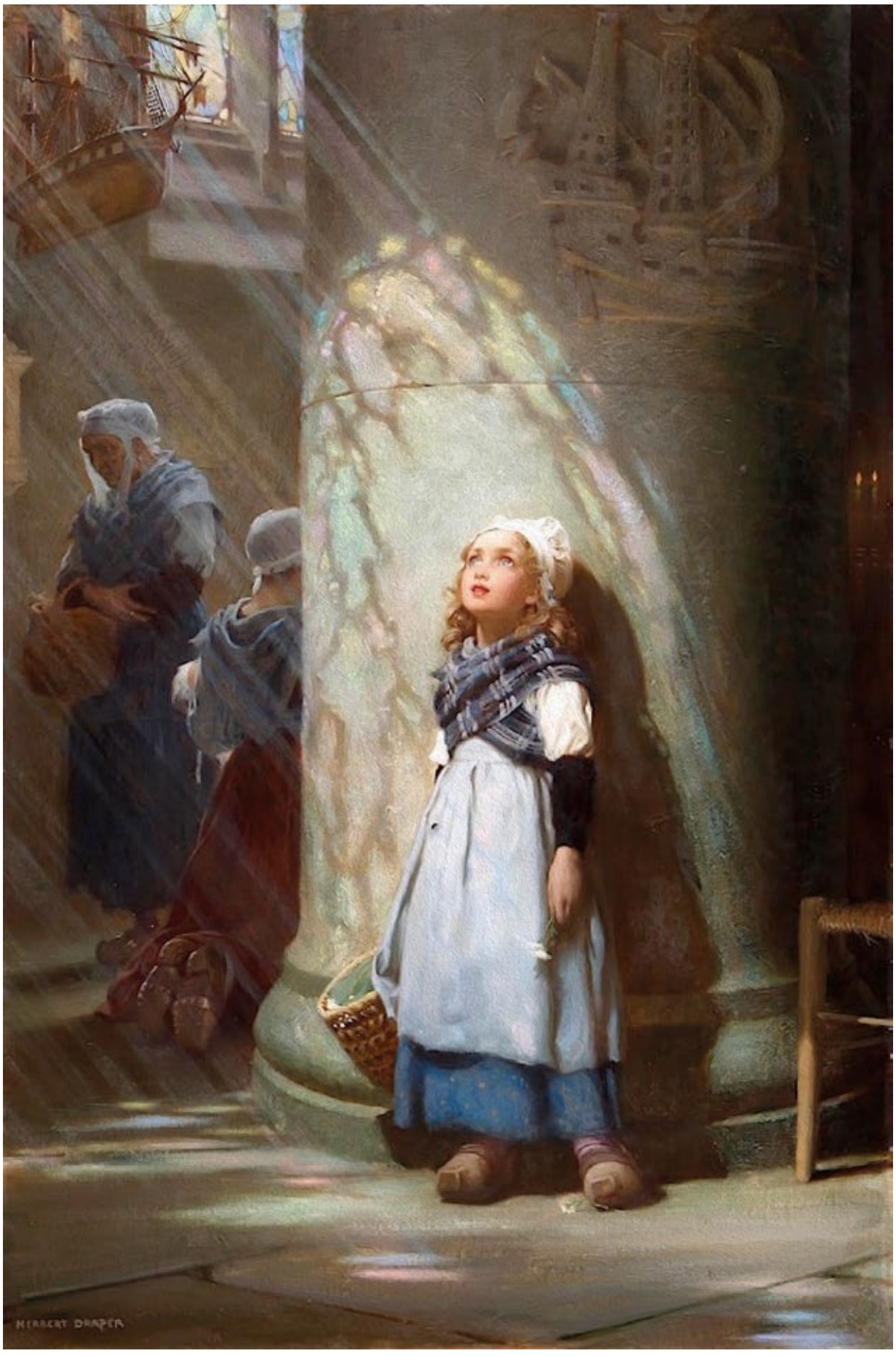
НОВОСТИ ОБЩЕСТВА С.2-3
ИТОГИ ЭКЗАМЕНА RUSSCO С.4
НОВОСТИ КРУПНЫХ ЖУРНАЛОВ С.5
НОВОСТИ SABCS 2024 С.9-12
РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С.13-14

ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Выпуск №12 • 2024

ДЕКАБРЬ 2024



Герберт Джеймс Дрейпер. Золотые лучи. Холст, масло, 1898, частная коллекция

Дорогие коллеги, дорогие друзья!

