ИССЛЕДОВАНИЯ 2020 ГОДА В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С.2

НОВЫЕ МИШЕНИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ С.3

ИССЛЕДОВАНИЯ 2020 РАК ЖЕЛУДКА С.4

ИММУНОТЕРАПИЯ С.5

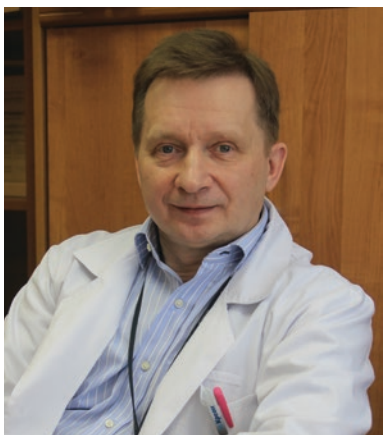
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА С.6

ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Выпуск №12 • 2020

ПОЗИТИВНОЕ СЛЕДСТВИЕ ПАНДЕМИИ



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

Организуя последний выпуск газеты в этом году, главный редактор высказал следующее пожелание: «Не уменьшая значения коронавирусной инфекции, хотелось бы сосредоточиться больше на онкологических событиях года». Но я бы хотел бы обратить внимание на важное позитивное, хотя и вынужденное, следствие пандемии. Это перенос всех мероприятий в онлайн-режим или виртуальное пространство. Мы и раньше практиковали онлайн-вебинары образовательной деятельности нашего Общества. Но при этом у нас не создавалось впечатления, что они пользуются повышенной популярностью. Как правило, это было довольно камерное событие с числом слушателей не более 100, несмотря на интересную тему и профессионализм докладчиков. Также в своей практике мы использовали запись выступлений при проведении крупных конференций РУССКО и Российского онкологического конгресса с последующим свободным доступом к ним на канале YouTube. Сегодня это крупнейший видеоархив, который содержит 3328 лекций и 2,9 млн. их просмотров. Но даже эти внушительные цифры рассматривались как вспомогательные и не могли заменить проведения конференций и конгрессов в привычном формате.

Однако пришла пандемия и сделала проведение мероприятий с очным участием невозможным. Все ушло в онлайн. И, к моему удивлению, получилось неплохо. Во-первых, вместо ожидаемого уменьшения интереса к конференциям в подобном формате мы видим увеличение как числа зарегистрировавшихся, так и числа принявших участие непосредственно в организованных онлайн-конференциях. Они стали более доступны, в первую очередь, для коллег, ранее не имевших возможность их посещать по разным причинам (производственным, финансовым, отсутствия свободного времени и т.д.). Во-вторых, при проведении конференции в виртуальном пространстве повысилась активность слушателей. Их не только стало существенно больше в числе, но они стали более активными, что отразилось на числе задаваемых вопросов лекторам. Обычно после выступления лектора к микрофону задавать вопросы или подискутировать решались выходить единицы. Онлайн-режим раскрепостил коллег и сделал общение с лектором более простым и удобным. Все мероприятия РУССКО в этом году побили рекорды по числу участников и отличались невиданной ранее активностью. Перенос конференций в онлайн-режим упростил приглашение иностранных лекторов, да и наших популярных докладчиков для участия в мероприятии. Отпала проблема загруженного графика. Если не можешь участвовать и выступить непосредственно во время конференции, ничего не мешает сделать предварительную запись выступления. И в этом году в программе наших мероприятий участвовали, как никогда много, авторитетнейшие специалисты мирового уровня из разных стран. Ну, и наконец, для организаторов проведение онлайн-конференций или конгресса является более простым в техническом плане. Нет живых участников – нет проблем с залами, размещением в гостиницах, транспортной доступностью и т.д. Снимается проблема приглашения лекторов, логистики их приезда и организации пребывания в месте проведения конференции, организация и строительство выставки и т.д. В виртуальном пространстве многие проблемы решаются проще и быстрее.

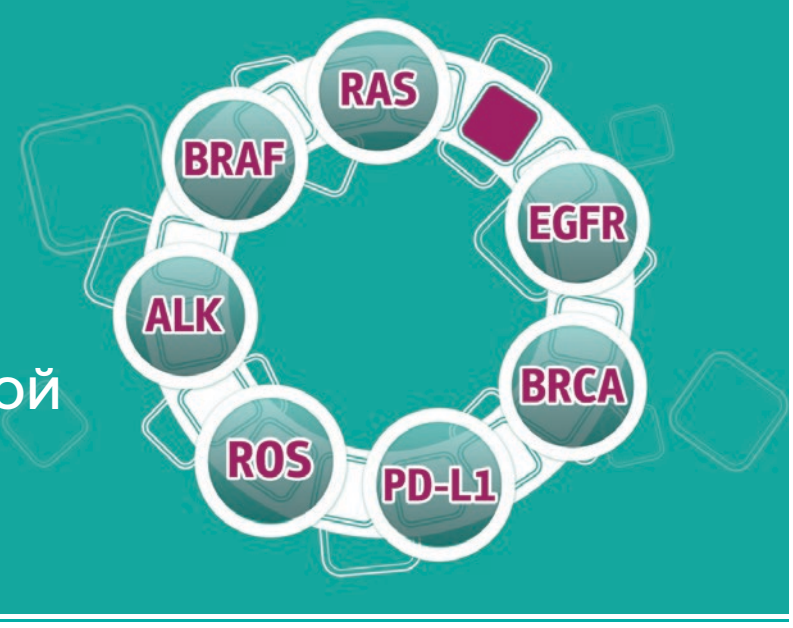
Я не говорю, что онлайн-конференции являются идеальной формой их проведения. Без сомнения, при таком формате исчезает чувство праздника, которое большинство из нас испытывало при входе в аудиторию. Нет встреч с коллегами и друзьями, работающими в различных учреждениях нашей большой страны. Нет живого общения, обмена мнениями и опытом, споров. Нет, наконец, возможности вырваться на время конгресса из привычного графика работы и круга общения, чтобы получить заряд новых знаний, оптимизма и поддержки, провести свободное время, посещая музеи и театры, или просто в компании коллег пообщаться за столом хорошего ресторана. Мы все люди, и нам нужна передышка в нашей тяжелой и физически, и эмоционально работе.

