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (более 75%) без (нео-)адъювантной терапии имели лучший прогноз (рис.10), ОВ в течение 15 лет достигала 93%. В то время как среди пациентов с низким уровнем TILs общая выживаемость в течение 15 лет составила 59%. Однако частота возникновения вторых опухолей в течение 15 лет была несколько выше в группе пациентов с высоким уровнем TILs (23 vs 14%).

Таким образом, уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) исследователями рассматривается в качестве потенциального прогностического биомаркера в исследованиях по изучению деэскалации химиотерапии у больных ранним РМЖ.

Schneeweiss и соавт. представили результаты исследования GEPAROCTO, сравнивающего у больных ранним РМЖ группы высокого риска НАХТ дозоинтенсивным режимом iddEPC (3 цикла эпирубицина каждые 2 недели + 3 цикла паклитаксела каждые 2 недели + 3 цикла циклофосфамида каждые 2 недели) vs PM(Cb) (еженедельный паклитаксел + липосомальный доксорубицин ± карбоплатин у больных ТНРМЖ) [11]. Больные HER2+ РМЖ также получали двойную анти-HER2 блокаду каждые 3 недели совместно с паклитакселом и циклофосфамидом. Медиана наблюдения составила 47,0 (1,6-61,5) месяцев.

Первичной конечной точкой исследования являлась частота pCR, которая статистически значимо не различалась в исследуемых группах дозоинтенсивного режима iddEPC и еженедельного режима PM(Cb) (48,3% vs 48,0%; ОР=0,99; 95% ДИ 0,77-1,28; p=0,979). Не было отмечено статистически значимого различия БРВ (ОР=1,16; 95% ДИ 0,85-1,59; p=0,3357) и ОВ (ОР=1,16; 95% ДИ 0,85-1,59; p=0,3357) соответственно. Однако среди пациентов с высоким уровнем TILs было отмечено преимущество в частоте pCR при дозоинтенсивном режиме.

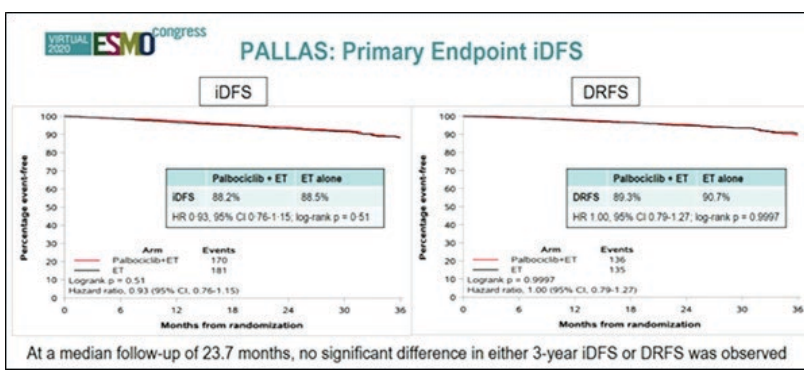


Рисунок 8. *Исследование III фазы PALLAS: эффективность адъювантной терапии палбоциклиб+гормонотерапия vs гормонотерапия у больных HR+HER2- ранним РМЖ.*

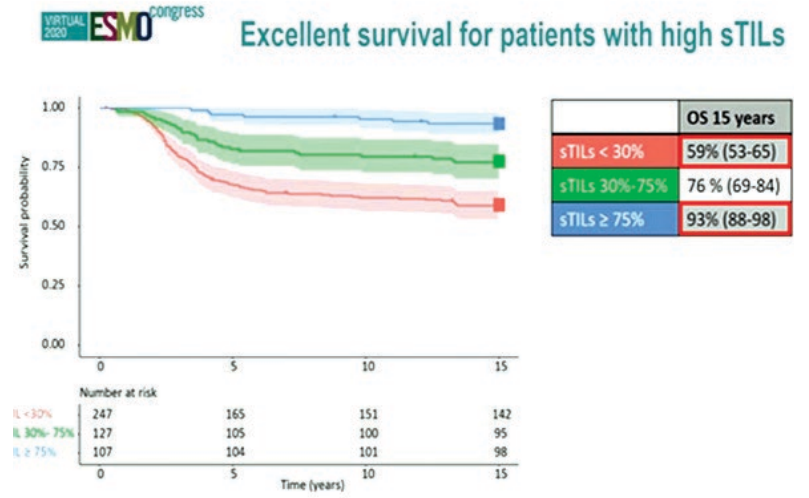


Рисунок 10. *Прогностическая значимость опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов среди молодых пациентов ранним ТНРМЖ, не получивших (нео-)адъювантную системную терапию.*

В то же время у больных ER+ HER2- РМЖ на дозоинтенсивном режиме iddEPC отмечалось увеличение БРВ и ОВ. В группе PM(Cb) БРВ составила 62,5% vs 77,9% в группе iddEPC (ОР=2,11; 95% ДИ 1,08-4,10; p=0,0284); 4-летняя ОВ – 80,1% vs 94,7% соответственно (ОР=3,26; 95% ДИ 1,06-10,00; p=0,0388), но без корреляции с увеличением частоты pCR. *Докладчиком был отмечен возможный иммуногенный долгосрочный эффект циклофосфамида при лечении больных ER+ HER2- рРМЖ группы высокого риска.*

Продолжение Конгресса ESMO следует 16-18 октября 2020.

Источники указаны на сайте: https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2020/10/01/

СНИЖАЕТ ЛИ ВЫПОЛНЕНИЕ МАММОГРАФИИ В КАЧЕСТВЕ СКРИНИНГА СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН 40 ЛЕТ? ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ UK AGE

Подходящий возрастной диапазон для начала скрининга рака молочной железы (РМЖ) остается предметом дискуссий. В нескольких исследованиях оценивалось влияние маммографического скрининга на смертность у женщин 50 лет и старше, что привело к закреплению этого возраста в качестве нижней границы начала скрининга в популяции.

В рандомизированном контролируемом исследовании UK Age, включившем 23 центра в Великобритании, 160 921 женщина в возрасте 39-41 года были распределены в соотношении 1:2 в группу ежегодного (до 48 лет) скрининга с помощью маммографии или в группу наблюдения, которое являлось стандартом. Первичной конечной точкой была смертность от РМЖ. Результаты анализировались в различные периоды наблюдения.

В группе скрининга наблюдалось значительное снижение смертности от РМЖ через 10 лет наблюдения. Так, в этой группе были зафиксированы 83 случая смерти по сравнению с 219 случаями в группе наблюдения (отношение рисков [OP] 0,75; p=0,029). С течением времени эффект достоверного снижения риска нивелировался: было выявлено 126 смертей в группе скрининга и 255 смертей после более чем 10 лет наблюдения (ОР=0,98; p=0,86).

Таким образом, в рандомизированном исследовании было показано, что ежегодная маммография у женщин в возрасте 40 лет приводила к относительному снижению риска смерти от РМЖ в первые 10 лет наблюдения. Авторы считают, что понижение границы возраста для начала скрининга с 50 до 40 лет потенциально может уменьшить смертность от этой опухоли в популяции.

Источник: *Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2020; 21(9): 1165-1172.*

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ: РАДОСТИ И ГОРЕСТИ ESMO 2020



Тюляндина Александра Сергеевна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ESMO2020 был богат на события в онкогинекологии, что позволило получить нам удовольствие от просмотра виртуального конгресса в домашних условиях. Начнем традиционно разбирать основные события по нозологиям и уделим первостепенное внимание раку яичников (РЯ), поскольку основные важные исследования были посвящены именно этой патологии.

Итак, начнем с химиотерапии (ХТ) первой линии, где были озвучены окончательные результаты продолжительности жизни (ПЖ) в исследовании ICON8 [1]. Напомню, что это исследование ставило перед собой задачу сравнить три режима: 1) стандартный режим ХТ первой линии – паклитаксел и карбоплатин; 2) карбоплатин каждые 3 недели и паклитаксел еженедельно; 3) оба препарата еженедельно (N=1566). Обновленные данные по медиане времени без прогрессирования (ВБП) продемонстрировали отсутствие различий между всеми тремя исследовательскими группами и составили 17,4 мес., 20,1 мес. и 20,1 мес. соответственно. Окончательные данные ПЖ показали отсутствие достоверных различий между группами: 47,4 мес. в группе контроля, 54,1 мес. в группе еженедельного паклитаксела и 53,4 мес. в группе еженедельного введения обоих препаратов. Выводы, которые делают исследователи, просты: режим с еженедельными введениями переносим, но не улучшает отдаленные результаты по сравнению с «золотым стандартом» паклитакселом и карбоплатином каждые 3 недели.

Закончив первую линию терапии больным РЯ, встает вопрос о поддерживающем лечении. Мы помним потрясающие результаты исследования SOLO1 (N-391), которые были озвучены на ESMO 2018, где было показано, что использование олапариба в поддерживающем режиме в течение 2-х лет после эффективной химиотерапии первой линии у больных BRCA-ассоциированным РЯ не позволяет достигнуть медианы ВБП при 3-летнем наблюдении за больными по сравнению с группой контроля. Поэтому научное сообщество с большим интересом ждало обновления отдаленных результатов этого исследования. Через два года на ESMO2020 были продемонстрированы результаты через 5 лет наблюдения за пациентками [2]. Медиана ВБП достигла своего цифрового значения и составила 56 мес. с момента рандомизации (т.е. окончания ХТ первой линии), тогда как в группе плацебо этот показатель равнялся 13,8 мес. (HR 0,33; 95% CI 0,25-0,43). Хочу отметить, что до настоящего времени у нас был предел мечтаний иметь медиану ПЖ для больных с мутацией BRCA1/2, а это только медиана ВБП! Кривые времени без прогрессирования не сходятся вместе с течением времени после прекращения приема олапариба через 2 года, и 5 лет без признаков прогрессирования переживает 48% больных РЯ с мутацией генов BRCA1/2. Среди больных, достигших полного ответа на платиносодержащую терапию первой линии, медиана ВБП не была достигнута в группе олапариба, и 52% пациенток переживают 5-летний рубеж без признаков прогрессирования, тогда как в группе плацебо эта цифра составила 22% (HR 0,37; 95% CI 0,27-0,52). Безусловно, это значимый прорыв в лечении больных распространенным раком яичников с наличием мутации BRCA1/2, позволяющем практически половине пациенток надеяться на излечение от этой болезни.

Другим исследованием по изучению PARP-ингибитора олапариба в поддержке после 1-й линии ХТ является исследование PAOLA-1 [3]. Пациентки с распространенным РЯ вне зависимости от статуса BRCA1/2, а также факторов прогноза для назначения бевацизумаба получали после окончания эффективной ХТ первой линии комбинацию олапариба и бевацизумаба (введения бевацизумаба инициировались во время ХТ) или плацебо и бевацизумаба. На ESMO 2019 было показано достоверное увеличение ВБП в группе комбинации по сравнению с группой олапариба. Исследователи провели незапланированный в исследовании анализ в зависимости от статуса HRD. При наличии мутации BRCA1/2 результаты были сопоставимы с данными SOLO1, поэтому многие эксперты пришли к мнению, что в данной популяции больных достаточно использование одного олапариба и назначение бевацизумаба не добавляет выигрыша. В группе больных с наличием нарушений в системе репарации (HRD+) также отмечался достоверный, но меньший выигрыш в медиане ВБП от добавления олапариба к бевацизумабу по сравнению с одним бевацизумабом. В группе HRD негативных больных добавление олапариба не давало никакого преимущества. На ESMO2020 были показаны данные по оценке времени до второго прогрессирования (ВБП2), то есть от момента рандомизации до развития второго последующего прогрессирования заболевания. В общей популяции было отмечено достоверное увеличение медианы ВБП2 в группе олапариба/бевацизумаба (36,5 мес.) против плацебо/бевацизумаба (32,6 мес.) (HR 0,78; 95% CI 0,64-0,95; p=0,0125). При этом любопытно, что кривые начинают расходиться после наступления второго прогрессирования. Сохраняется отмеченная ранее тенденция в зависимости от статуса HRD: при наличии мутации BRCA1/2 выигрыш от добавления олапариба составляет 14,7 мес. (HR 0,56), в группе HRD+ без мутации BRCA1/2 разница составила 20,2 мес. (HR 0,60), в группе HRD негативных больных различия не были получены (HR 0,98). На основании этого исследования FDA и EMA зарегистрировали данное показание

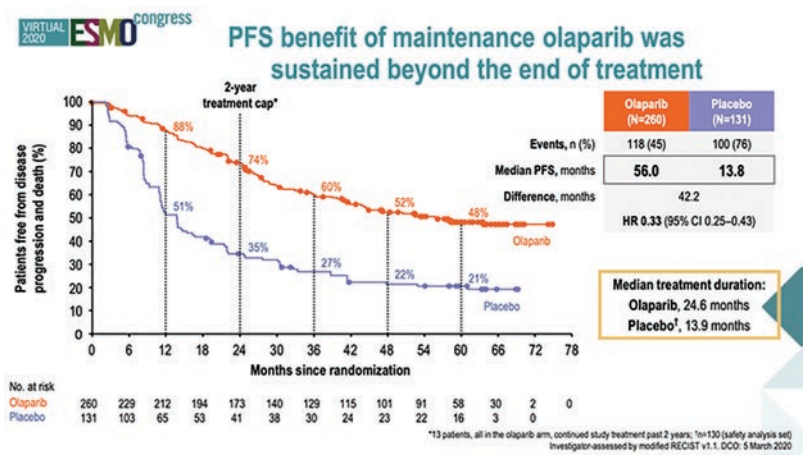


Рисунок 1. *ВБП в исследовании SOLO1.*

для использования у больных с HRD позитивным статусом. Россия не отстает от зарубежных коллег, но регистрирует комбинацию бевацизумаб и олапариб у всех больных РЯ III-IV стадий после первой линии платиносодержащей химиотерапии. Безусловно, у онкологической общественности это исследование и показание вызывает ряд вопросов. Во-первых, мы до конца не уверены в значимости назначения бевацизумаба в поддержке после первой линии, особенно у больных после полной или оптимальной циторедукции. Во-вторых, большой проблемой является отсутствие теста для определения HRD в нашей стране. Использование теста Myriad myChoice CDx для определения нарушений в системе гомологичной репарации не может стать рутинной практикой для России. А назначение комбинации двух дорогостоящих препаратов без селекции больных может ограничить возможность их использования у категории пациенток, где доказана эффективность каждого из этих препаратов по отдельности. Поэтому экспертное сообщество обращает ваше внимание на сознательный и вдумчивый подход к назначению комбинации олапариба и бевацизумаба в поддержке после первой линии терапии у больных без мутации BRCA1/2. В то же время, положительным моментом данной регистрации является мотивация ученых и генетиков на острую необходимость разработки собственного теста для выявления нарушений в системе гомологичной репарации (HRD).