Уходящий год, как всегда, представляется разным и вспоминаться будет тоже по-разному - как хорошими, так и мрачными моментами. Многим из нас этот високосный 2024 дался особенно тяжело, тому есть много причин, и личного, и общего плана. Тем не менее, он подошел к концу – и пусть отправляется в историю. В суматохе предпраздничных дней мы невольно мысленно листаем страницы пролетевшей весны, упорхнувшего лета, протянувшейся осени, любовно разглаживая самые теплые воспоминания: кто-то защитил диссертацию, а кто-то познал радость родительства, кто-то увидел новые страны, а кто-то впервые выступил на трибуне Российского онкологического конгресса… Добрые воспоминания способны держать нас «на плаву» и давать силы двигаться дальше – чтоб в итоге их было много, еще больше этих добрых воспоминаний, и чтоб однажды каждый из нас мог сказать: а ведь все это было счастьем.

Для ощущения счастья порой надо действительно мало, иногда достаточно потока солнечных лучей посреди зимы. Главное – не забывать радоваться малому.

Ваша команда RUSSCO искренне желает вам всем, дорогие коллеги, уверенно и с новыми надеждами шагнуть в Новый год и пройти его так, чтоб багаж ваших самых теплых воспоминаний начал пополняться с первого январского дня. Пусть 2025 не разочарует нас ни в чем. Мы уверены, что вместе нам удастся наполнить наш новый профессиональный год яркими событиями – встречами, исследованиями, конференциями, вебинарами. Мы ждем ваших предложений, откликов и критики и обещаем всегда быть на связи!

Перелистывая последнюю страницу декабрьского номера нашей газеты, пожелаем друг другу мира, добра, любви, творчества, много энергии и счастья в новом году.

До встречи в 2025!

Ваша команда RUSSCO

***

Я не буду спать
Ночью новогодней,
Новую тетрадь
Я начну сегодня.
Ради смысла дат
И преображенья
С головы до пят
В плоть стихотворенья -
Год переберу,
Месяцы по строчке
Передам перу
До последней точки.
Где оно - во мне
Или за дверями,
В яви или сне
За семью морями,
В пляске по снегам
Белой круговерти, -
Я не знаю сам,
В чем мое бессмертье,
Но из декабря
Брошусь к вам, живущим
Вне календаря,
Наравне с грядущим.
О, когда бы рук
Мне достало на год
Кончить новый круг!
Строчки сами лягут…

Арсений Тарковский.
Новогодняя ночь. 1965 г.

ИТОГИ РЕАЛИЗАЦИИ В ПЕРВОМ ПОЛУГОДИИ 2024 ГОДА НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ»

14 ноября 2024 года Российское общество клинической онкологии провело в Москве в рамках XXVIII Российского онкологического конгресса очередное очное рабочее совещание лабораторий-участников проекта Национальной Программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения».



Носов Дмитрий Александрович, председатель правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, д.м.н., профессор, представил отчет Общества за первое полугодие 2024 года.

Представители 26 лабораторий из различных регионов страны собрались в зале XXVIII Российского онкологического конгресса и подключились дистанционно, чтобы заслушать отчет RUSSCO о результатах реализации Программы в первом полугодии 2024 года.

Многолетняя практика проведения подобных рабочих совещаний подтверждает их важность не только с точки зрения обмена информацией и опытом, но и в целях расширения возможностей молекулярно-генетического тестирования с одновременным улучшением качества проводимых тестов.





За 13 лет существования Программы силами врачей, Общества и партнеров удалось объединить в единую сеть специализированные Центры молекулярной диагностики, в которых осуществляются высокотехнологичные диагностические процедуры, что дало толчок к развитию молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации.