Но что нам делать после победы над пандемией COVID-19? Какой формат планировать для наших конференций? Оставаться на понравившемся виртуальном или возвращаться к привычному очному? Или предпочтительнее планировать использование обоих форматов, что, несомненно, увеличит трудозатраты и стоимость проведения подобных мероприятий. Или оставить виртуальный формат для тематических конференций, а саммит с ESMO и Российский онкологический конгресс проводить очно? Или наоборот – тематические очно, а большие мероприятия виртуально или с использованием обоих форматов? Хотелось бы узнать мнение профессионального сообщества на этот счет, потому что надеемся и верим, что возвращение к нормальной жизни может произойти уже в обозримой перспективе.

Национальная программа Российского общества клинической онкологии

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

WWW.CANCERGENOME.RU



Roche AstraZeneca Pfizer AMGEN NOVARTIS MSD

ИССЛЕДОВАНИЯ 2020 ГОДА В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: ПИЩА ДЛЯ РАЗМЫШЛЕНИЙ

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

Несмотря на все сложности и проблемы, которые принес нам 2020 год, он запомнится нам и появлением новых исследований, способных изменить существующую практику лечения онкологических больных. В немалой степени это касается лучевой терапии. В первой половине года мы познакомились с результатами трех крупных проспективных рандомизированных исследований, продемонстрировавших адекватность и даже преимущества коротких гипофракционированных режимов облучения при раке молочной железы (FAST-Forward и FAST [1,2]) и прямой кишки (RAPIDO [3]), – эти результаты приобретают особое значение в условиях пандемии COVID-19. Конгресс ESMO представил долгожданное исследование Lung ART [4], поставившее под сомнение необходимость адъювантной лучевой терапии при НМРЛ N2, а также CheckMate 577, подтвердившее явные преимущества применения ниволумаба в адъювантном режиме у больных раком пищевода после тримодального лечения [5] (rosoncoweb.ru/news/oncology/2020/09/25/). Приближаясь к финалу 2020 года, обратим внимание еще на две публикации, способные изменить существующую практику.

Для опухолей, которые могут быть радикально пролечены консервативным путем – т.е. с применением лучевой терапии и системного лечения – принципиально важна последовательность использования этих методов. Наиболее частая практика ведения больных раком предстательной железы подразумевала начало лечения с гормонотерапии (АДТ – андроген-депривационной терапии) в течение нескольких месяцев с последующим подключением радикальной лучевой терапии. На конгрессе ASTRO 2020 профессор Daniel Spratt (один из лекторов совместной ASTRO-RUSSCO сессии XXIV Российского онкологического конгресса) представил результаты совокупного анализа 2 рандомизированных исследований III фазы, основной целью которого стало определение оптимального соотношения АДТ и лучевой терапии [6]. Индивидуальные данные 1065 пациентов были получены из исследований Malone et al. 2019 года [7] и RTOG 9413 [8], в которых неоадъювантная АДТ с последующей ЛТ сравнивалась с немедленной ЛТ и АДТ в адъюванте. Лучевая терапия проводилась только на простату. За солидный период наблюдения (медиана составила 14,9 лет) раннее начало лучевой терапии с адъювантной АДТ продемонстрировало преимущества по многим показателям: частоте биохимических рецидивов за 15 лет (33% против 43%; HR 1,37; 95% CI 1,12-1,68; p=0,002), отдаленному метастазированию за 15 лет (12% против 18%; HR 1,40; 95% CI 1,00-1,95; p=0,04) и выживаемости без прогрессирования (36% против 29%; HR 1,25; 95% CI 1,07-1,47; p=0,01). При опухолях высокого риска адъювантная АДТ позволила достоверно снизить раково-специфичную смертность, при этом явных различий в частоте и выраженности осложнений не было.

Подобный совокупный анализ продемонстрировал, что последовательность гормонотерапии и облучения влияет на отдаленные результаты лечения неметастатического рака предстательной железы, и еще раз показал, что ранее начало лучевой терапии имеет огромное значение в лечении тех опухолей, где она традиционно применяется с радикальной целью.

Другое крупное исследование заставляет задуматься об обратном. В план лечения больных раком эндометрия ≥II стадии традиционно включалась лучевая терапия, поскольку частота локорегиональных рецидивов при РЭ высокого риска после только адъювантной химиотерапии достигает 20% и даже более. Однако исследований, которые напрямую сравнили бы результаты адъювантной химио- и химиолучевой терапии при III-IV стадии, явно недоставало.

В проспективное рандомизированное исследование 3 фазы от американских авторов, результаты которого были опубликованы недавно в New England Journal of Medicine [9], было набрано 816 больных раком эндометрия (подавляющее большинство в IIIA-C2 стадии), их которых 707 были распределены в 2 группы: адъювантной ХТ (карбоплатин/паклитаксел 6 курсов каждые 3 недели) и адъювантного химиолучевого лечения (цисплатин 50 мг/м2 1 раз в 4 недели на фоне облучения в дозе 45 Гр ± брахитерапия, затем карбоплатин/паклитаксел 4 курса). В первую очередь авторы хотели выяснить, увеличивает ли адъювантное химиолучевое лечение безрецидивную выживаемость, а также способствует ли улучшению показателей общей выживаемости. Средний период наблюдения составил 47 месяцев. Как и ожидалось, ХЛТ оказалась достоверно более токсичной в плане развития осложнений со стороны ЖКТ и мочеполовой системы (90% против 79% и 33% против 11% соответственно, p<0,001), что отразилось на более низком качестве жизни (по данным опросников). Но в отношении основной цели исследования – безрецидивной выживаемости – эта токсичность оказалась неоправданной: 5-летняя БРВ составила 59% в группе ХЛТ и 58% в группе ХТ (рис.1).