Любопытным оказался post-hoc анализ результатов исследования Solo2. Напомню, что в исследование включались больные с платиночувствительным рецидивом BRCA-ассоциированного РЯ. Ранее в данной работе показано достоверное улучшение медианы ВБП на 13,6 мес., если пациентки после эффективной ХТ получали олапариб в поддержке: 19,1 мес. в группе олапариба и 5,5 мес. в группе плацебо (HR 0,30; 95% CI 0,22-0,41; p<0,0001). На ASCO2020 финальные результаты по ПЖ показали, что медиана ПЖ была выше в группе олапариба (51,7 мес.) по сравнению с группой плацебо (38,8 мес.), однако данные не достигли статистической значимости: HR 0,70, 95% CI 0,54-1,00, p=0,0537 [4]. Только в подгрупповом анализе, где исключили больных, которые получали PARP ингибиторы, в последующем было продемонстрировано достоверное увеличение ПЖ: медиана в группе олапариба – 51,7 мес., в группе плацебо – 35,8 мес. (HR 0,56; 95% CI 0,35-0,97). На ESMO2020 был проведен анализ эффективности последующей терапии в группах больных, которые ранее получали олапариб или плацебо [5]. Таких пациенток оказалось 161, из них 147 получали химиотерапию (78 в группе олапариба и 69 в группе плацебо), из них 96 больных получили платиносодержащую химиотерапию и 51 пациентка – системное лечение, не включающее препараты платины. Поддерживающую терапию PARP-ингибиторами в последующем получили всего 18 больных после платиновой комбинации. Стоит отметить, что во всех группах химиотерапии половина больных имела бесплатиновый интервал >12 мес. (в 50-59% случаев). При этом полный ответ на платиносодержащую химиотерапию достоверно чаще достигался у больных, получавших ранее плацебо (45%), а не олапариб (26%), p=0,05. Время до второго прогрессирования было достоверно ниже, если пациентки получали ранее олапариб: 6,9 мес. по сравнению с 12,6 мес. в группе плацебо (HR 2,17; 95% CI 1,47-3,19). Если пациентки после применения олапариба/плацебо получали при прогрессировании платиносодержащую химиотерапию, то тенденция была аналогичная: медиана ВБП в группе олапариба составила 7,0 мес., в группе плацебо в два раза выше – 14,3 мес. (HR 2,89; 95% CI 1,73-4,82). И только у больных, получивших неплатиновые режимы химиотерапии, не было получено различий в ВБП в зависимости от того, получали или нет ранее олапариб больные раком яичников. Авторы ставят множество вопросов для последующего анализа с целью понимания, что привело к полученным результатам: активация химиорезистентности, а именно к препаратам платины, случайная селекция больных с рецидивами, обладающими низкой чувствительностью в химиотерапии? И несмотря на полученные результаты, авторы делают заключительный вывод, что олапариб остается опцией выбора для больных с BRCA-ассоциированным раком яичников в случае развития платиночувствительного рецидива, поскольку выигрыш по времени без прогрессирования на фоне приема олапариба несомненно выше. Это первое небольшое поисковое исследование, целью которого является попытка понять, что же происходит дальше с чувствительностью к химиотерапии после использования PARP-ингибиторов. В настоящий момент будем ожидать данные других исследований с включением PARP-ингибиторов для более внимательной оценки отдаленных результатов лечения.

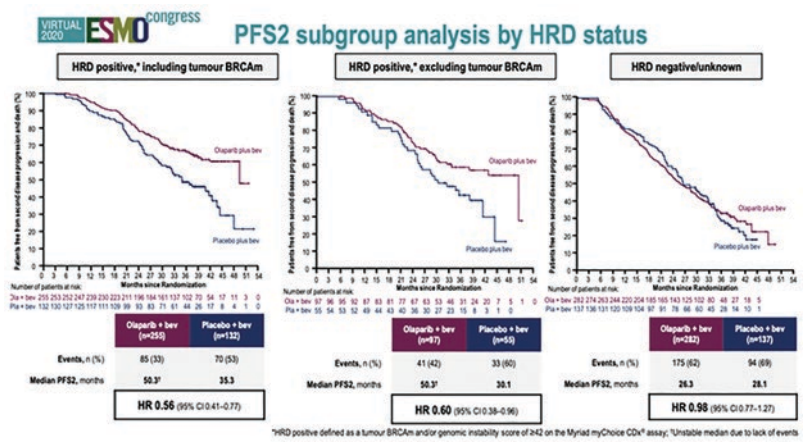


Рисунок 2. *ВБП2 в исследовании PAOLA-1 в зависимости от HRD статуса.*

Наконец-то пришли данные исследования III фазы INOVATION об уже забытом трабектидине в лечении рака яичников [6]. Напомню, что целью исследования являлась оценка эффективности бесплатиновой комбинации трабектидин/пегилированный липосомальный доксорубицин (ПЛД) по сравнению со стандартной комбинацией карбоплатин/ПЛД у больных с бесплатиновым интервалом 6-12 мес. (N=617). Первичная конечная точка (ПЖ) оказалась одинаковой в обеих группах: в экспериментальной – 21,5 мес., в контрольной – 21,3 мес. Оценка ВБП показала, что назначение платиновой комбинации достоверно увеличивает медиану ВБП на 2,5 мес. Прослушав похоронный марш по трабектидину на ESMO2020, авторы сделали вывод, что ничего лучше комбинаций с платиной не существует для лечения рецидивов в интервале 6-12 мес.

Иммунотерапия в очередной раз пытается пробить стену неэффективности у больных раком яичников. Исследование MEDIOLA – это исследование II фазы по изучению комбинации олапариба, дурвалумаба и бевацизумаба против олапариба и дурвалумаба у больных с платиночувствительным рецидивом РЯ без герминальной мутации BRCA1/2 в качестве линии лечения [8]. Первичной конечной точкой являлся контроль болезни (DCR) через 24 недели. В группе тройной комбинации DCR составил 77,4%, медиана ВБП – 14,7 мес.; в группе олапариба и дурвалумаба DCR – 28,1%, медиана ВБП – 5,5 мес. Объективный ответ составил 87,1% в группе тройной и 34,4% в группе двойной комбинации. Полученные результаты позволяют исследователям надеяться на возможность проведения успешной III фазы исследования.

Обратим внимание также на данные исследования II фазы LEAP-005, где пациенты с различными солидными опухолями получали комбинацию ленватиниба и пембролизумаба [9]. Среди них оказалась 31 пациентка РЯ, получающая данную комбинацию по поводу 4-й линии ХТ в превалирующем большинстве. Объективный от-

Продолжение на стр. 9

Начало на стр. 8

вет отмечался у 32,3% больных, что является достойным результатом для предлеченных больных, при этом контроль болезни (DCR) отмечался у 74,5% больных. И эти показатели были наиболее значительными по сравнению с пациентами с другими солидными опухолями, принимавшим участие в исследовании.

Перейдем от позитивных II фаз к огорчительным III фазам исследований. IMAGYN050 – это исследование III фазы по изучению совместного применения ХТ первой линии вместе с бевацизумабом или бевацизумабом и атезолизумабом у больных III-IV стадиями РЯ с неблагоприятным прогнозом (макроскопической резидуальной болезнью или после неоадъювантной ХТ) [10]. К сожалению, нас постигла очередная неудача, как и во всей популяции, так и в группе PD-L1+ больных не было получено достоверных различий во ВБП. Первый анализ ПЖ также показал, что добавление иммунотерапии к бевацизумабу не позволяет улучшить результаты лечения в когорте больных с таким неблагоприятным прогнозом. И только в подгрупповом анализе при PD-L1 и IC ≥5% отмечалось достоверное увеличение ВБП: медиана в группе атезолизумаба не достигнута, в группе контроля составила 20,2 мес. (HR 0,64; 95% CI 0,43-0,96; p=0,0278).

В исследование NINJA, III фаза из Японии, включались пациентки с платинорезистентными рецидивами РЯ (N=316), где больные рандомизировались на 2 группы – ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 недели или ХТ по выбору врача (гемцитабин или ПЛД) [7]. Отметим, что практически каждая 5-я больная имела гистотип светлоклеточного рака яичников. Первичная конечная точка – ПЖ – была одинакова в обеих группах и составила 10,1 мес. в когорте ниволумаба и 12,1 мес. для ХТ. В подгрупповом анализе отмечалась тенденция в пользу использования ниволумаба у больных со светлоклеточным раком яичников. Таким образом, авторы делают вывод, что ниволумаб неэффективен у всех больных, а может быть изучен у определенных субпопуляций пациенток.

Подведя итоги последних новостей в лечении рака яичников, хочется отметить, что PARP-ингибиторы сделали значительный прорыв и подарили надежду на действительную помощь нашим пациенткам, особенно среди больных с мутацией BRCA1/2. И мы все еще не теряем надежду дождаться исследований III фазы, где иммунотерапия покажет себя во всей красе при лечении больных этой непростой нозологией.

В лечении рака эндометрия я бы кратко отметила одно исследование. Это исследование II фазы по изучению комбинации летрозол и палбоциклиб [11]. Больные раком эндометрия при наличии позитивных рецепторов прогестерона рандомизировались на две группы: первая получала только летрозол, вторая комбинацию летрозола и палбоциклиба. Исследование продемонстрировало достоверное увеличение медианы ВБП в группе комбинации 8,3 мес. против 3,0 мес. в группе летрозола (HR 0,56; 95% CI 0,32-0,98; p=0,0276). Контроль болезни тоже в два раза был выше в группе комбинации – 63,6% и 37,8% соответственно. Таким образом, исследователи с радостью заключили, что продолжат изучать комбинацию гормонотерапии с палбоциклибом в рамках исследования III фазы.

В лечении больных раком шейки матки стоит отметить одно потенциально интересное исследование. Перспективными могут быть результаты исследования с использованием тизотумаба ведотина, конъюгированного моноклонального антитела против тканевого фактора, что позволяет беспрепятственно попасть в опухолевую клетку, и препарата цитостатика на основе монометилуристатина Е (ММАЕ), блокирующего образование микротрубочек, тем самым проводя к аресту клеточного цикла [12]. Пациентки с раком шейки матки и получившие как минимум 2 линии ХТ включались в исследование II фазы, где получали данный препарат каждые 3 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Частота объективных эффектов составила 24%, медиана контроля болезни – 8,3 мес. Медиана ВБП равнялась 4.2 мес., ПЖ – 12,1 мес. Исследователи отметили, что эффективность терапии не коррелировала с экспрессией тканевого фактора на мембране опухолевых клеток. Данный препарат может стать основным конкурентом пембролизумаба в лечении рецидивов рака шейки, где частота объективных ответов составляет 14,6% у больных с PD-L1 позитивным статусом.

В заключение хочу отметить, что это ESMO2020 хоть и было уже привычно виртуальным, но позволило нам радоваться новым изменениям в лечении онкогинекологических больных, позволяющим нам развиваться дальше, надеяться на успехи в лечении наших пациенток дома и на работе. Берегите себя, дорогие коллеги!

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЛИ ПРОТОКОВОЙ КАРЦИНОМОЙ IN SITU. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ DBCG HYPO

Учитывая неудовлетворительные результаты гипофракционированной лучевой терапии при раннем раке молочной железы (РМЖ), доза 50 Гр за 25 фракций оставалась стандартной схемой на протяжении 38 лет. Результаты последних исследований стимулировали возобновление интереса к гипофракционированию, в том числе инициации исследования DBCG HYPO по типу non-inferiority, опубликованного в JCO. Гипотеза была основана на равной частоте уплотнений в молочной железе как после применения режима гипофракционирования (доза 40 Гр за 15 фракций), так и стандартной лучевой терапии (доза 50 Гр за 25 фракций).

1854 больных ранним РМЖ (N=1608) или протоковой карциномой in situ (N=246) после хирургического органосохраняющего лечения были рандомизированы в группу гипофракционированной лучевой терапии (N=917) и в группу стандартной лучевой терапии (N=937). Первичной конечной точкой была 3-летняя частота уплотнений 2-3 степени в молочной железе.

3-летняя частота уплотнений составила 11,8% (95% ДИ 9,7-14,1%) в группе 50 Гр и 9,0% (95% ДИ 7,2-11,1%) в группе 40 Гр (разница в рисках -2,7%; P=0,07). Телеангиэктазии, диспигментации, появление рубцов, отеки и боль выявлялись с низкой частотой в обеих группах, а косметический результат и удовлетворенность пациенток внешним видом груди были высокими вне зависимости от дозы. 9-летний риск локорегионального рецидива составил 3,3% в группе 50 Гр и 3,0% в группе 40 Гр (разница в риске -0,3%). 9-летняя общая выживаемость была 93,4% и 93,4% в этих группах соответственно. Возникновение ассоциированных с лучевой терапией заболеваний сердца и легких было редким и не зависело от режима фракционирования.

Авторы сделали вывод, что гипофракционированное облучение молочной железы после хирургического лечения не привело к большей частоте уплотнений в железе по сравнению со стандартной лучевой терапией, и риск локорегионального рецидива в течение 9 лет был низким.

Источник: *Birgitte V. Offersen, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. DOI: 10.1200/JCO.20.01363. Journal of Clinical Oncology, published online before print September 10, 2020.*

Литература:

1. Clamp AR, et al. ICON8: Overall survival results in a GCIG phase III randomised controlled trial of weekly dose-dense chemotherapy in first line epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma treatment. ESMO Virtual Congress 2020, Abstract 805O.

2. Banerjee S, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S551-S589.

3. González Martín A, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian carcinoma (HGOC): Final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215.

4. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. J Clin Oncol. 2020; 38 (suppl; abstr 6002).

5. Frenel J, et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2 mutated platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) progressing on olaparib vs placebo: The SOLO2/ENGOT Ov-21 trial. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S551-S589.

6. Colombo N, et al. INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215.

7. Omatsu K, et al. Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant (advanced or recurrent) ovarian cancer: Open-label, randomized trial in Japan (NINJA trial). Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S551-S589

8. Drew Y, et al. Phase II study of olaparib (O) plus durvalumab (D) and bevacizumab (B) (MEDIOLA): Initial results in patients (pts) with non-germline BRCA-mutated (non-gBRCAm) platinum sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC). Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S551-S589.

9. Lwin Z, et al. LEAP-005: Phase 2 Study of Lenvatinib (Len) Plus Pembrolizumab (Pembro) in Patients (Pts) With Previously Treated Advanced Solid Tumors. ESMO Virtual Congress 2020, LBA41.