За эти годы мы смогли привлечь в Программу более **3 625 онкологов**, включить в работу **84 региона России** и **55 лабораторий**, выполнить более **181 000 тестов для 9 нозологий.**

В первом полугодии 2024 года в рамках Программы был продиагностирован 5 601 пациент, выполнено 6 234 теста, из них **2 660** тестов было выполнено методом **NGS**. Осуществлена маршрутизация образцов в 9 лабораторий и в референсные центры, где проведено 2 329 тестов в рамках программы Госгарантий.

Из общего числа пациентов было протестировано 1550 (27,7%) мужчин и 4051 (72,3%) женщина. По количеству пациентов лидирует Приволжский ФО – 1849, Сибирский ФО – 1359, ЦФО – 1099 человек, Северо-Западный ФО – 353, Уральский ФО – 320, ДВФО – 309, ЮФО – 190, Северо-Кавказский ФО – 122 человека.

37% тестов по Программе выполнено для нозологии рак молочной железы, 22% тестов – при НМРЛ, 15% – при раке яичников, 11% – при колоректальном раке, на остальные нозологии приходится меньше 10%, они отражены на диаграмме.

В рамках Программы проводились исследования генетических нарушений генов EGFR, BRAF, PIK3CA, FGFR, методом NGS в раке легкого, а также тестировались гены BRCA1/2 и HRD, HRR, транслокации генов ALK и ROS1, проводилось исследование уровня экспрессии PD-L1. На слайде представлены данные по количествам выполненных тестов и положительных результатов.

Общее число пациентов, для которых результаты теста оказались значимыми для выбора терапии, составило **1 732** человека.

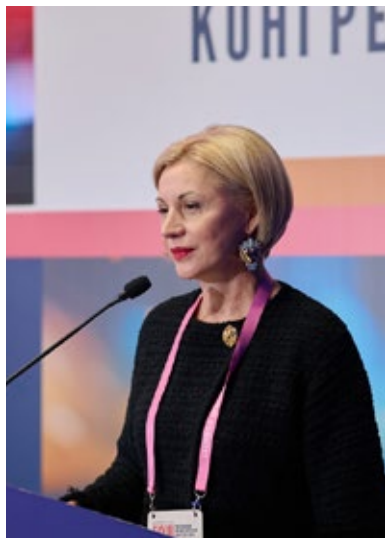
Большую и неоценимую работу по поддержке врачей и лабораторий выполняет коллектив Горячей линии проекта, осуществляющий техническую поддержку врачей с 06:00 до 18:00 по московскому времени. В первом полугодии 2024 года 3 сотрудника Горячей линии приняли и сделали 2 856 звонков, что в среднем составляет 24 звонка в день, зарегистрировали на медицинской онлайн-платформе RUSSCO, обучили и проинформировали о проекте, методах тестирования и алгоритме отправок 195 новых врачей. Ежедневно специалистами горячей линии обрабатывается 50-60 электронных писем и огромный массив полученной информации.

Общество уже много лет проводит обучающие школы по ПЦР-диагностике в лабораториях РФ при поддержке партнеров Программы: в первом полугодии 2024 года прошло 4 мероприятия. Во время школ происходит обмен опытом с ведущими специалистами референсных лабораторий при погружении в текущую лабораторную практику.

Выражаем огромную благодарность нашим преподавателям школ ПЦР-диагностики за подготовку учебных материалов, разборы протоколов EGFR, BRCA-тестирований, за интерпретацию и оценку результатов работы на местах, обсуждение особенностей методик и работы оборудования в каждой конкретной лаборатории.

Также в рамках совещания лабораторий с докладом о результатах проекта АНО НООП «Таргетное секвенирование ткани опухоли больных немелкоклеточным неплоскоклеточным раком легкого в Российской Федерации» выступила **Е.Б. Кутырина**, исполнительный директор АНО НООП, МОСОП, НАОМ. Отдельно она представила Онкологический навигатор – специальный ресурс для консультирования пациентов. Теперь его развитию активно помогает RUSSCO.

Материал подготовила
Соколова Ольга Васильевна,
заместитель медицинского директора по программе молекулярно-генетической диагностики Российского общества клинической онкологии



ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ «ТОЧКА ЗРЕНИЯ»: ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОМЫ МЕРКЕЛЯ И КЛЮЧЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОБНОВЛЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ



В прошедшую субботу, 7 декабря, на онлайн-платформе RUSSCO состоялся очередной дискуссионный клуб, на этот раз посвященный диагностике и лечению карциномы Меркеля.