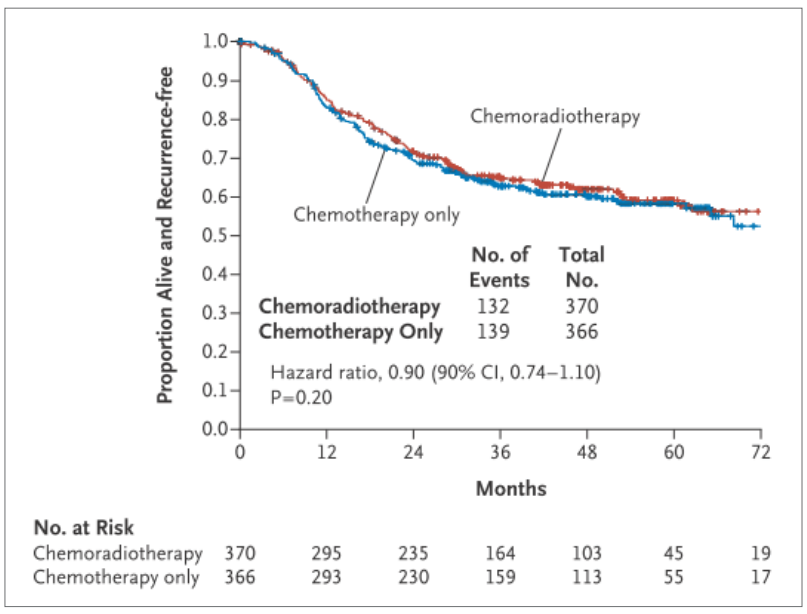


Рисунок 1. *Безрецидивная выживаемость после адъювантной ХТ или ХЛТ.*

Адъювантная ХЛТ способствовала снижению риска локорегиональных рецидивов (2% против 7%), а также рецидивов в парааортальных лимфоузлах (11% против 20%), но частота отдаленных метастазов, от которых погибает большинство пациенток с местнораспространенным раком эндометрия, в этой группе была достоверно выше (27% против 21%). Очевидно, отсрочивание более чем на месяц начала адекватной адъювантной химиотерапии, происходящее по причине проведения локальной терапии, критически негативно сказывается на отдаленных результатах. Более того, после завершения ХЛТ лишь 75% женщин смогли закончить последующую ХТ в полном объеме. Авторы предполагают, что если проведение локального адъювантного лечения действительно необходимо по мнению мультидисциплинарного консилиума, то делать это нужно уже по завершении ХТ. Вариант популярного (в том числе и в России) «сэндвич-курса», когда адъювантная ХТ прерывалась для проведения облучения и продолжалась после его завершения, был предложен лишь на основании небольших ретроспективных работ и должен быть исследован более основательно.

Представленные новые данные этих двух исследований действительно должны заставить нас задуматься, сравнить и оценить свои подходы к лечению пациентов с этими столь распространенными злокачественными опухолями.

Источники:

1. *Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncology, published online April 28, 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6.*
2. *Brunt AM, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. J Clin Oncol. 2020; 38: 3261-3272.*
3. *Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. ASCO Meeting Library 2020 May 13, online.*
4. *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. September 2020; Volume 31, Supplement 4.*
5. *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. September 2020; Volume 31, Supplement 4.*
6. *Spratt DE, et al. Short-Term Adjuvant versus Neoadjuvant Hormone Therapy in Localized Prostate Cancer: A Pooled Individual Patient Analysis of Two Randomized Phase 3 Trials. IJROBP 2020; 108(3): S17.*
7. *Malone S, et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2020 Feb 20; 38(6): 593-601. doi: 10.1200/JCO.19.01904.*
8. *Roach M, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(11): 1504-1515.*
9. *Matei D, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2019; 380: 2317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1813181.*

НОВЫЕ МИШЕНИ, НОВОЕ «ДЫХАНИЕ» ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

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

Что самого важно произошло за 2020 год, если не брать пандемию и связанные с ней изменения в онкологической службе? Как мне кажется, «падение» (или тенденция к падению) некоторых ранее неприступных мишеней для таргетной (и не только) терапии, дающее надежду на то, что этот подход еще не исчерпал все возможности для роста. Пусть некоторые шаги еще кажутся далекими от практического применения, но это все же тенденция. И таких шагов в 2020-м неожиданно много для этого непростого года – потенциально эффективный анти-KRAS-препарат, первые однозначные успехи CAR-T-клеточной терапии при солидных опухолях и одновременно поражение раково-тестикулярных ангитенов (NY-ESO-1, MAGE), возможность поражения HER2-экспрессирующих, но не гиперэкспрессирующих опухолей. И, наконец, первые надежды появления препаратов, контролирующих опухоли с инактивированными супрессорами, – MEK-ингибиторы при NF-1-ассоциированных плексиформных фибомах, терапия для p53-мутированных и SMARCB/INI-1 дефицитных опухолей.

В этом году наконец появилась надежда на то, что крайне частая, но ранее неуязвимая мутация KRAS (во всяком случае ее разновидность KRASG12C) наконец станет поражаемой – в исследовании I фазы KRAS-ингибитор сотарасиб при очень хорошей переносимости (только 12% пациентов имели НЯ 3-4 степени) позволил добиться ремиссий у 32% больных НМРЛ и у 7% больных колоректальным раком с мутацией KRASG12C, при этом частота контроля над болезнью составила 88% и 70% соответственно, отмечались ремиссии и при других типах опухолей [1]. Успехи использования CAR-T терапии (Т-лимфоциты с модифицированным Т-клеточным рецептором) были неоспоримы, но до этого года они касались лишь гемобластозов. В 2020 году впервые появились однозначные (о первых успехах мы уже писали в 2019, однако тогда речь шла лишь о 10 пациентах) сигналы о том, что данный подход может быть эффективен и при солидных опухолях. Более того, это двойной успех, т.к. в качестве мишеней для CAR-T были выбраны раково-тестикулярные антигены (NY-ESO-1 и MAGE-4), на которые из-за того, что во взрослом организме они экспрессируются лишь опухолями, но никогда здоровыми тканями за пределами яичка, долгие годы «точили зуб» приверженцы иммунотерапии в онкологии, но все предыдущие попытки были безуспешны. И вот оглашены результаты исследования анти-NY-ESO-1 и анти-MAGE-4 CAR-T клеток при синовиальной саркоме (n=61): 33% и 44% объективных ответов соответственно, плюс еще примерно у половины больных стабилизация процесса [2]. В отношении возможности поражения экспрессирующих (но не гиперэкспрессирующих) HER2 опухолей мы уже отчасти писали ранее [3]. До недавнего времени в рамках парадигмы таргетной терапии могли быть поражены лишь «активные» мишени, которые запускают важный для опухоли сигнальный путь. В случае, если эти же молекулы-мишени просто находятся на клетке, воздействие классической таргетной терапии на них неэффективно: классический пример – HER2-гиперэкспрессия/амплификация (трастузумаб активен), HER2-экспрессия (ИГХ 1+ или 2+ без амплификации) – трастузумаб бесполезен. Но с созданием нового поколения конъюгированных моноклональных антител (трастузумаб-дерукстекан для HER2 экспрессирующих опухолей и, отчасти, сацитузумаб говитекан для Trop-2-позитивных опухолей), как нам кажется, открывается новое направление – таргетная химиотерапия, когда основным действующим веществом является активный цитостатик (т.е. химиотерапевтическое начало), однако он действует крайне избирательно за счет «адресной» доставки, обеспечиваемой связанным антителом. Это направление активно исследовалось на протяжении многих лет, однако первые ощутимые успехи мы видим лишь в 2020-м.