10. Moore KN, et al. Primary results from IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39, a double-blind placebo (pbo)-controlled randomised phase III trial of bevacizumab (bev)-containing therapy ± atezolizumab (atezo) for newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer (OC). Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215.

11. Mirza MR, et al. A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO/ENGOT-EN3 trial. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215.

12. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens A, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer: Results from the phase II innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 study. Ann Oncol. 2020; 31 (Suppl_4): S1142-S1215.

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



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

Исследование HYPO Датской группы по изучению рака молочной железы (DBCG) стало, возможно, завершающим в списке крупных проспективных рандомизированных исследований по применению умеренного гипофракционирования после органосохраняющих операций у пациенток с ранним раком молочной железы. Оно в очередной раз напомнило нам, какой долгий путь прошло гипофракционирование, от первых доклинических исследований 1950-х годов, показавших, что карциномы молочной железы имеют невысокий коэффициент α/β, что делает их более чувствительными к величине фракции, через известные британские исследования UK-START A&B и канадское Ontario, продемонстрировавшие, что более короткие режимы равноэффективны традиционным и схожи в плане токсичности. После появления первых (очень осторожных, с ограничениями) рекомендаций ASTRO 2011 года по применению умеренного гипофракционирования в адъюванте у больных ранним раком молочной железы режим начал применяться все чаще и чаще во всем мире. Датские исследователи во главе с Birgitte Offersen (входящей в группу экспертов по лучевой терапии РМЖ ESTRO, что уже подразумевает некий знак качества) подключились к изучению вопроса значительно позже предшественников – в 2009 году. Доказательств равноэффективности режимов было уже немало, а убедиться в том, что более короткий режим не хуже в плане частоты поздних осложнений, никогда не лишне.

Солидное количество набранных пациенток (почти 1900), ювелирное распределение в группы по большинству параметров, солидный период наблюдения (медиана – более 7 лет), скрупулезное описание всех возможных возникающих осложнений, статистический анализ сомнений не вызывают. Основной вывод исследователей – что частота индурации молочной железы 2-3 степени была не выше, а даже несколько ниже в группе гипофракционирования, чем в традиционной, при схожем риске локорегионального рецидива – заставляет задуматься: не связано ли это с тем, что эквивалентная доза в перерасчете на 2 Гр при использовании режима 40 Гр за 15 фракций реально ниже, чем 50 Гр, составляя 45,36 Гр? В реальной практике мы чаще добавляем еще одну фракцию, особенно если есть какие-либо факторы риска. Обращает на себя внимание тот факт, что дополнительное облучение (буст) ложа опухоли проводилось примерно четверти пациенток (23,1%) в дозе 10 Гр (у большинства), причем если в центрах Германии всем пациенткам подводился буст, то в Дании и Норвегии – меньшинству (примерно 15%). Связано ли это с особенностями национальных рекомендаций, были ли изначально обговорены показания к бусту, авторы не пояснили. При этом в обсуждении сказано, что стратификация пациенток по объему молочной железы (больше или меньше 600 мл), наличию или отсутствию системного лечения и его типу (гормонотерапия, химиотерапия) и по наличию/отсутствию буста была проведена, и ни один из этих факторов не влиял на частоту и выраженность индурации в молочной железе. Forest plot диаграмм, подтверждающих это, увы, не представлено, хотя любой из упомянутых факторов чаще всего оказывает влияние на косметический результат.

В любом случае, исследование HYPO своими данными – отсутствием различий в риске рецидива, смертности и общей выживаемости при равноценных косметических результатах – еще раз доказывает, что о 5-недельном облучении пациенток с ранним РМЖ после органосохраняющих операций можно не вспоминать. В период продолжающейся пандемии подобная деэскалация у пациенток с минимальным риском более чем оправдана – и уже гораздо более привычна, нежели еще более короткий вариант из исследования FAST-Forward (26 Гр за 5 фракций). Ждем большего количества исследований по безопасности и равноэффективности умеренного гипофракционирования при облучении региональных зон лимфоузлов и грудной стенки после мастэктомии.

ВИРТУАЛЬНЫЙ ESMO 2020: ЗАМЕТКИ РАДИОТЕРАПЕВТА



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

Рак легкого

Радиотерапевтам ESMO 2020 запомнится как минимум тем фактом, что на нем были представлены результаты столь долгожданного проспективного рандомизированного исследования III фазы Lung ART [1]. Послеоперационная лучевая терапия (PORT) у радикально прооперированных больных немелкоклеточным раком легкого вот уже на протяжении более 2 десятков лет волнует умы исследователей и практикующих врачей – с тех пор, как в 1998 году появились результаты первого крупного PORT метаанализа, продемонстрировавшего крайне негативное влияние облучения на общую выживаемость прооперированных больных [2]. Главным нерешенным пока вопросом оставался следующий: дает ли PORT преимущества у пациентов с вовлеченными лимфоузлами средостения, то есть нужно ли обязательно облучать пациентов с N2? Lung ART, инициированное еще в 2007 году, было призвано оценить роль адъювантного облучения средостения с применением современных технологий лучевой терапии у адекватно стадированных и радикально прооперированных больных НМРЛ с N2. Всего 501 пациент был включен, из них 252 получали PORT в течение 5 недель, а 249 вошли в контрольную группу.

В итоге выживаемость без прогрессирования составила 47,1% с PORT и 43,8% в группе наблюдения, без статистической достоверности (p=0,16, рис.1), общая выживаемость за 3 года оказалась также сопоставима (66,5% с PORT против 68,5% в контроле, рис.2). При этом PORT почти наполовину снизила риск рецидива в средостении (25% против 46%) – но ценой более высокой сердечно-легочной токсичности, ставшей причиной смерти у 16,2% больных против 2,0% в группе контроля. В целом кардио-пульмональные осложнения 3-4 степени отмечены у 10,8% пациентов после PORT и у 4,9% из наблюдаемых больных. Основной вывод, сделанный главным исследователем Cecile Le Pechoux, – PORT, даже с применением современных технологий лучевой терапии, не должна быть рекомендована как стандарт адъювантного лечения больных с II/III стадией НМРЛ с N2. Возможно, лишь отобранные пациенты с высоким риском рецидива будут выигрывать от послеоперационного облучения, но эти показания ученым еще предстоит четко определить, а появление результатов Lung Art наверняка изменит существующие международные рекомендации и ежедневную практику врачей.

В России послеоперационное облучение при НМРЛ применяется порой необоснованно часто – видимо, мнение, что трехкомпонентное лечение в случае резектабельного рака предпочтительнее, достаточно сильно в нашем медицинском сообществе. В официальных рекомендациях АОР по НМРЛ нет четких указаний, в каких клинических ситуациях надо проводить адъювантную лучевую терапию; в рекомендациях RUSSCO отмечено, что адъювантная ХТ и ЛТ показаны во ВСЕХ случаях N2 при отсутствии показаний. Результаты Lung Art – это солидный повод для пересмотра имеющихся подходов. В связи с этим предлагаем вам сразу ответить на пару вопросов короткого опросника – если вы занимаетесь лечением больных НМРЛ.

Рак легкого относится к тем злокачественным опухолям, в лечении которых лучевая и химиолучевая терапия играют важнейшую роль. Последние годы продемонстрировали преимущества добавления иммунотерапии к ХЛТ, прежде всего, с целью консолидации при НМРЛ (в отличие от консолидирующей химиотерапии) – но это стимулировало и поиск альтернативных комбинаций (одновременно с ХЛТ, до ХЛТ и т.д.), а также применение иммунотерапии для лечения мелкоклеточного рака легкого.

В рандомизированном исследовании II фазы STIMULI [3] авторы стремились продемонстрировать преимущества консолидирующей терапии ниволумабом и ипилимумабом после стандартной ХЛТ и профилактического облучения мозга у больных с ограниченной стадией МКРЛ. Семьдесят восемь пациентов получили 4 курса комбинированной иммунотерапии с последующей монотерапией ниволумабом до 12 месяцев, а 75 оставались под наблюдением. Исследование было закрыто после включения лишь половины от запланированного числа пациентов по причине медленного набора больных, но имеющиеся данные были проанализированы. Увы, консолидация не принесла оптимизма: во-первых, частота клинически значимых побочных эффектов ≥3 степени оказалась в 2,5 раза выше по сравнению с группой наблюдения (62% против 25%, включая 4 летальных случая), средний промежуток времени до прекращения иммунотерапии составил всего 1,7 месяца. Разницы в выживаемости без прогрессирования практически не было: медиана ВБП составила 10,7 мес. в группе консолидации против 14,5 мес. при наблюдении. Стандартное лечение МКРЛ пока удерживает свои позиции.

Но стандартное химиолучевое лечение также требует усовершенствования. Общепринятые дозы лучевой терапии для ХЛТ МКРЛ (45 Гр при гиперфракционированном облучении 2 раза в сутки) в комбинации с химиотерапией приводят к излечению не более чем трети пациентов, поэтому норвежские авторы в своем проспективном исследовании II фазы задались целью оценить безопасность и эффективность эскалации дозы ХЛТ до 60 Гр [4]. В исследование было включено 160 больных с локализованными стадиями МКРЛ, большинство из которых (81%) имели III стадию. После 2 курсов индукционной химиотерапии с платиной и этопозидом пациентам проводилась одновременная ХЛТ, а также тщательно оценивалось качество жизни с применением шкалы EORTC. Токсичность лечения, которая в большей степени беспокоила авторов, оказалась примерно одинаковой в двух группах, без явных различий в частоте и выраженности дисфагий, физической активности и качества жизни в целом. Но при этом показатели выживаемости за 2 года были значительно улучшены в группе эскалации дозы: медиана ОВ составила 42 мес. против 23 мес. (p=0,27), а 2-летняя ОВ – 70% против 46% (p=0,002). Видимо, и для высокочувствительного к ионизирующему излучению мелкоклеточного рака легкого доза имеет немалое значение и должна быть доведена до 60 Гр, как и при НМРЛ.

Опухоли головы и шеи

Мультицентрическое исследование II фазы GORTEC 2015-01 «PembroRad» [5] стало первым по изучению эффективности пембролизумаба на фоне лучевой терапии в сравнении с традиционным вариантом лечения – облучением с цетуксимабом у пациентов с местнораспространенными опухолями головы и шеи T3-4, не подходящими для ХЛТ с цисплатином. Шестьдесят пять пациентов с плоскоклеточным раком ротовой полости, ротоглотки, гортаноглотки или гортани были рандомизированы в группу Cetux-RT, и 66 – в группу Pembro-RT. Несмотря на то, что токсичность лечения в исследуемой группе была ниже (74% против 92% осложнений 3 и более степени), это преимущество явилось единственным: ни локорегиональный контроль (60% против 59%), ни выживаемость без прогрессирования за 2 года (42% против 40%) не были улучшены с пембролизумабом.

Провальными стали и результаты первого проспективного исследования III фазы JAVELIN Head and Neck 100 по одновременному применению авелумаба, анти-PD-L1 антитела, или плацебо одновременно со стандартным химиолучевым лечением (IMRT 70 Гр + цисплатин) у больных с ОГШ III-IVB стадий [6]. Исследование было остановлено раньше времени после набора 697 больных по причине отсутствия преимуществ лечения с авелумабом, которое при том оказалось более токсичным (80% против 74% осложнений 3 степени и более в сравнении с группой плацебо). Анализ по подгруппам показал, что только пациенты с высокой экспрессией PD-L1 имели преимущества в выживаемости без прогрессирования (HR=0,59), по всем остальным показателям, включая общую выживаемость, стандартная ХЛТ оказалась надежнее софистицированного лечения.

В обсуждении результатов доктор S. Oosting из Нидерландов предположила существование нескольких причин провала иммунотерапии в комбинации с облучением при ОГШ, одна из которых – негативный эффект лучевой терапии, заключающийся в разрушении чувствительных опухолеспецифичных Т-лимфоцитов при облучении региональных лимфоузлов, где они активируются (лимфопения – одно из наиболее частых осложнений лучевого и химиолучевого лечения), изменения в иммунном микроокружении опухоли и неспособность антител к аккумуляции в опухолевом микроокружении во время и после лучевой терапии. Исследование III фазы Keynote-412 имеет дизайн, схожий с JAVELIN HN100, только с применением пембролизумаба, будем ожидать его результатов – но пока нет никаких доказательных данных, что добавление ингибиторов контрольных точек к ХЛТ более эффективно, чем стандартное лечение.

В отличие от чекпойнт ингибиторов, такой препарат, как Xevinapant (Debio 1143), относящийся к пероральным антагонистам белков ингибиторов апоптоза (они экспрессируются многими опухолями, в том числе и плоскоклеточными карциномами головы и шеи), почти триумфально проявил себя в комбинации со стандартной ХЛТ с цисплатином в рандомизированном исследовании II фазы от французских авторов группы GORTEC [7]. Этот препарат ранее продемонстрировал ярко выраженные химио/радиосенсибилизирующие свойства в опухолевых моделях карцином ГиШ, и в клиническом исследовании авторы надеялись достичь достоверного улучшения локорегионального контроля и выживаемости без прогрессирования при добавлении его к ХЛТ на основе цисплатина. Первые результаты за 18-месячный период наблюдения, представленные на прошлогоднем ESMO, оправдали ожидания, а ESMO 2020 их еще раз подтвердил. Девяносто шесть пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи и плохим прогнозом (ВПЧ-негативные, курильщики) были рандомизированы в группы Debio 1143 или плацебо на фоне ХЛТ с цисплатином. Локорегиональный контроль за 3 года был значительно лучше в группе Debio 1143 (78% против 56%, HR=0,47), хотя медиана не была достигнута ни в одной группе, а 3-летняя выживаемость без прогрессирования оказалась ровно в 2 раза и статистически достоверно лучше с Debio: 72% против 36% (p=0,0023, HR=0,34). Медиана PFS в группе плацебо составила 16,9 месяца, в исследуемой она не была достигнута, также как и медиана общей выживаемости. 3-летняя общая выживаемость оказалась достоверно увеличена на 15% за 3 года (66% против 51%, p=0,0261), при этом спектр и выраженность ранних и поздних осложнений был схож в обеих группах. В настоящее время продолжается набор в исследование III фазы TrilynX, призванное подтвердить полученные результаты. Нам же пока стоит запомнить это название – Xevinapant.

Рак пищевода

Наконец, еще одно позитивное исследование на ESMO 2020, в схеме которого присутствовала лучевая терапия – CheckMate 577 study [8]. Рак пищевода и гастроэзофагеального соединения – одна из наиболее коварных злокачественных опухолей, требующая мультимодального подхода для большинства пациентов, подлежащих радикальному лечению. Неоадъювантная ХЛТ с последующей радикальной операцией являются стандартом на протяжении десятилетия и даже более, но рецидивы и отдаленное метастазирование опухолей пищевода по-прежнему остаются огромной проблемой при том, что какое-либо адъювантное/консолидирующее лечение не присутствует в рекомендациях.