Эта опухоль относится к орфанным заболеваниям, и многие врачи редко сталкиваются с ним в своей практике. Поэтому особенно ценно, что принять участие в дискуссионном клубе смогли такие эксперты, как Бохян Бениамин Юрикович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Орлова Кристина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и Тарарыкова Анастасия Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Проведение дискуссионного клуба было приурочено к выходу новых клинических рекомендаций по карциноме Меркеля. В первом докладе Евсеев Владислав Николаевич провел сравнительный анализ предыдущей версии рекомендаций и новой. Изменений оказалось немного, и удалось выделить несколько основных пунктов:

Стандартным методом для проведения стадирования пациентов с карциномой Меркеля стало проведение ПЭТ-КТ.
При проведении послеоперационной лучевой терапии теперь необходимо применении болюса с целью достижения адекватной кожной дозы.
Расширен спектр дозовых режимов иммунотерапии. Теперь могут использоваться любые привычные и доступные интервалы и дозы введения препаратов: ниволумаб, пембролизумаб и авелумаб.
Варианты проведения паллиативной лучевой терапии были расширены, теперь есть альтернативные варианты фракционирования, позволяющие завершить лечение в более короткие сроки.
После обзора ключевых изменений в клинических рекомендациях был представлен клинический случай лечения карциномы Меркеля. Особенностью случая была полная спонтанная регрессия карциномы Меркеля на фоне лечения инфекции COVID-19.

В ходе обсуждения эксперты поднимали ряд существенно значимых вопросов, касающихся патоморфологии, дифференциального диагноза, вариантов лечения, неоадъювантной иммунотерапии, а также организационных вопросов, связанных со взаимодействием с референс-центрами. Несколько ключевых моментов из обсуждения:

Наиболее оптимальным вариантом 1-й линии лекарственного лечения является именно иммунотерапия. При этом не столь принципиально, какой из препаратов доступен (авелумаб, пембролизумаб или ниволумаб); любой из них предпочтительнее, чем проведение химиотерапии.
ПЭТ-КТ является важным методом стадирования карциномы Меркеля, однако при оценке результатов необходимо внимательно анализировать все детали и сопоставлять их с клинической картиной и особенностями пациента.
Все пациенты с карциномой Меркеля должны быть проконсультированы в референсных центрах (согласно Приказа №116н). Учитывая редкость патологии, крайне важно, чтобы план лечения составлялся совместно с экспертами, а патоморфология повторно оценивалась опытными морфологами.
Химиотерапия и иммунотерапия не являются рутинным вариантами адъювантной терапии. Стандартным вариантом адъювантной терапии карциномы Меркеля является лучевая терапия.

Более детально с обсуждением вы можете ознакомиться в записи эфира.

Материал подготовил
В.Н. Евсеев

НАЗВАН ПОБЕДИТЕЛЬ ИНТЕНСИВА RUSSCO ПО ОНКОУРОЛОГИИ

14 декабря завершил свою работу интенсив RUSSCO по онкоурологии, который проходил в онлайн-формате с 12 по 14 декабря, объединивший специалистов из различных регионов нашей страны и соседних стран.

В рамках интенсива участники имели возможность прослушать лекции ведущих экспертов в области онкоурологии, которые поделились последними достижениями в области научных исследований и клинической практики. Однако особое внимание было уделено разбору сложных клинических случаев, что позволило участникам получить практические рекомендации и советы от опытных коллег, а также поучаствовать в дискуссиях и интерактивном консилиуме.

В качестве экспертов курса от RUSSCO выступили Дмитрий Александрович Носов, Руслан Александрович Зуков и Алексей Александрович Румянцев. От комитета молодых онкологов Эдгар Рудикович Исраелян, Ольга Олеговна Гордеева, Олеся Алексеевна Стативко, Анастасия Валерьевна Фатеева.

Во время обучающего курса участники активно зарабатывали баллы в свой личный рейтинг, который оценивался экспертами. Как и заявлялось ранее, главным призом для одного из участников интенсива станет поездка на конференцию RUSSCO по онкоурологии, которая состоится 20-21 марта в Красноярске.