Возможность воздействия на опухоли, где основным (или одним из основных) фактором прогрессии является не активация онкогенов, а инактивация антионкогенов, оставалась несбыточной мечтой на протяжении всего осмысленного периода развития таргетной терапии. Однако сейчас видны первые успехи. На финишную прямую (хотя и в области лечения далеких от нас гемобластозов) выходит препарат эпренетапопт (eprenetapopt), механизмом действия которого является восстановлением функции p53 за счет изменения конформации «дефектного» белка. На конференции Американской ассоциации гематологов (ASH) были представлены данные о возможности достижения 57% полных ремиссий у больных с p53-мутированным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ)/миелодиспластическим синдромом (МДС) на фоне терапии комбинацией эпренетапопта с деметилирующим препаратом для эпигентетической терапии (азацитидин) [4]. Ожидаемые успехи в области лечения SMARCB/INI-1 дефицитных опухолей (опухолей с инактивацией указанных генов – опухолевых супрессоров) связаны с другим успехом, состоявшимся в начале этого года, – одобрением FDA для клинического применения при эпителиодных саркомах препарата таземетостат (ингибитор EZH2 метилтрансферазы, фермента, отвечающего за метиляцию гистонов и эпигенетическое управление транскрипцией генов) [5]. Этот редкий и резистентный к химиотерапии и лучевой терапии вид сарком до настоящего времени не имел эффективного лечения. И несмотря на то, что они пока остаются единственным показанием для таземетостата, препарат показал возможность достижения эффекта при ряде других опухолей – тех самых SMARCB/INI-1 дефицитных. Ну и еще одна область успеха по воздействию на инактивирующие антионкогены мутации – плексиформные фибромы при нейрофиброматозе, который, как известно, является следствием герминальной мутации, инактивирующей ген опухолевый супрессор NF-1. В этом году был зарегистрирован для клинического применения MEK-ингибитор селуметиниб, показавший высокую эффективность при данной патологии (к сожалению, данных о том, распространяется ли его активность на злокачественный опухоли, ассоциированные с нейрофиброматозом, прежде всего саркомы из оболочек периферических нервов, до настоящего времени нет).

Таким образом, 2020-й вкупе с тенденцией к распространению подхода disease-agnostic therapy на препараты, «сваренные» ранее для лечения в пределах конкретных нозологий (анти-BRAF, анти-ALK и т.д.), дает надежду на новое дыхание таргетной терапии, которая казалась уже почти завершенной ситуацией с точки зрения открытия новых показаний и мишеней.

Источники:

1. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS, Bang YJ, Dy GK, Krauss JC, Kuboki Y, Kuo JC, Coveler AL, Park K, Kim TW, Barlesi F, Munster PN, Ramalingam SS, Burns TF, Meric-Bernstam F, Henary H, Ngang J, Ngarmchamnanrith G, Kim J, Houk BE, Canon J, Lipford JR, Friberg G, Lito P, Govindan R, Li BT. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020 Sep 24; 383(13): 1207-1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32955176; PMCID: PMC7571518.

2. www.medpagetoday.com/meetingcoverage/ctos/89828.

3. rosoncoweb.ru/news/oncology/2020/07/27/.

4. ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/677/426582/APR-246-Combined-with-Azacitidine-AZA-in-TP53.

5. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, Agulnik M, Cote GM, Villalobos VM, Attia S, Chugh R, Chen TW, Jahan T, Loggers ET, Gupta A, Italiano A, Demetri GD, Ratan R, Davis LE, Mir O, Dileo P, Van Tine BA, Pressey JG, Lingaraj T, Rajarethinam A, Sierra L, Agarwal S, Stacchiotti S. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. Lancet Oncol. 2020 Nov; 21(11): 1423-1432. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30451-4. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33035459.

СТАНДАРТ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ В 2020 ГОДУ – ТРЕНД НА ИММУНОТЕРАПИЮ

Болотина Лариса Владимировна
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Несмотря на то, что в 2020 году было зарегистрировано довольно много новых полезных, эффективных и крайне востребованных режимов лекарственной терапии для различных злокачественных опухолей, традиционно хочу сделать акцент на расширившихся возможностях терапии пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи.

Вот в этом сегменте не было никаких прорывных успехов более 10 лет, и 2020 год стал новым рубежом, который позволил изменить понятие «золотого стандарта» для этого вида опухолей. Более того, сегодня появилось понимание того, что можно выделить группу больных, которым может быть назначен очень комфортный, малотоксичный и для них весьма эффективный режим монотерапии пембролизумабом (и таких больных немало, около 40%!).

А перевернуть предшествующую страницу смогли результаты финального анализа исследования KN048, в котором пациенты с метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) или нерезектабельным рецидивом ПРГШ в зависимости от уровня CPS получили преимущество от монотерапии пембролизумабом (CPS>20) или при замене цетуксимаба на пембролизумаб (общая популяция) в режиме EXTREME (цис/карбоплатин + 5ФУ + цетуксимаб).

Сейчас мы уже имеем 4-летние результаты, которые подтверждают неоспоримое преимущество от внедрения иммуноонкологических препаратов в первую линию терапии этой очень сложной категории пациентов.

ЗНАЧИМЫЕ СОБЫТИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА И РАКА ЖЕЛУДКА В 2020 ГОДУ

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

Рак пищевода и желудка являются опухолями, новости о прогрессе в лекарственной терапии которых нечасто радовали онкологов и пациентов. По этой причине важными для меня исследованиями этого года явились три, касающиеся лекарственной терапии рака пищевода и 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. Иммунотерапия вдвое увеличила медиану выживаемость без прогрессирования (ВБП) (с 11,0 до 22,4 мес., HR 0,69; 95% ДИ 0,56-0,86), а 2-летнюю ВБП – с 38% до 48% [1]. Таким образом, это исследование стало первым, открывшем доселе отсутствующую опцию адъювантного лечения рака пищевода.