CheckMate 577 стало первым международным рандомизированным двойным слепым исследованием по применению иммунотерапии ниволумабом в адъювантном режиме у пациентов с раком пищевода и гастроэзофагеального перехода (ГЭП), прошедших тримодальное лечение – неоадъювантную ХЛТ с последующей радикальной резекцией.

В исследование было включено 794 больных с плоскоклеточным раком (по 29% в каждой группе) и аденокарциномами (по 71%) пищевода и ГЭП II/III стадий после неоадъювантной ХЛТ (схемы и дозы не обозначались) и R0 резекции, причем у всех пациентов имелись резидуальные опухолевые очаги (≥ypT1 и/или ≥ypN1). Пациенты рандомизировались в группу ниволумаба или плаце-

Продолжение на стр. 10

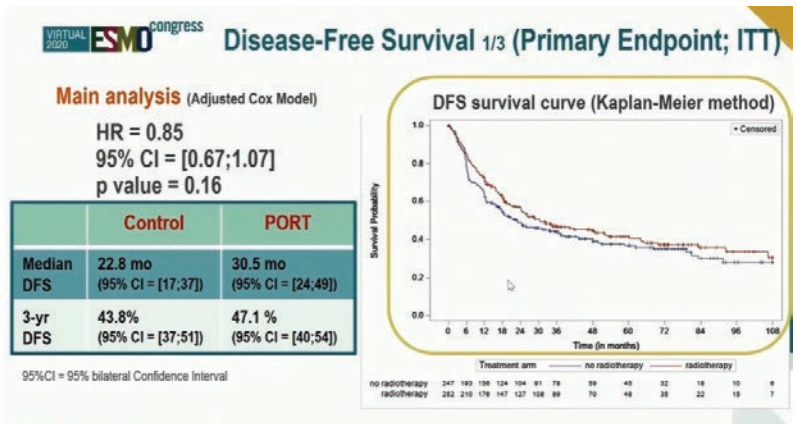


Рисунок 1. *Выживаемость без прогрессирования по данным исследования Lung ART [1].*

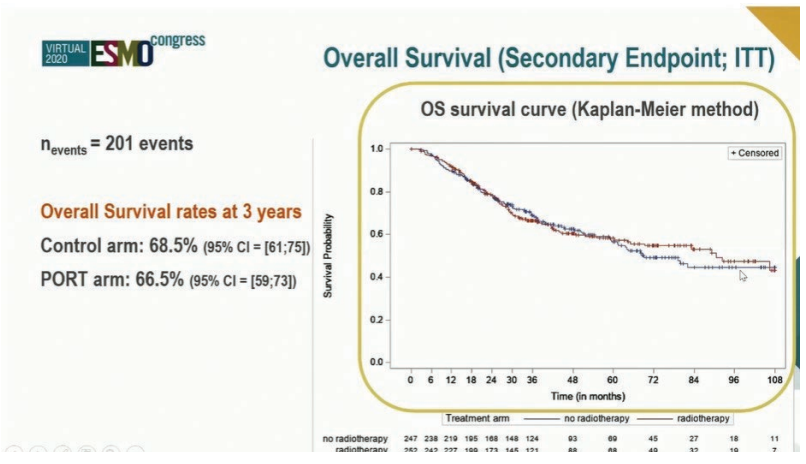


Рисунок 2. *Общая выживаемость по данным исследования Lung ART [1].*

Начало на стр. 10

бо в соотношении 2:1. Цели работы были полностью достигнуты: выживаемость без прогрессирования в качестве первичной конечной точки была значительно и высокодостоверно лучше в группе ниволумаба (HR 0,69; 96,4% CI 0,56-0,86; P=0,0003), а медиана ВБП оказалась вдвое выше (22,4 мес. по сравнению с 11,0 мес. в группе плацебо). При этом анализ по подгруппам показал преимущество подхода вне зависимости от морфологии, PD-L1 статуса, степени поражения лимфоузлов, пола, возраста и состояния пациента, а частота и выраженность осложнений практически не отличались между группами. Впервые после исследований по меланоме исследование CheckMate 577 с ниволумабом продемонстрировало такое преимущество препарата в качестве адъюванта.

Для радиотерапевтов эти результаты имею большое значение. Если подобная схема войдет в стандарты лечения рака пищевода/ГЭП, то крайне важно сделать так, чтобы неоадъювантный этап лечения – химиолучевая терапия – был максимально толерантным для пациента, без развития клинически выраженных ранних или поздних осложнений. Достичь этого можно путем максимально качественной предлучевой подготовки, правильного оконтуривания и планирования, своевременного проведения химиотерапии одновременно с облучением, применения современных технологий лучевой терапии. Учитывая тот факт, что перед нами не стоит задача добиться полного патоморфологического регресса (в CheckMate 577 включены пациенты с резидуальными опухолями), можно ограничиться и меньшими дозами лучевой терапии, чтобы пациент в итоге смог пройти через оперативный этап и перейти к важнейшему завершающему этапу радикального лечения – адъювантной иммунотерапии – с минимальными проблемами или без них.

Источники:

1. *Le Pechoux C. et al. An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. Annals of Oncology, Volume 31 Supplement 4, September 2020*
2. *PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. Lancet 1998;352: 257–263*
3. *Peters S. et al. Consolidation ipilimumab and nivolumab vs observation in limited stage SCLC after chemo-radiotherapy: Results from the ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. Annals of Oncology, Volume 31 Supplement 4, September 2020*
4. *Gronberg BH et al. Patient reported outcomes from a randomized phase II trial comparing standard-dose with high-dose twice daily (BID) thoracic radiotherapy (TRT) in limited stage small cell lung cancer (LS SCLC). Annals of Oncology, Volume 31 Supplement 4, September 2020*
5. *Tao Y. et al. Pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-01 "PembroRad" randomized trial. Annals of Oncology, Volume 31 Supplement 4, September 2020*
6. *Cohen EE, Ferris RL, Psyrri A, et al. Primary results of the phase III JAVELIN head & neck 100 trial: Avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). Annals of Oncology, Volume 31 Supplement 4, September 2020*
7. *Bourhis J. et al. 3-years follow-up of double-blind randomized phase II comparing concurrent high-dose cisplatin chemo-radiation plus xevinapant or placebo in high-risk patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215.*
8. *Kelly RJ et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study. Annals of Oncology, Volume 31 Supplement 4, September 2020*



РАК ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА. НОВОСТИ ESMO 2020



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

В этом году конгресс ESMO ознаменовался сразу 4 знаковыми исследованиями с иммунотерапией, изменяющими наши подходы в лечении рака пищевода и желудка.

Операбельный рак пищевода

Первое из них было посвящено адъювантной терапии больных операбельным раком пищевода. На сегодняшний момент пациентам с плоскоклеточным раком после хирургического лечения в объеме R0 в послеоперационном периоде проведение адъювантной терапии не рекомендуется. При аденокарциномах послеоперационная химиотерапия может быть проведена в двух ситуациях: как заключительная часть периоперационной терапии либо собственно адъювантно при локализации опухоли в пищеводно-желудочном переходе (по принципам лечения рака желудка).

В исследовании CHECKMATE-577 [1] пациенты с раком пищевода, получившие комплексное лечение (предоперационную химиолучевую терапию и хирургическое лечение) и у которых не был достигнут полный лечебный патоморфоз (pCR), рандомизировались в группу наблюдения или терапии ниволумабом в течение 1 года. Первичной задачей исследования было улучшение безрецидивной выживаемости (DFS). В исследовании приняли участие 794 пациента, в основном, из Европы, США и Канады, плоскоклеточный рак был у 29% больных. Иммунотерапия вдвое увеличила медиану DFS (с 11,0 до 22,4 мес.; HR 0,69; 95% ДИ 0,56-0,86), 2-летние результаты не были представлены, но, судя по графику, это вылилось в увеличение показателя с приблизительно 38% до 48% (рис.1.). Подгрупповой анализ показал схожий выигрыш как для аденокарцином, так и для плоскоклеточных раков, экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках также не влияла на эффективность. Отмечено отсутствие улучшения DFS у пациентов с опухолью пищеводно-желудочного перехода (40% больных). Данные по общей выживаемости (OS) еще не представлены. Интересно, что терапия ниволумабом хорошо переносилась в столь тяжело предлеченной группе больных – частота осложнений не отличалась от группы с плацебо.

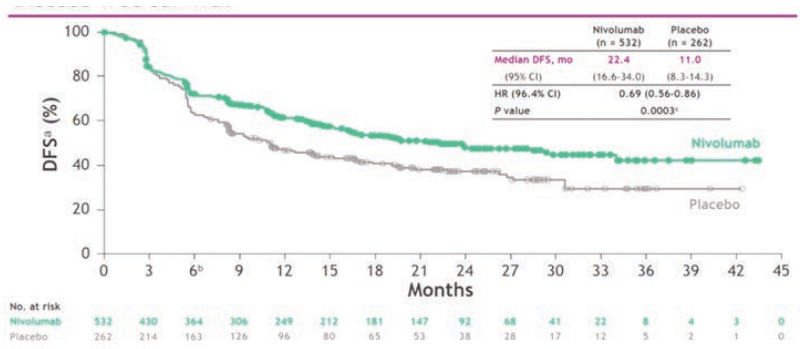


Рисунок 1. *Исследование CHECKMATE-577, безрецидивная выживаемость.*

Метастатический рак пищевода, первая линия

Не существует стандартной терапии первой линии метастатического рака пищевода. Аденокарциномы лечатся по принципам рака желудка, при плоскоклеточном раке она строится на трех препаратах – производных платины, фторпиримидинах и таксанах. Иммунотерапия – пембролизумаб и ниволумаб – применяется самостоятельно в качестве второй линии у пациентов с плоскоклеточным раком с гиперэкспрессией PD-L1 CPS ≥10% и TPS ≥1% соответственно. На ESMO2020 были доложены результаты исследования III фазы KEYNOTE-590, в котором пациенты в качестве первой линии терапии получали комбинацию цисплатина (80 мг/м2 день 1) и фторурацила (800 мг/м2 в сутки 120-часовая инфузия 1-5 дни) с пембролизумабом или плацебо [2]. Статистический анализ предполагал сложный иерархический дизайн, где на первом этапе планировалось показать выигрыш в выживаемости до прогрессирования (PFS) в группе плоскоклеточного рака (73% всех пациентов), OS в группе плоскоклеточного рака с гиперэкспрессией PD-L1 (CPS ≥10) и уже далее на всей популяции пациентов.

Добавление пембролизумаба привело к значимому улучшению OS при плоскоклеточном раке с CPS ≥10, которая встречалась у 52% больных, повысив медиану OS с 8,8 до 13,9 мес. (HR 0,57; 95% ДИ 0,43-0,75) (рис.2). Эффективность комбинации в остальных подгруппах пациентов в зависимости от морфологии и экспрессии PD-L1 в отношении PFS и OS была меньшей, детальные результаты не представлены. Также возросла и частота объективного ответа (ЧОО), составив в экспериментальной группе у всех больных 45% по сравнению с 29,3% при одной химиотерапии. Переносимость нового режима оказалась приемлемой, увеличив частоту осложнений 3-4 степени с 67,6% до 71,9%.

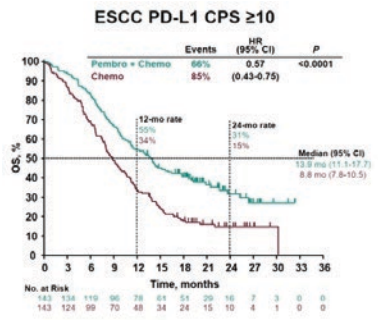


Рисунок 2. *Исследование KEYNOTE-590, общая выживаемость.*

Метастатический рак желудка

В лечении метастатического рака желудка иммунотерапия до последнего времени занимала скромное место в третьей и последующих линиях терапии – ниволумаб вне зависимости от экспрессии PD-L1, а пембролизумаб – при уровне экспрессии CPS ≥1. Попытки «прорыва» пембролизумаба и авелумаба во вторую и первую линии лечения не увенчались успехом. На ESMO2020 были представлены результаты сразу двух исследований – CHECKMATE-649 и ATTRACTION-4, в которых в качестве первой линии терапии изучалось добавление ниволумаба к химиотерапии.

В первом из них 1581 пациент был рандомизирован в группы химиотерапии (XELOX или FOLFOX), химиотерапии + ниволумаб [3]. Статистический анализ предполагал иерархический дизайн, где первоначально было необходимо показать улучшение ОВ в группе с CPS ≥5, далее с CPS ≥1 и потом уже на всех пациентах. Большинство больных было из не стран Азии, собственно рак желудка имел место у 70% пациентов, а у 18% и 13% была аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода и пищевода соответственно. В группе химиоиммунотерапии у пациентов с CPS ≥5 (60% всех больных) удалось достичь значимого увеличения ОВ – медианы с 11,1 до 14,4 мес. (HR 0,71; 95% ДИ 0,59-0,86), 1-летняя OS выросла с 46% до 57% (рис.3). Увеличилась и ЧОО – с 45% до 60%. Выигрыш в OS отмечался и в подгруппе с CPS ≥1 и у всех пациентов, однако сделать вывод о реальной эффективности нового подхода в подгруппе пациентов с отсутствием или низкой экспрессией PD-L1 невозможно, так как не были представлены результаты поданализа в зависимости от уровня CPS. Добавление ниволумаба привело к закономерному росту токсичности – с 44% до 59% выросла частота осложнений 3-4 степени, а прекратили лечение вследствие токсичности 32% и 53% соответственно.

Продолжение на стр. 12

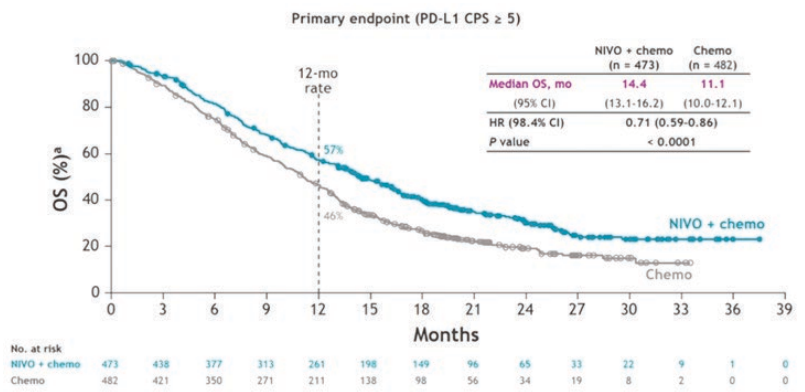


Рисунок 3. *CHECKMATE-649, общая выживаемость (CPS ≥5).*

ESMO 2020. КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК



Коваленко Елена Игоревна
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



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

I. Большая часть исследований по колоректальному раку (КРР), представленных на ESMO2020, была посвящена вопросам лечения и мониторинга метастатической болезни.