Сегодня мы готовы подвести итоги мероприятия и с большим удовольствием, поздравляем **Мурзину Юлию Ивановну**, врача-онколога противоопухолевой терапии ОГБУЗ «Онкологический диспансер», г. Биробиджан, с заслуженной победой на курсе.

Второе место, с разницей всего в один бал, занял **Юньков Игорь Михайлович**, врач-онколог Тамбовского онкологического диспансера.



Третье место, с такой же разницей от второго места, достается **Ратобольских Анастасии Владимировне**, врачу-онкологу из Тюмени.

ЭКЗАМЕН RUSSCO: ЕЩЕ ОДИН ШАГ

Карасева В.В., Егорова Ю.О., Калаева А.П.











В первый день XXVIII Российского онкологического конгресса, а именно 12 ноября 2024 г., Российское общество клинической онкологии в третий раз провело экзамен по клинической онкологии среди врачей онкологов Российской Федерации и Республики Беларусь.

В этом году сорок девять докторов приняли участие в экзамене и проверили свои знания в клинической онкологии, это были врачи из разных уголков страны, а именно: г. Москва, г. Санкт-Петербург, Московская обл. (г. Реутов, г. Красногорск), Архангельская обл. (г. Архангельск), респ. Башкортостан (г. Уфа, г. Стерлитамак), респ. Беларусь (г. Минск), Брянская обл. (г. Брянск), Вологодская обл. (г. Череповец), Еврейская АО (г. Биробиджан), Ивановская обл., Красноярский край (г. Красноярск), Новосибирская обл. (г. Новосибирск), Свердловская обл. (г. Екатеринбург), Тюменская обл. (г. Тюмень), Ханты-Мансийский АО (г. Сургут), Челябинская обл. (г. Челябинск), респ. Чувашия (г. Чебоксары).

Возраст участников составил от 21 до 48 лет, средний возраст в этом году – 25 лет.

Экзамен состоял из 100 вопросов, посвященных диагностике, механизмам действия лекарственных препаратов, тактике ведения пациентов, лекарственной терапии опухолей. Вопросы подготовили ведущие эксперты общества: д.м.н. Волкова М.И., профессор Гладков О.А., к.м.н. Насхлеташвили Д.Р., д.м.н. Новик А.В., к.м.н. Реутова Е.В., д.м.н. Романов И.С., к.м.н. Румянцев А.А., к.м.н. Семенова А.И., к.м.н. Тарарыкова А.А., к.м.н. Титова Т.А., д.м.н., профессор Тюляндин С.А., к.м.н. Утяшев И.А., д.м.н. Федянин М.Ю., к.м.н. Феоктистова П.С., д.м.н. Хохлова С.В.

Статистика экзамена

В этом году было принято решение о проходном балле в 50 правильных ответов из 100. В итоге по результатам экзамена из 49 докторов достаточное количество баллов набрали 30, что составило 61%.

14 ноября, в последний день Российского онкологического конгресса, председатель Российского общества клинической онкологии профессор Дмитрий Александрович Носов вручил дипломы четверым участникам, набравшим наибольшее количество баллов за экзамен.

Максимум баллов в этом году – 79 (I место), и такого результата добился заведующий отделением ООО «МЕДСИ Санкт-Петербург» Евсеев Владислав Николаевич, г. Санкт-Петербург. Следующий результат – 74 балла (II место) – у заведующего отделением ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» Шеметова Дмитрия Юрьевича, г. Челябинск (победитель, занявший III место на экзамене RUSSCO в 2023 году). Следующий результат с одинаковым количеством баллов – 73 – имели два участника экзамена, они же и разделили III место: ординатор МНИОИ им. П.А. Герцена Петрова Полина Юрьевна, г. Москва, и врач-онколог ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова» Рудишкин Никита Владимирович, респ. Беларусь, г. Минск.

Поздравляем!

В качестве поощрения участники получат грант на организацию поездки на одну из конференций Общества.

Подведя итоги, сообщаем, что те, кто не смог принять участие в этом году, может проверить свои знания в следующем, мы всегда ждем вас на экзамене! Проведение экзамена в следующем году планируется 11.11.2025 г. на XXIX Российском онкологическом конгрессе. Более подробная информации о будущем экзамене станет доступна в новостях Общества летом следующего года. Следите за новостями!