Вторым важным событием стало рандомизированное исследование 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]. Добавление пембролизумаба привело к значимому улучшению OS при плоскоклеточном раке с CP≥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).
Третье исследование – CHECKMATE-649 – было посвящено эффективности химиоиммунотерапии в первой линии лечения метастатического рака желудка и аденокарциномы пищевода. Пациенты были рандомизированы в группы химиотерапии (XELOX или FOLFOX), химиотерапии + ниволумаб [3]. В группе химиоиммунотерапии у пациентов с CPS≥5 (60% всех больных) удалось достичь значимого увеличения общей выживаемости (ОВ) – медианы с 11,1 до 14,4 мес. (HR 0,71; 95% ДИ 0,59-0,86), 1-летняя ОВ выросла с 46% до 57%, а частота объективного ответа – с 45% до 60%.
Таким образом, 2020 год изменил подходы к терапии больных плоскоклеточным раком пищевода и раком желудка с высокой экспрессией PD-L1, выдвинув химиоиммунотерапию в качестве эффективной опции первой линии.

Источники:

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. Ann Oncol. 2020, 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325: б.н.*

АТЕЗОЛИЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С БЕВАЦИЗУМАБОМ — ЗНАЧИМОЕ СОБЫТИЕ 2020 ГОДА

Гладков Олег Александрович
Клиника «ЭВИМЕД», Челябинск

В уходящем 2020 году было много интересных, значимых для онкологии и пациентов событий. Сложно выделить какое-то одно из них.

Но одним из самых заметных стало исследование, которое впервые за много лет показало преимущество использования атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом над стандартной терапией препаратом сорафениб у ранее нелеченых больных местнораспространенной метастатической или нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой Child-Pugh A5-A6, не подлежащей локорегиональной терапии.

Выживаемость без прогрессирования на комбинации атезолизумаба с бевацизумабом оказалась 6,8 мес. против 4,3 мес. у сорафениба, общая 12-месячная выживаемость составила 72,2% и 67,2% соответственно. Медиана общей выживаемости при лечении сорафенибом – 13,2 мес. и не достигнута при лечении комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба при длительности наблюдения 8,6 мес.

МЫ БУДЕМ СИДЕТЬ НА КАРАНТИНЕ, А РАБОТАТЬ ЗА НАС БУДУТ МАШИНЫ

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

Уходящий 2020 год оказался сложным, испытывающим нас на прочность и, к сожалению, многострадальным для большинства из нас. С внедрением ограничительных мер по предотвращению распространения новой вирусной инфекции медицинские работники оказались на передовой, столкнувшись с массовым заражением и высокой смертностью. Поэтому мои мысли по пути на работу по пустой Москве в первую волну все время возвращались к футуристическим и фантастическим фильмам и книгам, когда нашу работу могут выполнять холодные машины.

В этом году ученые как раз продвинулись еще на один шаг к достижению цели по внедрению искусственного интеллекта в практику врача онколога. Непосредственно в первый день года, в январе 2020 в Nature была опубликована работа, посвященная оценке маммографического скрининга искусственным интеллектом (ИИ), разработанным компанией Google [1]. Важной особенностью данного исследования были его масштабы. Google, монополист с огромным потенциалом, решил провести научную работу с ведущими клиниками США и Великобритании, используя маммографические снимки 25856 женщин за период 2012-2015 гг., что является сегодня самым крупным исследованием по изучению и обучению ИИ. Честно признаюсь, что в механизмы и компьютерные алгоритмы даже не пыталась вникать, поэтому обозначу только выводы. При использовании ИИ число ложноположительных результатов снижалось с 5,7% до 1,2%, а ложноотрицательных – с 9,4% до 2,7%. Но более интересными оказались данные, когда пригласили 6 независимых радиологов, которые просмотрели 465 случаев совместно с ИИ. Железо опережало их по времени, а ROC-кривая для ИИ была выше и точнее на 11,5%. Симуляцию повторили в медицинских научных онкологических центрах Великобритании и продемонстрировали, что совместная работа радиолога и машины снижает нагрузку на человека примерно на 88%. Эти данные приободрили авторов и мотивировали их продолжать работу уже в клинических исследованиях для валидации алгоритмов ИИ в онкологии.

Всегда находятся скептики, и в ответном письме в октябре 2020 в Nature отреагировали канадские ученые, описав трудности внедрения в реальную практику таких машин и нейросетей, которые опустили авторы предыдущей статьи [2]. Несмотря на то, что большинство ученых возлагают большие надежды на применение искусственного интеллекта в медицине, и в онкологии в частности, обеспечение этой методики и воспроизводимость данных алгоритмов вне исследований может привести к большому числу трудностей.

Еще одним крупным позитивным исследованием 2020 года, посвященным победе искусственного ума, оказалось исследование института Питтсбурга в США [3]. Ученые создали алгоритмы для морфологического выявления рака предстательной железы. Методику протестировали на 1600 образцах, взятых у 100 пациентов с подозрением на наличие рака простаты. Исследование оказалось позитивным, продемонстрировав, что ИИ в данном случае обладает высокой чувствительностью (98%) и специфичностью (97%), что значительно превышает все предыдущие исследования по внедрению ИИ в анализ морфологических образцов. Более того, впервые машина определяла важные морфологические параметры для определения прогноза болезни, такие как степень злокачественности, размеры опухоли, наличие инвазии в окружающие ткани. Исследователи говорят, что это не значит, что ИИ превосходит опытного морфолога, но он может оказывать помощь молодым специалистам и облегчать рабочий процесс всем остальным. Данная публикация доказывает высокий потенциал развития и внедрения дальнейших разработок алгоритмов ИИ для других типов онкологических заболеваний.

Таким образом, наша современная действительность и новые технологические возможности приводят к потенцированию развития машин и ИИ в онкологии. Надеюсь, что это будет значительной помощью и подспорьем врачу онкологу, хотя путь до внедрения этих алгоритмов в рутинную практику еще долог и тернист.