1. Целесообразность удаления бессимптомной первичной опухоли при первично-метастатическом КРР.

Необходимость удаления бессимптомной первичной опухоли при диссеминированном колоректальном раке по-прежнему не определена и является предметом оживленных дискуссий и продолжающихся клинических исследований. В этом году были представлены обновленные результаты рандомизированного японского исследования III фазы JCOG1007 (iPACS), сравнивающего резекцию первичной опухоли плюс химиотерапию только с химиотерапией при колоректальном раке IV стадии [1]. Ранее опубликованные результаты не продемонстрировали преимущества в общей выживаемости у больных, перенесших резекцию первичной опухоли, в сравнении с одной только химиотерапией. На ESMO2020 были представлены обновленные результаты по общей выживаемости. В исследование включали пациентов 20-74 лет с аденокарциномой ободочной кишки и верхнего отдела прямой кишки, cT1-4 без вовлечения других органов, наличием трех или менее неоперабельных метастазов в печени, легких, отдаленных лимфатических узлах или по брюшине, при отсутствии клинических проявлений со стороны первичной опухоли и состоянием по ECOG 0-1. Пациенты были рандомизированы либо на резекцию первичной опухоли с последующей ХТ, либо только на ХТ. Схемы ХТ определялись перед включением в исследование; варианты включали mFOLFOX6 + бевацизумаб или CapeOX + бевацизумаб. Первичной конечной точкой была ОВ. Планируемый размер выборки составлял 140 человек на группу, с односторонним значением альфа 5% и мощностью 70%, определяющей медианную разницу в ОВ в 8 месяцев (24 месяца против 32 месяцев).

Полученные результаты. С июня 2012 г. по сентябрь 2019 г. было рандомизировано 165 пациентов, 81 пациент был отнесен в группу резекции плюс ХТ, а 84 пациента – в группу одной ХТ. Медиана периода наблюдения для всех рандомизированных пациентов составила 22,1 месяца. Медиана ОВ составила 25,9 мес. (95% ДИ 19,9-31,7) в группе резекция+ХТ и 26,4 мес. (95% ДИ 21,9-32,1) только для ХТ, ОР для ОВ составило 1,11 (95% ДИ 0,78-1,58); таким образом, превосходство подхода с резекцией первичного очага не было продемонстрировано (односторонний p=0,72). Медиана ВБП составила 10,4 (8,3-13,4) в группе резекция+ХТ и 12,1 (9,5-13,2) для только ХТ (ОР 1,12 (0,81-1,55)).

Выводы. Обновленные результаты исследования подтвердили, что резекция первичного бессимптомного (неосложненного) очага с последующей ХТ не имеет преимущества в выживаемости по сравнению с одной только ХТ и не должна рекомендоваться больным с бессимптомной первичной опухолью и синхронными неоперабельными метастазами.

2. Определение частоты потери мутации KRAS при мКРР по анализу циркулирующей опухолевой ДНК (цДНК).

Представляет практический интерес работа L. Huiyan с соавт. по частоте потери RAS мутации при метастатическом колоректальном раке [2]. Анализ плазменной циркулирующей опухолевой ДНК (цДНК) может иметь значение для прогноза и мониторинга лечения мКРР. По разным данным у некоторых пациентов с мутацией RAS в 1,6-20% случаев в ходе лечения происходит исчезновение мутации. Данное исследование было направлено на то, чтобы оценить частоту исчезновение мутации RAS у китайских пациентов с мКРР. Были включены пациенты с мутацией RAS, подтвержденной на исходном уровне в период с мая 2018 года по декабрь 2019 года в онкологическом центре Университета Сунь Ятсена. Клиренс RAS в плазме определялся как исчезновение мутации RAS одновременно с обнаружением по крайней мере одной генной мутации. Пациенты, у которых не было обнаружено серийных генных мутаций, были определены как несекретирующие и исключены из анализа.

Полученные результаты. Всего в исследование было включено 119 пациентов, 19 исключено как несекретирующие. У тридцати (30,0%) пациентов был подтвержден клиренс RAS-мутации (15 случаев с клональной мутацией, включая TP53/APC в качестве контрольного гена; 15 случаев с новыми мутациями в качестве контрольного гена). У девятнадцати пациентов с клиренсом RAS была выявлена прогрессия заболевания, средняя выживаемость без прогрессирования у пациентов с клиренсом RAS и отсутствием клиренса составила 9,5 мес. (95% ДИ 7,0-12,0) и 10,1 мес. (95% ДИ 7,8-12,4) (отношение рисков: 0,995 [95% ДИ 0,575-1,723]; p=0,986).

Выводы. Уровень клиренса RAS в данном исследовании составил 30,0%, что выше, чем в предыдущих работах. Мониторинг статуса мутации RAS может быть полезен для оценки эффективности лечения и получения информации для последующего выбора терапии. Связь между клиренсом RAS и прогнозом требует дальнейшего изучения.

3. Персонализированный анализ цДНК для выявления минимальной остаточной болезни после резекции метастазов.

F. Loupakis и соавт. проведен персонализированный анализ циркулирующей опухолевой ДНК для выявления минимальной остаточной болезни у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) после резекции метастазов [3]. Как правило, большинство пациентов с мКРР неизлечимы, но часть пациентов, перенесших полную метастазэктомию, излечивается. Однако у 75% пациентов с олигометастатическим КРР после резекции метастазов развивается рецидив болезни. Существующие данные в отношении лечения олигометастатической болезни показали, что эффективность послеоперационного адъювантного лечения ограничена и в значительной степени экстраполирована с более ранних стадий. Установление прогноза после резекции затруднено, и поэтому существует потребность в улучшенном прогностическом маркере. Ранее было показано, что циркулирующая опухолевая ДНК (цДНК) способна определять минимальную остаточную болезнь (МОБ) и оценивать риск рецидива на ранней стадии заболевания. В этом исследовании представлен самый большой клинический опыт тестирования МОБ в условиях олигометастазирования.

Методы. Ткань опухоли и серийные образцы плазмы были собраны у пациентов с КРР, перенесших резекцию метастазов с лечебной целью в рамках исследования PREDATOR. Персонализированный анализ мультиплексной ПЦР (анализ mPCR NGS Signatera™) был использован для обнаружения и количественной оценки цДНК для выявления МОБ после резекции. В исследовании оценивалась прогностическая ценность цДНК, коррелирующая со статусом МОБ и с клиническими исходами.

Полученные результаты. Всего было проанализировано 100 пациентов. После резекции метастазов адъювантная терапия была назначена 38% пациентов по усмотрению лечащего врача. После операции МОБ-позитивность наблюдалась у 52% (52/100) пациентов, из которых

Начало на стр. 11

В другом плацебо контролируемом исследовании ATTRACTION-4 участвовало 724 пациента из Японии, Южной Кореи и Тайваня [4]. В качестве первой линии больные рандомизировались в группу химиотерапии (режимы XELOX или SOX) или химиотерапии с добавлением ниволумаба. Статистическая гипотеза включала две основных задачи – улучшение PFS и OS. На ESMO2020 был представлен промежуточный анализ эффективности. Применение ниволумаба позволило достоверно увеличить медианы PFS с 8,3 до 10,5 мес. (HR 0,68; 95% ДИ 0,51-0,90) и ЧОО с 48% до 58%, различия в OS отсутствовали (HR 0,9). Переносимость экспериментального режима была приемлемой, частота нежелательных явлений возросла незначительно.

Несмотря на кажущиеся различия в результатах двух этих исследований, их прямое сравнение крайне затруднительно по ряду причин. Так, в отличие от CHECKMATE-649, в исследовании ATTRACTION-4 принимали участие только пациенты из Азии, экспрессия PD-L1 определялась только на опухолевых клетках, значительно большая часть пациентов получала химио- и иммунотерапию во последующих линиях.

Заключение

2020 год ознаменовался значимыми изменениями в подходах к иммунотерапии рака пищевода и желудка, которые сейчас выглядят следующим образом:

- **Операбельный рак пищевода.**

1 год адъювантной терапии ниволумабом у пациентов, получивших предоперационную химиолучевую терапию и не достигнувших полного лечебного патоморфоза.

- **Первая линия терапии метастатического рака пищевода.**

Плоскоклеточный рак с уровнем PD-L1 CPS ≥10 – пембролизумаб + цисплатин/фторурацил.

Аденокарцинома с CPS ≥5 – ниволумаб + XELOX/FOLFOX.

- **Вторая линия терапии метастатического рака пищевода.**

Плоскоклеточный рак с уровнем PD-L1 CPS ≥10 – пембролизумаб или при TPS≥1 – ниволумаб.

- **Первая линия терапии метастатического рака желудка.**

CPS ≥5 – ниволумаб + XELOX/FOLFOX.

- **Третья и последующие линии терапии метастатического рака желудка.**

CPS ≥1 – пембролизумаб, вне зависимости от экспрессии PD-L1 – ниволумаб.

Данные изменения уже внесены в проекты обновленных рекомендаций RUSSCO и АОР.

Литература:

1. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study. Ann Oncol. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325: б.н.

2. Kato K, Sun J, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. Ann Oncol. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325: б.н.

3. Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325: б.н.

4. Boku N, Ryu MH, Oh D-Y, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215. LBA7_PR.

86,5% (45/52) в конечном итоге рецидивировали (ОР 4,6; 95% CI 2,6-8,1; p<0,001). МОБ-положительный статус также был связан с более низкой общей выживаемостью (ОР 22,0; 95% CI 3,0-166,0, p =0,002). На момент анализа в группе с отрицательной реакцией на МОБ 98% пациентов были живы по сравнению с 57,7% в группе с положительной реакцией на МОБ. В многофакторном анализе статус цДНК был наиболее значимым прогностическим фактором, связанным с ВБП (ОР 4,59, 95% CI 2,51-8,4; p<0,001).

Выводы. Данное исследование подтверждает статус МОБ на основе персонализированной цДНК как наиболее значимый биомаркер прогноза у пациентов с олигометастатическим КРР. Этот биомаркер может быть полезен в клинической практике при принятии решений об адъювантном лечении при олигометастатическом лечении и в качестве основы для планирования будущих исследований.

4. Систематический обзор и метаанализ исследований по оценке эффективности FOLFOXIRI против FOLFOX или FOLFIRI в комбинации с таргетной терапией у пациентов с BRAF мутацией.

Представлен систематический обзор и метаанализ исследований по оценке эффективности FOLFOXIRI против FOLFOX или FOLFIRI в комбинации с таргетной терапией у пациентов с BRAF мутацией [4]. На основании подгруппового анализа исследования TRIBE схема FOLFOXIRI с бевацизумабом считается оптимальным вариантом терапии 1-й линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF. Однако подгрупповые анализы других исследований показали противоречивые результаты. Поэтому был проведен систематический обзор и метаанализ для сравнения эффективности FOLFOXIRI и дублетов с таргетной терапией у пациентов с мутацией BRAF с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективного ответа (ЧОО) и общей выживаемости (ОВ). Осуществлен поиск всех проспективных рандомизированных исследований в библиотеках PubMed, Embase и Cochrane за все годы до

Продолжение на стр. 13

Начало на стр. 12

мая 2020 года, проведено сравнение FOLFOXIRI плюс бевацизумаб или анти-EGFR антитела с FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией в 1-й линии. Первичным результатом было отношение рисков (ОР) для ВБП и 95% доверительный интервал (ДИ); вторичный – ОР для ОВ и отношение шансов (ОШ) для ЧОО. Для анализа использовались фиксированные эффекты. Метаанализ проводился компанией Review Manager вер. 5.3.

Полученные результаты. Было выделено 6 исследований (CHARTA, STEAM, TRIBE, TRIBE2, VISNU, VOLFI), в которые вошли 163 пациента с мутацией BRAF (FOLFOXIRI – 83 (51%) и дублеты – 80 (49%)). По результатам метаанализа отмечена тенденция к более высокой ЧОО у пациентов, получавших FOLFOXIRI (ОШ 2,95; 95% ДИ 0,97-8,95; p=0,06; I2=33%, p для гетерогенности 0,21; 4 исследования). Однако авторы не обнаружили значительного улучшения ВБП (ОР 0,91; 95% ДИ 0,66-1,24; p=0,54; I2=0%, p для гетерогенности 0,74; 6 исследований) или ОВ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,39-1,46; p=0,4; I2=51%, p для гетерогенности 0,15; 2 исследования) в группе триплета.

Выводы. По данным метаанализа FOLFOXIRI с таргетными агентами не продемонстрировал статистически значимого улучшения ВБП и ОВ у пациентов с мутацией BRAF по сравнению с FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией. Необходимо проспективное рандомизированное исследование для определения оптимального режима химиотерапии первой линии для пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF.

5. Представлены результаты исследования III фазы KEYNOTE-177 по оценке качества жизни (HRQoL) у пациентов, получавших пембролизумаб, по сравнению с химиотерапией в качестве терапии первой линии мКРР с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) и/или дефицитом неспаренных оснований (dMMR) [5].

В исследовании III фазы KEYNOTE-177 монотерапия пембролизумабом значительно улучшила ВБП по сравнению со стандартной химиотерапией (ХТ) в первой линии лечения мКРР с MSI-H или dMMR. На этом конгрессе представлены результаты исследования качества жизни. Пациенты с подтвержденной MSI-H/dMMR без предшествующей системной терапии по поводу мКРР были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели на срок до 2 лет или ХТ по выбору исследователя: mFOLFOX6 или FOLFIRI 1 раз в 2 недели ± бевацизумаб или цетуксимаб. Опросники качества жизни EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 и EQ-5D-3L оценены на исходном уровне и в различные моменты времени до 1 года или в конце лечения, в зависимости от того, что наступило раньше, и через 30 дней после прекращения лечения.

Полученные результаты. Данные для 294 пациентов были доступны для анализа качества жизни. Показано клинически значимое улучшение глобального состояния здоровья для пациентов, получавших пембролизумаб, по сравнению с ХТ. У пациентов, получавших пембролизумаб, по сравнению с ХТ отмечено более длительное время до ухудшения показателей глобального состояния здоровья (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38-0,98; P=0,0195), физического функционирования (ОР 0,50; 95% ДИ 0,32-0,81; P=0,0016), социального функционирования (ОР 0,53; 95% ДИ 0,32-0,87; P=0,0050) и усталости (HR 0,48; 95% ДИ 0,33-0,69; P≤0,0001).

Выводы. Монотерапия пембролизумабом продемонстрировала клинически значимые улучшения качества жизни по сравнению с химиотерапией у пациентов с ранее нелеченым метастатическим колоректальным раком с MSI-H/dMMR.

6. A. Sartore-Bianchi и соавт. представили исследование по метастазированию HER2-позитивного КРР в центральную нервную систему (ЦНС) [6].

Метастазы в ЦНС редко возникают у пациентов с колоректальным раком – в 1-4% наблюдений. Амплификация HER2 обнаруживается в 5% случаев метастатического КРР с диким типом гена RAS и признана терапевтической мишенью для трастузумаба в комбинации с лапатинибом или пертузумабом. В работе описана частота, время начала и лечение метастазов в ЦНС у больных КРР, получавших анти-HER2 терапию. В анализ были включены пациенты с HER2-положительным КРР, которым проводилась анти-HER2 терапия как в рамках многоцентровой клинической программы HERACLES, так и согласно протоколам онкологического центра Нигуарда.

Полученные результаты. В период с августа 2012 г. по апрель 2020 г. 92 пациента проходили лечение с включением анти-HER2 препаратов: 42 получали трастузумаб и лапатиниб, 31 – пертузумаб и T-DM1, 19 – другие препараты в ходе клинических испытаний. Прогрессирование в ЦНС было выявлено у 10/92 (11%) пациентов, из которых у 2 метастазы выявлялись ранее и были стабильны после стереотаксической лучевой терапии, у 5 были зарегистрированы при лечении анти-HER2 препаратами и у 3 – после него. У 1 пациента, перенесшего нейрохирургическое удаление метастазов, было продемонстрировано сохранение положительного HER2-статуса.

Вывод. Приведенные данные указывают на высокую распространенность метастазов в ЦНС при HER2-положительном метастатическом КРР.

II. При раннем и местнораспространенном КРР заслуживают внимания 2 работы.

1. Исследование III фазы PRODIGE 23 посвящено оценке хирургических результатов и качества жизни сочетания неоадъювантной ХТ mFOLFIRINOX и предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) по сравнению с предоперационной ХЛТ у пациентов с раком прямой кишки T3-4 стадии [7].

Методы. Включенные пациенты имели рак прямой кишки cT3-T4 M0, возраст <76 лет и статус ECOG ≤1. Первичной конечной точкой была 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ). Вторичными конечными точками были частота ypT0N0, общая выживаемость, выживаемость без метастазов и качество жизни, оцененные с помощью опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-CR29. Пациентам в группе A на первом этапе была проведена ХЛТ (50 Гр, 2 Гр/фр + капецитабин), операция, затем адъювантная ХТ в течение 6 месяцев. Пациенты в группе B получали 6 циклов mFOLFIRINOX, за которыми следовала та же ХЛТ, операция и 3 месяца адъювантной ХТ. Адъювантная ХТ состояла из mFOLFOX6 или капецитабина.

Полученные результаты. С 2012 по 2017 гг. в группу A/B случайным образом были распределены 230/231 пациент. Медиана времени последующего наблюдения составила 46,5 мес. 3-летняя БРВ составила 68,5% и 75,5% соответственно (ОР 0,69; 95% ДИ 0,49-0,097; P=0,034), 3-летняя выживаемость без отдаленных метастазов – 71,7% и 78,8% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,44-0,93; P<0,02). Частота ypT0N0 в группе mFOLFIRINOX составила 27,8%, что более чем в 2 раза превосходила этот показатель в группе контроля – 12,1% (P<0,001). Время до ухудшения качества жизни ≥10 баллов было значительно больше в группе A для симптомов ХТ (выпадение волос, усталость, тошнота/рвота, потеря аппетита, диарея, сухость во рту, изменения вкуса) и беспокойства по поводу веса, но было значительно дольше в группе B для функциональных исходов в виде дизурии (ОР 0,61; p<0,01), боли в ягодицах (ОР 0,7; p=0,01), недержания кала (ОР 0,73; p=0,05), болезненности кожи (ОР 0,67; p<0,01), расстройства кишечника (ОР 0,73; p=0,05) и импотенции у мужчин (ОР 0,64; p<0,01).

Выводы. Неоадъювантный mFOLFIRINOX с ХЛТ безопасен, сохраняет качество резекции и значительно увеличивает частоту ypT0N0, БРВ и выживаемости без метастазов. Пациенты, получавшие неоадъювантную химиотерапию, имели больше симптомов во время химиотерапии, но улучшение качества жизни наступало за счет улучшения функциональных результатов лечения.

2. Исследование PRODIGE 131 – это проспективное многоцентровое контролируемое исследование, в котором путем двойной рандомизации оценивалось влияние 1) интенсивного радиологического мониторинга (компьютерная томография 1 раз в 6 мес.) по сравнению со стандартным (УЗИ брюшной полости 1 раз в 3 мес. и рентгенография грудной клетки 1 раз в 6 мес.) и 2) оценки РЭА по сравнению с ее отсутствием при наблюдении за пациентами после резекции КРР II или III стадии без признаков резидуальной болезни во Франции и Бельгии [8]. Первичной конечной точкой была 5-летняя общая выживаемость (ОВ).

Полученные результаты. В период с 09.2009 г. по 04.2015 г. в исследование были включено 1995 пациентов: 75,9% моложе 75 лет, 16% пациентов с раком прямой кишки, 44% пациентов с раком левой половины ободочной кишки. Среди больных раком ободочной кишки 52% имели II стадию, 25% получали адъювантную химиотерапию. При среднем сроке наблюдения 6,5 лет рецидив рака был обнаружен в 22% случаев, а второй рак – в 1,7%. Среди всех рецидивов рака ободочной кишки 8,4% были локализованными, 74,7% – метастатическими, 15,7% сочетали в себе и местный, и системный рецидив. Эти пациенты получили радикальное лечение соответственно в 86,7%, 52,3% и 44,6% случаев. Частота хирургического лечения рецидива составила 40,9% в группе минимального наблюдения (стандартное обследование без РЭА), 66,3% – в группе РЭА и стандартного обследования, 50,7% в группе наблюдения с помощью КТ, но без РЭА, и 59,5% в максимальной группе наблюдения (РЭА+КТ) (p=0,0035). Среди рецидивов рака прямой кишки 19,3% были локализованными, 65% – метастатическими и 15,7% – сочетанными. Эти пациенты получали «радикальное» лечение в 50%, 53,7% и 38,5% случаев соответственно. Хирургическое лечение рецидива с лечебной целью составило 42,9% в группе минимального наблюдения, 57,9% в группе РЭА и стандартного обследования, 55% в группе КТ без РЭА и 47,8% в группе максимального наблюдения. Ни один из методов последующего наблюдения не привел к разнице в ОВ (2-й промежуточный анализ – 455 событий).

Выводы. После оперативного лечения добавление РЭА и/или КТ не дает никаких преимуществ в 5-летней ОВ, но позволяет проводить дополнительные «радикальные» оперативные вмешательства для пациентов с более интенсивным последующим наблюдением.

III. Одна работа была посвящена иммунотерапии нерезектабельного/метастатического рака анального канала – атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом для пациентов с неоперабельным/метастатическим раком анального канала.

Ингибиторы контрольных точек эффективны у 10-25% пациентов со злокачественными новообразованиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ). В одноруковном исследовании оценили комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба для предлеченных, но не получавших иммунотерапию пациентов с неоперабельным раком, связанным с ВПЧ. Пациенты получали атезолизумаб (1200 мг) и бевацизумаб (15 мг/кг) внутривенно каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности [9]. Первичной конечной точкой была ЧОО.

Полученные результаты. Включено 20 пациентов, средний возраст составил 59 лет (диапазон 43-80), 60% пациентов ранее получали только 1 линию терапии. Частичные ответы, оба подтвержденные, отмечены у 2 пациентов (ЧОО 10%, 95% ДИ 1,2-32), стабилизация – у 11 (55%) пациентов. Медиана ВБП составила 4,1 месяца (95% ДИ 2,6-NA), 12-месячная ВБП составила 20% (95% ДИ 8-52). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 11,6 месяца (95% ДИ 9,5-20). Нежелательные явления (НЯ) степени ≥3 наблюдались у 7 (35%) пациентов, с одним НЯ 5 степени, связанным с лечением (перфорация кишечника). Наиболее частыми НЯ степени ≥3 были гипонатриемия (N=4), инфекция (N=2) и артериальная гипертензия (N=2).

Выводы. Комбинация атезолизумаба с бевацизумабом демонстрирует потенциальную клиническую пользу для пациентов с резистентным к лечению метастатическим раком анального канала.

Источники:

1. Kanemitsu Y, et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: Updated results of JCOG1007 study (iPACS). Abstract 431P. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S409-S461. 10.1016/annonc/annonc270.

2. Huiyan L, et al. RAS mutation clearance in patients with metastatic colorectal cancer. Abstract 478P. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S409-S461. 10.1016/annonc/annonc270.

3. Loupakis F, et al. Personalized circulating tumour DNA assay for the detection of minimal residual disease in CRC patients after resection of metastases. Abstract 405MO.

4. Fedyanin M, et al. FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy in patients with mutant BRAF metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Abstract 466P. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S409-S461. 10.1016/annonc/annonc270.

5. André T, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) treated with pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy as first-line treatment in microsatellite instability-high (MSI-H) and/or deficient mismatch repair (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Phase III KEYNOTE-177 study. Abstract 396O. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S409-S461. 10.1016/annonc/annonc270.

6. Sartore-Bianchi A, Tosi FM, Bergamo F, et al. Central nervous system recurrence in HER2-positive metastatic colorectal cancer. Abstract 507P. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S409-S461. 10.1016/annonc/annonc270.

7. Borg C, et al. Neoadjuvant mFOLFIRINOX and preoperative chemoradiation (CRT) versus preoperative CRT in patients with T3-4 rectal cancer: Surgical and quality of life results of PRODIGE 23 phase III trial. Abstract LBA21. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325.

8. Lepage C, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer (CRC) – PRODIGE 13 a FFCD phase III trial. Abstract 398O. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S409-S461. 10.1016/annonc/annonc270.

9. Morris V, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab for patients with unresectable/metastatic anal cancer. Abstract 403MO. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S409-S461. 10.1016/annonc/annonc270.

ESMO 2020. УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК



Гладков Олег Александрович
Директор клиники «ЭВИМЕД», Челябинск

Главным событием конгресса ESMO 2020 в лечении метастатической уротелиальной карциномы явилось представление результатов 2 крупных рандомизированных исследований, где анализировалась эффективность комбинации иммунотерапии с химиотерапией в сравнении с только химиотерапией у ранее не леченных больных.

Исследование III фазы KEYNOTE-361 [1] сравнило эффективность и безопасность химиоиммунотерапии с пембролизумабом в первой линии терапии распространенной/нерезектабельной или метастатической уротелиальной карциномы. Пациенты из 201 центра 21 страны рандомизировались 1:1:1 в следующие группы:

1. пембролизумаб (П) 200 мг 1 раз в 3 недели в количестве ≤35 циклов;

2. пембролизумаб ≤35 циклов + химиотерапия (ХТ) в количестве ≤6 циклов (по выбору исследователя гемцитабин + цисплатин или карбоплатин);

3. ХТ ≤6 циклов.

Было рандомизировано 1010 пациентов. Медиана ВБП для П+ХТ, П и ХТ была 8,3 мес., 3,9 мес. и 7,1 мес. соответственно. Медиана ОВ была 17,0 мес., 15,6 мес. и 14,3 мес. соответственно; HR (95% CI) для П+ХТ vs ХТ было 0,78 (0,65-0,93; P=0,0033) для ВБП и 0,86 (0,72-1,02; P=0,0407) для ОВ. Частота объективного ответа составила 54,7% для П+ХТ, 30,3% для П и 44,9% для ХТ. Медиана продолжительности ответа – 8,5 (2,0+…35,5+) мес., 28,2 (2,1+…36,1+) мес. и 6,2 (1,8+…36,3+) мес. соответственно. 3-5 степени нежелательных явлений, зависимых от лечения, выявлены у 75,1% с П+ХТ, 16,9% с П и 71,6% с ХТ.

В итоге этого большого исследования были сделаны выводы о том, что различия в ВБП и ОВ при добавлении П к ХТ vs ХТ не достигли статистической значимости.

В другом крупном рандомизированном исследовании III фазы DANUBE [2] проводилось сравнение дурвалумаба (анти-PD-L1) с или без тремелимумаба (анти-CTL4) в сравнении с химиотерапией (гемцитабин + цисплатин или карбоплатин до 6 циклов) у больных метастатической или местнораспространенной уротелиальной карциномой в качестве первой линии противоопухолевой терапии. Всего было рандомизировано 1032 больных. Отмечен тренд к улучшению выживаемости в группе пациентов дурвалумаба vs ХТ в популяции с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (>25%), медиана выживаемости 14,4 и 12,1 мес. соответственно и в группе дурвалумаб + тремелимумаб vs. ХТ в ITT популяции, медиана выживаемости 15,1 vs. 12,1 мес. соответственно.

Несмотря на некоторые обнадеживающие данные исследования IMvigor130 [3], KEYNOTE-361 и DANUBE продемонстрировали только тренд к улучшению выживаемости при одновременном проведении химиоиммунотерапии vs химиотерапия в 1-линии терапии метастатической уротелиальной карциномы.

В 202 г. на ASCO были доложены результаты исследования III фазы JAVELIN Bladder 100 (n=700) [4], в котором авелумаб (анти-PD-L1) значительно увеличивал ОВ – 21,4 мес. в сравнении с 14,3 мес. при проведении поддерживающей терапии (BSC) у больных распространенной уротелиальной карциномой после проведения первой линии химиотерапии (гемцитабин + цисплатин/карбоплатин). На ESMO 2020 был представлен подгрупповой анализ этого исследования. Преимущество в ОВ было продемонстрировано во всех подгруппах больных, включая пациентов с объективным ответом (ПО/ЧО; 23,8 vs 15,0 мес.; HR 0,69 [0,53-0,89]) или при наличии стабилизации болезни (19,9 vs 14,0; HR 0,70 [0,46-1,05]) в качестве наилучшего ответа на 1-ю линию химиотерапии; у пациентов с висцеральными (18,9 vs 14,0; HR 0,82 [0,62-1,09]) и невисцеральными метастазами (28,3 vs 15,2; HR 0,54 [0,38-0,76]). Кроме того, ниже в таблице представлены другие данные.

Было убедительно показано преимущество (от 5 до 9 месяцев) поддерживающей терапии авелумабом во всех подгруппах пациентов в сравнении с поддерживающей терапией, что несомненно может стать новым стандартом в лечении пациентов с метастатическим уротелиальным раком.