Источники:

1. *McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening Nature. 2020; 577: 89-94.*
2. *Haibe-Kains B, Adam GA, Hosny A, et al. Transparency and reproducibility in artificial intelligence Nature. 2020; 577: 89-94.E14-E16.*
3. *Liron Pantanowitz, Gabriela M Quiroga-Garza, Lilach Bien, et al. An artificial intelligence algorithm for prostate cancer diagnosis in whole slide images of core needle biopsies: a blinded clinical validation and deployment study. Lancet Digital Health. 2020; 2: e407-16.*

ИММУНОТЕРАПИЯ НАБИРАЕТ ОБОРОТЫ – РАСШИРЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТЕЙ

Тимофеев Илья Валерьевич, Институт онкологии Хадасса, Москва

В 2020 году иммунотерапия преодолела новые рубежи, непреступные крепости были взяты. Прежде всего, кардинально изменится подход в терапии опухолей ЖКТ, в том числе плохо поддающихся лечению - рака пищевода и рака желудка. Те данные, которые были представлены на ASCO и ESMO 2020, несомненно, подтверждают целесообразность использования иммунотерапии у этих пациентов. Успехи были достигнуты как в консолидирующей терапии после химиолучевой, так и в первой и второй линиях. Что ж, ждем изменений практических рекомендаций. Позитивные результаты, приведшие к регистрации ниволумаба и ипилимумаба, были получены у больных гепатоцеллюлярным раком при прогрессировании на сорафенибе. Атезолизумаб же с бевацизумабом покорил первую линию у больных метастатическим раком печени. Пембролизумаб изменил первую линию терапии колоректального рака у пациентов с микросателлитной нестабильностью. Вытеснит ли он теперь анти-EGFR антитела с химиотерапией?

Первая линия распространенного мелкоклеточного рака легкого не менялась уже давно. Дурвалумаб и атезолизумаб кардинально ее изменили в этом году, войдя в стандарты в комбинациях с химиотерапией.

Расширился арсенал первой линии терапии PD-L1-позитивного немелкоклеточного рака легкого, пополнившись ниволумабом/ипилимумабом, атезолизумабом, успешным в исследовании цемиплимабом. В этом ключе еще более актуальными стали результаты исследования RUSSCO «Клевер», которые были опубликованы в 2020 году в журнале Scientific Reports (группа Nature). В настоящее время экспрессия PD-L1 определяется с помощью иммуногистохимического метода. Проблема заключается в том, что для иммуногистохимии могут использоваться различные диагностические антитела (22C3, SP142, SP263), разное оборудование и системы подсчета позитивных клеток. Всё это требует исключительной квалификации патолога, вносит определенную путаницу и усложняет процесс диагностики. Кроме того, учитывая, что экспрессия PD-L1 изучается в иммуногистохимической лаборатории после оценки активирующих мутаций в молекулярно-генетической лаборатории, интервал от поступления блока до получения результата существенно увеличивается. RUSSCO предложило оптимизировать этот алгоритм, сравнив результаты оценки экспрессии PD-L1 методом ПЦР, которым определяются и активирующие мутации, со стандартными методами иммуногистохимии. Для этого было проведено 1.419 тестирований PD-L1 с помощью ПЦР, иммуногистохимии с клонами 22C3, SP142 и SP263. Каждый блок оценивался всеми методами, затем происходило сравнение результатов – насколько произошло совпадение. Главные выводы исследования представляются практически важными: чтобы назначить пембролизумаб в первой линии, тестировать необходимо клоном 22C3 или SP263; для назначения атезолизумаба необходим клон SP142 и только; ПЦР не может быть пока методом оценки экспрессии PD-L1. За 9 месяцев с момента публикации статью прочитали почти 3000 онкологов разных стран.

Даже в случае отсутствия экспрессии PD-L1, больным немелкоклеточным раком легкого можно назначить комбинацию химиотерапии с ингибитором контрольных точек. Ранее был одобрен пембролизумаб с химиотерапией. В этом году появилась регистрация у четверной комбинации – ниволумаба, ипилимумаба и платинового дуплета.

Что, уж, говорить о мезотелиоме плевры! Прорыв в терапии этой опухоли совершила комбинация ниволумаба и ипилимумаба.

Трижды-негативный рак молочной железы с экспрессией PD-L1 с 2020 года можно лечить пембролизумабом в комбинации с химиотерапией.

Для уротелиального рака классические принципы лекарственного лечения также изменились. Прежде всего, сенсационной новостью была регистрация авелумаба в поддерживающем режиме после первой линии химиотерапии метастатической болезни. Другим интересным событием стал «прыжок» пембролизумаба в терапию совсем ранних стадий - у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, которые не ответили на внутрипузырную терапию БЦЖ.

Лекарственная терапия метастатического рака почки, скорее всего, пополнится включением в стандарты комбинации ниволумаба и кабозантиниба (ESMO включило эту комбинацию в свои рекомендации, даже не дождавшись регистрации) и комбинации пембролизумаба и ленватиниба (как нам пообещал пресс-релиз компании MSD). Ранее одобренная в США комбинация авелумаба и акситиниба в 2020 году была зарегистрирована в России.

Извечный спор специалистов по меланоме - что назначить пациенту с диссеминированной болезнью и мутацией BRAF, иммунотерапию или таргетную терапию? – может быть решен внедрением в практику зарегистрированной тройной комбинации атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба. И, наконец, терапия плоскоклеточного рака кожи сразу получила две опции – цемиплимаба и пембролизумаба.

Согласно поиску по словам «ингибиторы контрольных точек» и «рак» в базе клинических исследований clinicaltrials.gov, определяется 419 протоколов, в которых открыт или уже идет набор пациентов. В исследованиях начали изучаться инновационные ингибиторы, (например, ингибиторы LAG3), активаторы ко-стимулирующих молекул, блокаторы ко-ингибирующих молекул. Компании инициируют все больше протоколов с двойными, тройными и даже четверными комбинациями. Возможно, некоторые из них войдут в нашу практику в следующем году.

RUSSCO О РЕЗУЛЬТАТАХ ОПРОСА УЧАСТНИКОВ XXIV РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА (2020 Г.)

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO), подводя итоги XXIV Российского онкологического конгресса, впервые прошедшего 11-14 ноября 2020 года в онлайн-формате, провело среди почти 9 000 участников опрос о научной составляющей Конгресса и качестве его организации.

В опросе приняли участие около 300 респондентов из 57 регионов России, 7 стран ближнего зарубежья, а также Болгарии. Среди опрошенных были не только непосредственно онкологи, радиотерапевты, хирурги, но и врачи смежных специализаций, медсестры, организаторы здравоохранения со стажем работы от менее чем одного года до сорока пяти лет.

Отвечая на вопрос об актуальности программы Конгресса, 95% респондентов отметили, что она соответствовала их ожиданиям и даже превзошла их. Особенно важными для участников они сочли информацию о новых подходах, применяемых в лечении, а также в онкопсихологии.

Оценивая качество выступлений в целом, подавляющее большинство участников опроса (почти 96%) признали, что экспертный опыт докладчиков и доступность донесения информации не только соответствовали ожиданиям, но и превзошли их.