Успех такого подхода привел к созданию другого исследования [5]. В нем была тестирована гипотеза, что индукция авелумаба перед проведением химиотерапии + авелумаб в поддерживающей терапии улучшает результаты лечения у пациентов, не подходящих для терапии цисплатином. 85 пациентов с нерезектабельной/метастатической уротелиальной карциномой были рандомизированы в группу А: 2 цикла индукции авелумабом 10 мг/кг 1 раз в 2 недели с последующим проведением 6 циклов карбоплатин + гемцитабин (CG) + авелумаб (карбоплатин AUC5 в 1 день, гемцитабин 1000 мг/м2 в 1 и 8 дни и авелумаб 10 мг/кг в день 15) 1 раз в 3 недели, в дальнейшем поддерживающая терапия авелумабом 10 мг/кг 1 раз в 14 дней (n=42) до прогрессии или непереносимой токсичности, в сравнении с группой В: 6 циклов химиотерапии CG (n=43). Медиана возраста составила 74 года, висцеральные метастазы у 65%, нарушение функции почек у 60%)и ECOG 2 у 35%. Частота объективного ответа была 57% (24/42) в группе А и 53% (23/43) в группе В (p=0,73). 13 пациентов (31%) в группе А спрогрессировали или умерли до 1 оценки ответа vs 4 пациента (9,3%) в группе В. Медиана ВБП была 6,9 мес. (95% CI 2,2 to 8,4) в группе А vs 7,4 мес. (95% CI 5,8 to 9,7) в группе В (p=0,712). Медиана ОВ составила 10,5 мес. (95% CI 6,9 to NR) с авелумабом/CG и 13,2 мес. (95% CI 12,5 to 18,4) у больных с химиотерапией CG (p=0,264). Нежелательные явления, связанные с лечением, ≥3 ст. наблюдались у 71% пациентов в группе А и у 65% в группе В.

Как известно, пациенты с метастатической уротелиальной карциномой имеют ограниченные опции в 3-й линии после прогрессии на платиносодержащей химиотерапии и иммунотерапии. Сатицузумаб говитекан (SG) является конъюгатом третьего поколения моноклонального антитела анти-Trop-2 и ингибитора топоизомеразы SN-38. Проведенное ранее однокогортное исследование TROPHY-U-01 (n=35) [6] продемонстрировало 29% частоту объективного ответа. На ESMO 2020 были представлены результаты мультикогортного открытого исследования II фазы, в котором оценивалась эффективность SG (10 мг/кг в 1 и 8 дни 28-дневного цикла) у пациентов с нерезектабельной местнораспространенной или метастатической карциномой ECOG 0-1 и клиренсом креатинина ≥30 мл/мин. Когорта 1 включала больных с прогрессией после химиотерапии и иммунотерапии, с неограниченным количеством предшествующих линий лечения. 113 пациентов получили в среднем 3 цикла терапии. Центральная радиологическая оценка подтвердила 27% (ПО – 6%, ЧО – 21%) объективных ответов. Медина продолжительности ответов составила 5,9 мес., ВБП – 5,4 мес. и ОВ – 10,5 мес. Основными нежелательными явлениями ≥3 ст. были нейтропения (35%), анемия (14%), фебрильная нейтропения (10%) и диарея (10%).

В целом, подводя итоги конгресса ESMO 2020, можно сделать вывод о скромной эффективности одновременного химиолучевого лечения в 1-й линии терапии метастатической уротелиальной карциномы. Подтверждена хорошая результативность поддерживающей терапии (авелумаб) после 1-й линии платиносодержащей терапии. Обнадеживающие данные продемонстрировал конъюгат моноклонального антитела анти-Trop-2 и ингибитора топоизомеразы SN-38 Сатицузумаб говитекан у тяжело предлеченных пациентов с метастатической уротелиальной карциномой.

Подгруппы больных	Медиана ОВ (95% ДИ), мес. ОШ (95% ДИ)	
	Авелумаб + BSC	BSC
Гемцитабин + цисплатин	25,3 (18,6–NE)	16,5 (13,4–26,8)
Гемцитабин + карбоплатин	19,9 (16,0–24,0)	12,9 (9,4–16,2)
ECOG		
0	26,0 (20,1–NE)	17,8 (14,3–23,7)
≥1	18,2 (13,3–21,4)	11,6 (9,6–14,1)
Клиренс креатинина		
≥60 mL/min	22,5 (18,2–NE)	14,6 (13,3–18,7)
<60 mL/min	20,8 (18,8–NE)	13,5 (11,6–18,6)
PD-L1 статус		
+	NE (20,3–NE)	17,1 (13,5–23,7)
–	18,8 (13,3–22,5)	13,7 (10,8–17,8)
Неизвестен	20,1 (10,6–NE)	12,8 (9,6–NE)

Литература:

1. A. Alva, et al. Pembrolizumab (P) combined with chemotherapy (C) vs C alone as first-line (1L) therapy for advanced urothelial carcinoma (UC): KEYNOTE-361. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215. Abstract LBA23.

2. T.B. Powles, et al. A phase III, randomized, open-label study of first-line durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) vs standard of care chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE). Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S550-S550. Abstract 697O.

3. Matthew D Galsky, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020 May 16; 395(10236): 1547-1557.

4. P. Grivas, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy (CTx) for advanced urothelial carcinoma (UC): Subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S550-S550. Abstract 704MO.

5. B. Perez Valderrama, et al. Phase II multicenter, randomized study to evaluate efficacy and safety of avelumab with gemcitabine/carboplatin (CG) vs CG alone in patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma (mUC) who are ineligible to receive cisplatin-based therapy. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215. Abstract LBA27.

6. Y. Loriot, et al. TROPHY-U-01 cohort 1 final results: A phase II study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic urothelial cancer (mUC) that has progressed after platinum (PLT) and checkpoint inhibitors (CPI). Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215 Abstract LBA24.

ТРИФЛУРИДИН/ТИПИРАЦИЛ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Бесова Наталья Сергеевна, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Рак желудка занимает пятую позицию в структуре онкологической смертности в мире и является третьей по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований.1 У большинства пациентов на момент диагноза отмечается распространенный или метастатический характер заболевания, при котором единственным вариантом лечения является системная лекарственная терапия.2 Рекомендуемой терапией первой линии при HER-2-негативных опухолях являются комбинации фторпиримидинов (например, фторурацил или капецитабин), препаратов платины и доцетаксела ; при HER2-позитивных - комбинации фторпиримидинов, препаратов платины и трастузумаба (антитело к рецепторам HER2).3 Несмотря на эффективность подобных режимов, продемонстрированную в клинических исследованиях, прогноз остается неблагоприятным, и медиана общей выживаемости составляет примерно 1 год при HER2-отрицательных опухолях и чуть более 1 года при HER2-положительных. ..4 К препаратам, рекомендованным во второй линии лечения, относятся таксаны, иринотекан и ингибитор VEGFR-2 рамуцирумаб. До недавнего времени лечебные опции с доказанной эффективностью после прогрессирования на 2 линии терапии отсутствовали.

Трифлуридин/типирацил является новым пероральным цитотоксическим препаратом, состоящим из аналога нуклеиновой кислоты на основе тимидина (трифлуридина) и ингибитора тимидинфосфорилазы (типирацила). Трифлуридин/типирацил обладает особым механизмом действия: трифлуридин встраивается в ДНК, что приводит к нарушению ее функции, а типирацил блокирует деградацию трифлуридина тимидинфосфорилазой, повышая биодоступность трифлуридина. На основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы RECOURSE трифлуридин/типирацил был зарегистрирован в Японии, ЕС, США и других странах для лечения пациентов метастатическим колоректальным раком, рефрактерным к стандартной терапии.

В 2016 году стартовало исследование TAGS - рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, проведенное в 110 клинических больницах 17 стран, в том числе в России. Включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с гистологически верифицированной нерезектабельной метастатической аденокарциномой желудка и/или пищеводного-желудочного перехода, которые получили по меньшей мере два режима предшествующей химиотерапии с последующим прогрессированием заболевания. Выбор лечения осуществлялся путем рандомизации в соотношении 2:1 в группу трифлуридина/типирацила (35 мг/м2 два раза в сутки перорально в дни 1-5 и 8-12 каждого 28-дневного цикла) в комбинации с оптимальной симптоматической терапией или в группу плацебо в комбинации с оптимальной симптоматической терапией. Факторами стратификации являлись регион (Япония или остальные страны мира), общее состояние по шкале ECOG (0 или 1) и наличие предшествующей терапии рамуцирумабом (да или нет). Первичной конечной точкой была общая выживаемость. Эффективность оценивали в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat, ITT), а безопасность – в популяции всех пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу терапии (номер на clinicaltrials.gov NCT02500043).

В исследование было включено 507 пациентов, 337 - в группу трифлуридина/типирацила, 170 - в группу плацебо. Медиана общей выживаемости составила 5,7 месяца (95% ДИ 4,8-6,2) в группе трифлуридин-

Продолжение на стр. 15

Начало на стр. 14

на/типирацила и 3,6 месяца (3,1-4,1) в группе плацебо (отношение рисков 0,69 [95% ДИ 0,56-0,85]; одностороннее p = 0,00029, двустороннее p = 0,00058). Нежелательные явления 3 степени и выше, независимо от связи с проводимой терапией, были зарегистрированы у 267 (80%) пациентов из группы трифлуридина/типирацила и у 97 (58%) пациентов из группы плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 степени и выше, независимо от связи с проводимой терапией, были нейтропения (n = 114/34%) и анемия (n = 64/ 19%) в группе трифлуридина/типирацила, в группе плацебо - боль в животе (n = 15/ 9%) и ухудшение общего физического состояния (n = 15 /9%). Серьезные нежелательные явления, независимо от связи с проводимой терапией, возникли у 143 (43%) пациентов из группы трифлуридина/типирацила и у 70 (42%) пациентов из группы плацебо.4

Трифлуридин/типирацил зарегистрирован в ЕС и США для лечения пациентов местнораспространенным либо метастатическим раком желудка, получивших как минимум 2 линии системной терапии, и рекомендован для лечения таких пациентов в руководствах ESMO5 и NCCN6.

В России в настоящее время препарат находится в процессе регистрации.

Источники:

1. GLOBOCAN 2018 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf Дата доступа 15.10.2020

2. 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): v38-49.

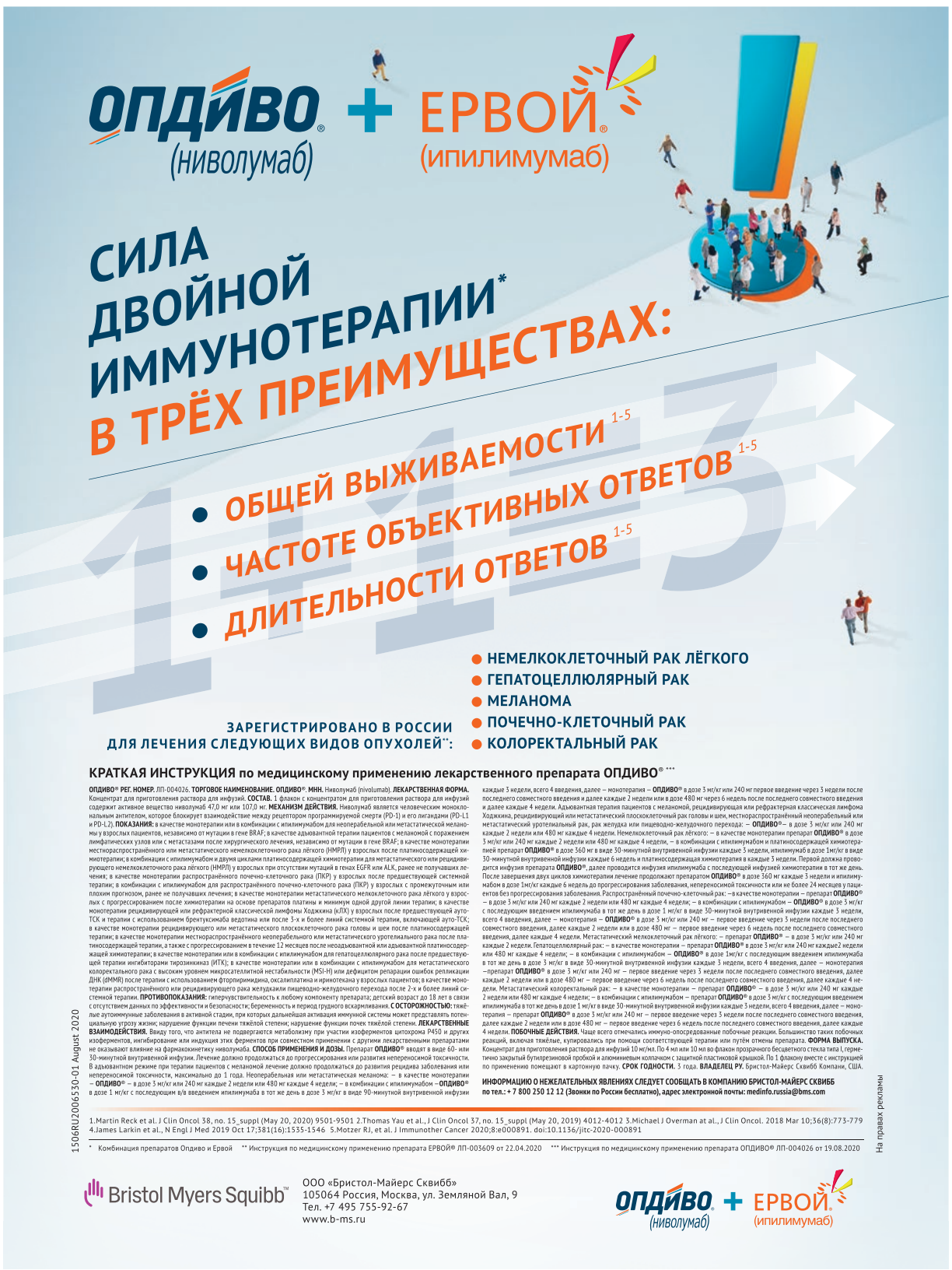
3. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8: CD004064

4. Mayer RJ., Van Cutsem E., Falcone A. et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer; N Engl J Med 2015; 372:1909-1919

5. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. E-update Published: 4 November 2019. https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations2 Дата доступа 15.10.2020

6. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem Dj et al. NCCN Guidelines v. 3 2020. Gastric Cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric_blocks.pdf Дата доступа 15.10.2020

Статья предоставлена компанией Servier. Публикуется в редакции авторов.



ДВОЙНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ И ДВА ЦИКЛА ХИМИОТЕРАПИИ УЛУЧШАЮТ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С НМРЛ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек изменила стандартные подходы к терапии многих солидных опухолей. Показания к применению постоянно расширяются. Одним из первых показаний для назначения анти-PD-1/PD-L1 препаратов является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), при котором большое значение имеет улучшение результатов лечения при применении этих препаратов во 2-й линии, после прогрессирования на химиотерапии, включающей препараты платины. Монотерапия анти-PD-1 препаратами для пациентов в 1-й линии терапии имеет значение только для пациентов, у которых выявлена высокая экспрессия PD-L1 лиганда на поверхности опухолевых клеток. У остальных пациентов имеют значение комбинированные режимы.

Комбинация двух ингибиторов контрольных точек – анти-CTLA-4 и анти-PD-1 является уникальной, так как позволяет воздействовать на иммунную систему на разных этапах. Если ингибитор PD-1 (ниволумаб) реализует противоопухолевый потенциал активированных Т-клеток, путем блокады рецептора PD-1, тем самым мешает процессу уклонения опухоли от иммунной реакции, то ингибитор CTLA-4 (ипилимумаб) блокируя рецептор CTLA-4 увеличивает число активированных Т-лимфоцитов, а также снижает активность Т-регуляторных клеток, обладающих иммуносупрессивными свойствами, что способствует формированию более быстрой и активной иммунной реакции, кроме того при активации Т-клеток формируются Т-клетки памяти, что дает долговременную иммунологическую память.

Применение двойной иммунотерапии и двух циклов химиотерапии изучалось в исследовании CheckMate 9LA, результаты которого были доложены в июне 2020 года на ежегодном конгрессе ASCO. Исследование CheckMate 9LA – это международное открытое рандомизированное исследование 3 фазы, в которое вошли более 700 пациентов с НМРЛ без активирующих мутаций, которые ранее не получали лечение. Пациенты были рандомизированы на две группы. В одной группе пациенты получали лечение комбинацией ниволумаба и ипилимумаба с двумя циклами платиновых дуплетов (n=361), во второй – 4 цикла платиновых дуплета (n= 358). Дозы ниволумаба и ипилимумаба были оптимизированы для удобства применения с химиотерапией: ниволумаб применялся в дозе 360 мг каждые 3 недели, ипилимумаб – 1 мг/кг каждые 6 недель, максимальная продолжительной иммунотерапии была 24 месяца.

Было продемонстрировано статистически значимое преимущество в общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших комбинацию двойной иммунотерапии и химиотерапии в сравнении с пациентами, получавшими только химиотерапию. При минимальном периоде наблюдения 12,7 мес медиана ОВ была 15,6 мес (95% ДИ: 13,9-20,0) в группе с двойной иммунотерапией и двумя циклами ХТ и 10,9 мес (95% ДИ: 9,5-12,6) в группе со стандартной химиотерапией (HR 0,66; 95% ДИ: 0,55-0,80). Однолетняя ОВ была 63% в исследуемой группе и 47% в контрольной группе.

Медина выживаемости без прогрессирования (ВБП) по оценке заслепленного независимого комитета была 6,8 мес (95% ДИ: 5,6-7,7) в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба и химиотерапии и 5 мес (95% ДИ: 4,3-5,6) в группе химиотерапии (HR 0,70; 95% ДИ: 0,57-0,86). Однолетняя ВБП составила 33% и 18% соответственно. Частота подтвержденных объективных ответов (ЧОО) согласно оценке независимого комитета быда 38% (95% ДИ: 33%-43%) и 25% (95% ДИ: 21%-30%) соответственно. Практически половина пациентов, получавших ниволумаб и ипилимумаб с двумя циклами ХТ удерживала достигнутый ответ в течение 1 года, в то время как ответы на химиотерапии в течение 1 года сохранялись лишь у 24 % пациентов. Преимущество комбинации ниволумаба, ипилимумаба и двух циклов химиотерапии было отмечено независимо от уровня экспрессии PD-L1 и гистологического варианта опухоли.

Профиль безопасности комбинации был сопоставим с ранее полученным данными по каждому из компонентов лечения. Наиболее частыми нежелательными реакциями были слабость (49%), мышечная боль (39%), тошнота (32%), диарея (31%), сыпь (30%), снижение аппетита (28%), запор (21%) и зуд (21%). Летальные исходы были отмечены у 7 пациентов (2%), и включали печеночную токсичность, острую почечную недостаточность, сепсис, пневмонит, диарею с гипокалиемией и массивное кровохарканье на фоне тромбоцитопении.

На конгрессе ESMO 2020 были представлены данные по качеству жизни пациентов в исследовании CheckMate 9LA. Показано что применение двойной иммунотерапии и двух циклов химиотерапии не ухудшает симптомы заболевания, а с продолжением терапии улучшает симптомы и индекс здоровья по шкалам LCSS ASBI, LCSS 3-IGI и EQ-5D-3L VAS. Также было продемонстрировано, что применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба с двумя циклами химиотерапии снижает риск и отдаляет время ухудшения симптомов и качества жизни по сравнению с контрольной группой, где применялась только химиотерапия.

Данные оценки качества жизни, а также представленные данные статистически значимой клинической эффективности и удовлетворительный и управляемый профиль безопасности позволяют рекомендовать двойную иммунотерапию с двумя циклами химиотерапии как эффективную опцию лечения пациентов с НМРЛ в 1-й линии. В августе 2020 года режим комбинации ниволумаба и ипилимумаба с двумя циклами химиотерапии зарегистрирован Минздравом России для лечения пациентов с НМРЛ без драйверных мутаций, которые ранее не получали терапию.

Источники:

1. Reck M., Ciuleanu T.-D., Dols M.C., et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (Published online on May 20, 2020) 9501-9501

2. Reck M., Ciuleanu T.-D., Cobo M., et al. First-line nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) in combination with 2 cycles of platinum-based chemotherapy (chemo) vs 4 cycles of chemo in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 9LA. Presented at ESMO 2020, abstract #LBA59 on Sep 18, 2020.

Статья предоставлена компанией BMS. Публикуется в редакции авторов.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

На вопросы газеты RUSSCO отвечает доктор мед. наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Тюляндина Александра Сергеевна

Александра Сергеевна, расскажите о современном состоянии проблемы лечения рака эндометрия и почему так высока статистика смертности от этого диагноза.

Сегодня рак эндометрия (РЭ) занимает первое место среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы и является серьезной проблемой онкогинекологии. И хотя РЭ часто удаётся выявить на ранних стадиях, такие симптомы, как маточное ациклическое кровотечение, заставляют пациенток оперативно обращаться к врачу для постановки диагноза, при этом заболевание часто рецидивирует и прогрессирует. Мы не можем привести конкретные цифры, так как чёткая статистика по прогрессированию таких пациентов в России отсутствует, но рутинная практика показывает, что после хирургического вмешательства и лучевой терапии большая часть пациенток возвращается на системное лечение. Пациентки с диссимированым опухолевым процессом (IV стадия), которые составляют примерно 10% от общего числа заболевших, имеют неблагоприятный прогноз. В данных случаях 5-летняя выживаемость составляет не более 17%.

В большинстве случаев встречается высокодифференцированный рак эндометрия, который характеризуется низкой чувствительностью к химиотерапии. Лекарственное лечение рака эндометрия началось в 1970 году, когда начали применять доксорубицин. Позже появились препараты платины, которые стали применяться в комбинации с антрациклинами, при этом частота объективных эффектов не превышала 20%. В конце XX века к этой схеме добавили паклитаксел (режим ТАР). Терапия тремя препаратами повысила число объективных ответов до 30%, но высокая гематологическая токсичность приводила к большому количеству осложнений. Не стоит забывать еще и тот факт, что большинство больных раком эндометрия - это пациентки в постменопаузе с сопутствующими метаболическими нарушениями, с сахарным диабетом, артериальной гипертензией.

В начале XXI века было проведено сравнительное исследование режима ТАР и комбинации паклитаксела с карбоплатином, поскольку этот режим стал стандартом первой линии при лечении большинства онкоинекологических патологий. Оказалось, что эти режимы имеют равную эффективность и показывают одинаковое число ответов и сопоставимую медиану времени без прогрессирования (ВБП). После получения результатов этого исследования антрациклины перестали использовать, а карбоплатин занял крепкую позицию в первой линии ХТ РЭ. Данный режим химиотерапии позволяет достичь медианы ВБП равной 13 мес. Однако, когда пациентка прогрессирует после первой линии лечения или сразу после адъювантной химиотерапии, то мы почти бессильны, так как для второй линии лечения стандарты сегодня отсутствуют. Предпринимаются попытки подбора комбинаций, но эффективность такого лечения характеризуется небольшим процентом объективных ответов - не более 10-15%, а медиану времени без прогрессирования в этих случаях мы часто измеряем не месяцами, а неделями.

Именно поэтому поиск терапии для лечения рака эндометрия, которая позволит нам контролировать заболевание, дать большее число ответов, уменьшить выраженность симптомов болезни и увеличить медиану ВБП — это очень важная задача.

В последние годы иммунотерапия активно входит в мир онкологии. Даёт ли это новые возможности в лечении рака эндометрия?

Уже было доказано, что иммунотерапия показывает эффективность у больных с MSI-позитивными опухолями рака тела матки в монорежиме пембролизумабом, который даёт длительный ответ на лечение и хорошо переносится. Но пациенток с таким диагнозом всего 30%, а что делать с остальными 70%-ю процентами, то есть большей частью пациенток, у которых нет микросателлитной нестабильности?

Компаниями MSD и Эйсай было инициировано исследование KEYNOTE-146 /Исследование-111 по изучению применению эффективности и безопасности комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациенток с метастатический раком эндометрия, у которые получили более 1 режима системной терапии без применения иммунотерапии. В исследование было включено 94 пациентки, медиана возраста составила 66 лет. Пациентки получали терапию комбинацей пембролизумаба 200 мг внутривенно каждые три недели и ленватиниба 20 мг внутрь один раз в сутки. Первичной конечной точкой исследования было частота объективного эффекта через 24 недели, и она составила 37,2% вне зависимости от гистологического типа аденокарциномы.

Это стало революционным результатом, учитывая, что ранее на второй линии терапии максимальный процент объективного ответа был 13%. Исследование показало, что если комбинировать иммунотерапию с ингибитором тирозинкиназ ленватинибом, то выраженность иммунноопосредованного ответа у больных без микросателлитной нестабильности больше.

Комбинация пембролизумаба и леватиниба была зарегистрирована FDA по результатам II фазы исследования. Чем объясняется такая высокая скорость регистрации?

Ускоренная регистрация FDA на этапе второй фазы исследований происходит тогда, когда исследуемая терапия демонстрирует лучшие результаты по сравнению с текущим стандартом терапии и появляется возможность помочь пациентам, позволив получить наиболее эффективное лечение в максимально быстрые сроки. На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии ESMO были озвучены результаты исследования: медиана общей выживаемость составила 16,4 месяца, а медиана времени без прогрессирования 7,4 месяца, контроль роста опухоли отмечался в 84% случаев.

Первыми странами, которые зарегистрировали комбинацию пемпролизумаба и ленватиниба для терапии пациенток с распространенным раком эндометрия с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии стали США, Канада, Австралия и Россия. Сейчас проводятся два рандомизированных исследования третьей фазы, и мы ждем подтверждающих результатов.

Известно, что любая эффективная схема терапии имеет ту или иную степень токсичности. Что можно сказать о нежелательных явлениях (НЯ) комбинации пембролизумаба и ленватиниба?

Основное нежелательное явление, на которую следует обратить внимание при назначении данной терапии, это артериальная гипертензия, НЯ 3 и 4 степени возникали у 32% пациенток, принимавших участие в исследовании. Остальные виды НЯ 3 и 4 степени тяжести - слабость, диарея, тошнота отмечались с частотой менее 10%. Важно отметить, что всем участников исследования с возникшими нежелательными явлениями, была проведения редукция дозы ленватиниба и это позволило продолжить лечение с полным сохранением результатов. (К полному прекращению лечения из-за НЯ отмечалось только у 18% пациенток).

Никаких нетипичных или нехарактерных видов токсичности во время исследования выявлено не было, тем более что пембролизумаб и ленватиниб давно известны онкологам и пациентам. Пембролизумаб уже зарегистрированов России для лечения 18 видов онкологических заболеваний показаний, а ленватиниб – 4.

Учитывая эти данные, при инициации терапии важно учитывать сопутствующую патологию пациентки, и прежде всего артериальную гипертензию. Важно просить пациенток вести дневник измерения артериального давления, принимать в предписанном режиме антигипертензивные препараты. При необходимости врач может проводить редукцию дозы леватиниба.

Важно ли определять статус микросателлитной нестабильности опухоли и на каком этапе?

Микросателлитную нестабильность сегодня можно оценить двумя методами – ИГХ и ПЦР. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) определяет нарушение в системе репарации ДНК, то есть экспрессию белков. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка из MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 устанавливается отсутствие микросателлитной нестабильности. Если белки экспрессируются не все, тогда мы можем говорить о микросателлитной нестабильности. И второй метод — это полимеразная цепная реакция или ПЦР. Это исследование в определенных локусах ДНК, где определяются повторы - микросателлиты.

В начале лечения информация о наличии микросателлитной нестабильности не влияет на выбранную тактику лечения: хирургическое лечение и лучевую терапию. Определять микросателлитную нестабильность опухоли (MSI статус) важно на этапе первой линии терапии. А пациентке, которая получала адъювантное лечение карбоплатином и паклитакселом с последующей прогрессией, определяем MSI статус непосредственно при возникновении прогрессирования. Определяется MSI статус для определения тактики терапии при прогрессировании, назначения пембролизумаба в монорежиме или комбинации пембролизумаба и ленватиниба при отсутствии MSI-H. Если после адъювантной тервпии с использованием режима паклитаксел и карбоплатин прогрессирвоании возникло в сроки до 6 мес, то в таком случае не имеет смысла повторять этот же режим ХТ в качестве первой линии лечения. Целесообразно определить MSI статус, и при отсутствии микросателитной нестабильности назначить терапию ленватинибом и пембролизумабом.

Включена ли комбинация пембролизумаба и ленватиниба в клинические рекомендации?

Да, данная комбинация уже включена экспертами в клинические рекомендации RUSSCO и АОР. Новые возможности терапии всегда вызывают большой интерес врачей, дают возможность достигать результатов, которые еще недавно были недостижимы. То, что мы можем изменить стратегию лечения, добиться большего контроля над заболеванием и продлить жизнь пациентам, является лучшим стимулом для любого врача.

Статья предоставлена компанией Eisai. Публикуется в редакции авторов.

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 9-10. 2020 – тираж 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.