Большинство сессий Конгресса были отмечены респондентами как успешные. В качестве самых востребованных можно указать совместные сессии: ASTRO-RUSSCO, ASCO-RUSSCO и ESMO-RUSSCO, а также специальные ежедневные хирургические сессии.

В качестве пожеланий и замечаний к будущим сессионным заседаниям опрошенные назвали следующие:

- сессию по вопросам фундаментальной онкологии наполнить большим количеством выступлений;
- во время хирургических сессий было очень мало комментариев, большинство хирургов просто демонстрировали операцию без словесного сопровождения;
- необходимо усилить сообщения по лучевой терапии и диагностике, а также протонной лучевой терапии, приглашая к участию новые центры протонной терапии;
- хотелось бы видеть сессию по редким опухолям, пока очень мало данных.

Также респонденты высказали пожелания в виде более 50 тем для следующего Конгресса. Вот некоторые наиболее значимые:

- психологическое сопровождение реабилитационного процесса;
- радиофармпрепараты и радиоизотопы;
- молекулярная онкология;
- дискуссии по трудным случаям в диагностике и лечении редких опухолей;
- вопросы сопроводительной терапии, например, при иммуноопосредованных нежелательных явлениях, с привлечением узких специалистов (эндокринологов, кардиологов, урологов и т.д.), у которых есть практический опыт в решении данных проблем;
- опухоли головного мозга;
- нейробластома в детском возрасте;
- токсичность онкологических препаратов, фармаконадзор.

Были высказаны некоторые пожелания к Практическим рекомендациям RUSSCO, в частности:

- добавить раздел «Лекарственный остеонекроз нижней челюсти»;
- добавить раздел по опухолевым серозитам;
- оперативно вносить изменения по результатам работы Конгресса;
- в предыдущие годы разделы, претерпевшие существенные изменения, выделялись на сайте RUSSCO красным цветом. Хотелось бы и сейчас иметь возможность обратить дополнительное внимание на разделы, в которые внесены значительные изменения;
- следует учитывать коморбидность пациентов;
- создать мобильное приложение с возможностью поиска по тексту внутри раздела рекомендаций по конкретной нозологии и навигацией по ссылкам из содержания.

Те из респондентов, кто посетил виртуальную выставку, единодушно высоко оценили ее качество, при этом отметив некоторые технические трудности при переходах из экспозиции в экспозицию.

Виртуальный формат Конгресса позволил более чем половине опрошенных воспользоваться специальным чатом в разделе МГД (молекулярно-генетической диагностики), получив при этом квалифицированные ответы на свои вопросы.

В качестве пожеланий по организации работы Конгресса в онлайн-режиме участники предложили следующее (без учета проблемы технических сбоев и зависаний):

- предусмотреть время для написания вопросов докладчикам после лекции, поскольку слушать, фиксировать события и одновременно формулировать вопросы иногда не хватает времени;
- в связи с разницей часовых поясов проводить конгресс в выходные дни;
- добавить возможность отключать синхронный перевод при выступлении иностранных коллег;
- предусматривать перерывы во время трансляции операций;
- необходима возможность прямого включения участников в дискуссию, а не только чат с модераторами;
- желателен доступ к записям Конгресса в ближайшее после его проведения время.

Ю. Егорова, *зам. директора по организационной работе, руководитель отдела по организации мероприятий;*
А. Плыкина, *менеджер журнала «Злокачественные опухоли»;*
С. Сидоров, *pr-менеджер*

КОМБИНАЦИЯ НИВОЛУМАБА И ИПИЛИМУМАБА УВЕЛИЧИВАЕТ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ МЕЗОТЕЛИОМОЙ ПЛЕВРЫ

Строяковский Даниил Львович
Московская городская онкологическая больница № 62, Москва

Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом значительно улучшает общую выживаемость (ОВ) у пациентов с нерезектабельной злокачественной мезотелиомой плевры (ЗМП), ранее не получавших лечение по результатам исследования 3 фазы CheckMate 743.

Результаты исследования представил 8 августа Paul Bass, профессор Нидерландского института онкологии на виртуальном президентском симпозиуме международной конференции по раку легкого WCLC 2020.

CheckMate-743 – это рандомизированное, открытое исследование 3 фазы, которое изучало комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в сравнении со стандартной химиотерапией (цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) в качестве первой линии терапии нерезектабельной ЗМП.

Всего в исследование вошли 605 пациентов, в группу комбинации ниволумаба и ипилимумаба рандомизированы 303 пациентов, и 302 пациента вошли в группу, получавшую стандартную химиотерапию. В исследуемой группе ниволумаб назначался в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, ипилимумаб назначался в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель. Лечение продолжалось до прогрессирования или непереносимой токсичности, максимальная продолжительность терапии – 24 месяца. В группе химиотерапии пациенты получали 6 циклов терапии цисплатином в 75 мг/м2 или карбоплатин AUC 5 плюс пеметрексед 500 мг/м2 каждые 3 недели.

Первичная конечная точка исследования была оценка ОВ. Вторичные конечные точки включали в себя оценку частоты объективных ответов (ЧОО), контроля над заболеванием (КЗ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по оценке заслепленного независимого комитета. В дополнение к этому была запланирована эксплоративная оценка PD-L1 в качестве предиктивного биомаркера. В исследование CheckMate-743 заложена мощность 90% для выявления отношения рисков (HR) 0,72 с долей ошибки 1 типа 5%.

Критериями включения были пациенты с нерезектабельной ЗМП, ранее не поучавшие системную терапию и статусом ECOG 0 или 1, стратифицированные по гистологии и полу. В каждой группе долы мужчин составила 77%. По гистологическому варианту опухоли превалировали пациенты с эпителиоидными опухолями, в группе с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба их было 76%, в группе химиотерапии – 75%. Остальные пациенты имели неэпителиоидный вариант опухоли.

Медиана возраста пациентов составила 69 лет (65-75). По статусу ECOG было следующее распределение - 38% в исследуемой группе были с ECOG 0, а 62% - ECOG 1. В группе химиотерапии доля пациентов с ECOG 0 составила 42%, и 57% с ECOG 1. Доля курильщиков в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба составила 57%, в то время как 42% пациентов никогда не курили. Схожее распределение по статусу курения было и в контрольной группе – 40% никогда не курили и 57% курильщиков. 10% пациентов в исследуемой группе и 9% в контрольной группе получали предшествующую лучевую терапию.

Экспрессия PD-L1 была оценена исходно у 289 пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба и у 297 пациентов в группе химиотерапии. Экспрессия PD-L1 < 1% была у 20% пациентов в группе с двойной иммунотерапией и у 26% пациентов в контрольной группе, уровень экспрессии PD-L1 1% и выше был у 80% и 74% пациентов соответственно.

При медиане периода наблюдения 29,7 месяцев, медиана ОВ в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба достигла 18,1 мес (95% CI, 16.8-21.4), в сравнении с 14,1 мес (95% CI, 12.4-16.2) в группе химиотерапии (HR, 0.74; 96.6% CI, 0.60-0.91; P = 0.0020). двухлетняя ОВ составила 41% у пациентов получавших двойную иммунотерапию и 27% на химиотерапии.

Подгрупповой анализ ОВ продемонстрировал тенденцию к улучшению ОВ на двойной иммунотерапии по сравнению со стандартной химиотерапией практически во всех подгруппах. У мужчин, получавших двойную иммунотерапию медиана ОВ была 17,5 мес против 13,7 мес на химиотерапии (HR, 0.74). У женщин медиана ОВ на комбинации ниволумаба и ипилимумаба составила 21, 4 мес по сравнению с 18,0 мес на химиотерапии (HR, 0.76).

У пациентов с эпителиоидным типов опухоли, получавших иммунотерапевтическую комбинацию медиана ОВ составила 18,7 months (95% CI, 16.9-22.0), а в контрольной группе – 16,5 мес (95% CI, 14.9-20.5), HR, 0.86 (95% CI, 0.69-1.08). Пациенты с неэпителиоидным вариантов опухоли продемонстрировали медиану ОВ 18,1 мес (95% CI, 12.2-22.8) в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с только 8,8 мес (95% CI, 7.4-10.2) в группе химиотерапии (HR, 0.46; 95% CI, 0.31-0.68).

Среди 167 пациентов в возрасте 65 лет и моложе медиана ОВ на комбинации ниволумаба и ипилимумаба составила 17,2 мес в сравнении с 13,3 мес на химиотерапии (HR, 0.76). А у пациентов в возрасте 65 лет и старше (n = 281) медиана ОВ составила 20,3 мес на двойной иммунотерапии и 14,9 мес на химиотерапии (HR, 0.63). В самой старшей возрастной группе – 75 лет и старше, медиана ОВ составила 16,9 мес и 15,4 мес в пользу иммунотерапии (HR, 1.02).

Была оценка эффективности в зависимости от исходного статуса ECOG. Пациенты с ECOG 0, получавшие иммунотерапию, демонстрируют медиану ОВ 20,7 мес против 19,5 мес на химиотерапии (HR, 0.87). У пациентов же с ECOG 1 или выше медиана ОВ на комбинации ниволумаба и ипилимумаба составила 17,0 мес в сравнении с 11,6 мес на химиотерапии (HR, 0.66).

Интересно было посмотреть на анализ ОВ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Пациенты с уровнем экспрессии PD-L1 <1% достигли медианы ОВ 17,3 мес (95% CI, 10.1-24.3) на комбинации ниволумаба и ипилимумаба, и 16,5 мес (95% CI, 13.4-20.5) на химиотерапии (HR, 0.94; 95% CI, 0.62-1.40). Пациенты же с уровнем экспрессии PD-L1 1% и выше достигли медианы ОВ 18,0 мес (95% CI, 16.8-21.5) в группе двойной иммунотерапии по сравнению с 13,3 мес (95% CI, 11.6-15.4) у пациентов, получавших химиотерапию (HR, 0.69; 95% CI, 0.55-0.87).

Медиана ВБП по оценке независимого комитета составила 6,8 мес (95% CI, 5.6-7.4) в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба, против 7,2 мес (95% CI, 6.9-8.0) в группе химиотерапии (HR, 1.00; 95% CI, 0.82-1.21). Через 2 года доля пациентов, которые не имели прогрессирования в группе с двойной иммунотерапией была 16%, а в группе химиотерапии только 7%. Медиана длительности ответов составила 11,0 мес (95% CI, 8.1-16.5) у пациентов исследуемой группы и 6,7 мес (95% CI, 5.3-7.1) в группе химиотерапии. Через 2 года 32% пациентов удерживали достигнутый ответ на двойной иммунотерапии и только 8% пациентов сохранили достигнутый ответ на химиотерапии.

При этом, частота объективных ответов на иммунотерапевтической комбинации составила 40%, с 2% полных ответов, в сравнении с этим в группе с химиотерапией ЧОО составила 43%, состоящая только из частичных ответов. Контроль над заболеванием составил 76,6% и 85,1% соответственно в группе иммунотерапии и химиотерапии.

Нежелательные явления, связанные с лечением, сообщались у 80% пациентов на двойной иммунотерапии и у 82% получавших химиотерапию. Наиболее частые нежелательные явления, которые встречались у ≥15% пациентов включали диарею и сыпь в группе иммунотерапии и тошноту, анемию, нейтропению, слабость, снижение аппетита и астению в группе химиотерапии. У 23 пациентов, получавших ниволумаб и ипилимумаб и у 16 пациентов, получавших химиотерапию, лечение было остановлено по причине развития нежелательных явлений. Из них отмена терапии по причине нежелательных явлений 3-4 степени была у 15 пациентов в группе иммунотерапии и 7 пациентов в группе химиотерапии. Число серьезных нежелательных явлений было больше в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Профиль безопасности комбинации ниволумаба и ипилимумаба не отличается от ранее полученных данных. Не выявлено новых сигналов безопасности.

Таким образом, впервые за более чем 15 лет появились результаты клинического исследования, демонстрирующие увеличение общей выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией в первой линии лечения злокачественной мезотелиомы плевры, независимо от гистологического варианта. Результаты исследования CheckMate 743 демонстрируют, что комбинация ниволумаба и ипилимумаба может стать новым стандартом терапии мезотелиомы плевры. Мы надеемся что в ближайшее время эта опция станет доступна и пациентам в России.

Источник:

Baas P, Scherpereel A, Nowal AK, et al. First-line nivolumab + ipilimumab vs chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma: CheckMate 743. Presented at: 2020 World Conference on Lung Cancer Virtual Presidential Symposium. August 8, 2020.

Статья предоставлена компанией BMS. Публикуется в редакции авторов.

Газета
Российского общества клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц. Выпуск 12. 2020

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

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.