Вот краткие итоги экзамена в виде таблицы:

Тема	Число вопросов, 2024 г.	% правильных ответов, 2024 г.	% правильных ответов, 2023 г.
Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)	1	16,3	51,22
Герминогенные опухоли	3	46,9	51,22
Механизм действия противоопухолевых средств	8	51,5	59,15
Нейроэндокринные опухоли	1	69,4	79,27
Опухоли головного мозга	5	67,8	64,39
Опухоли головы и шеи (ОГШ)	3	23,8	23,17
Рак молочной железы	6	56,8	71,43
Рак кожи	2	70,5	58,84
Рак предстательной железы	2	50,0	42,28
Рак почки	2	69,4	37,40
Рак поджелудочной железы	2	48,0	51,22
Рак желудка	4	40,3	39,84
Рак яичников	3	32,0	44,71
Рак шейки матки	2	53,1	21,95
Рак эндометрии	2	50,0	47,56
Саркомы мягких тканей	3	29,3	52,03
Саркомы костей	4	35,2	90,24
Теоретический вопрос	8	51,8	59,02
Колоректальный рак	11	41,4	28,57
Опухоли с не выявленным первичным очагом	2	86,8	-
Рак печени	3	43,5	12,19
Рак мочевого пузыря	1	26,5	39,02
Саркома Капоши	1	40,9	-
Сопроводительная терапия	3	46,3	27,87
Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)	4	56,7	64,88
Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	7	60,4	
Меланома	7	71,2	58,84

ИССЛЕДОВАНИЕ INOVA ПРЕДСТАВЛЯЕТ НОВУЮ ЭФФЕКТИВНУЮ КОМБИНАЦИЮ ДЛЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЯИЧНИКОВ



Тюляндин Сергей Алексеевич
Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления RUSSCO, профессор, доктор медицинских наук, Москва

Одним из редких морфологических вариантов эпителиального рака яичников является светлоклеточная карцинома. В отличие от серозного рака высокой степени злокачественности, светлоклеточная карцинома демонстрирует меньшую чувствительность к платиносодержащим комбинациям, которые рекомендованы при ее лечении в первой линии. Практически у всех больных в короткие сроки отмечается прогрессирование процесса, для лечения которого нет стандартных комбинаций. В то же время проведенные исследования свидетельствуют о более высокой чувствительности светлоклеточной карциномы к иммунотерапии по сравнению с серозным раком. Для этого есть теоретические предпосылки. Более половины светлоклеточных опухолей имеют характерную мутацию гена ARID1A, продукт которого необходим для успешной работы протеина MSH2. В случае мутации гена ARID1A происходит потеря функции производимого их белка и нарушение репарации спаренных оснований. Возникающее большее количество мутаций в клетке светлоклеточного рака увеличивает шанс ее распознавания иммунной системой и является предиктором эффективности иммунотерапии. Об этом также свидетельствует частота высокой экспрессии PD-L1 у 20-40% и высокой мутационной нагрузки у 19% больных этой морфологической формой рака.

Все вышесказанное объясняет выбор ингибитора PD-L1 синтилимаба для второй линии лечения больных в рамках исследования II фазы INOVA, выполненного в Китае на китайской популяции больных. В напарники к препарату был выбран бевацизумаб, который может потенцировать противоопухолевый эффект иммунотерапии. В исследование включались больные светлоклеточной карциномой, которые после циторедуктивной операции получили хотя бы одну линию платиносодержащей химиотерапии и демонстрировали прогрессирование после ее окончания. Все больные получали бевацизумаб 15 мг/кг и синтилимаб 200 мг в/в каждые 3 недели до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности, но не более 2 лет. Основным критерием эффективности была частота объективного эффекта, вторичными точками были медиана времени до прогрессирования и продолжительность жизни.

В исследование было включено 37 больных с медианой возраста 55 лет, из которых у 5 (14%) и 10 (27%) были достигнуты полные и частичные регрессии соответственно с медианой продолжительности 22 месяца. С учетом объективного эффекта 40,5% и стабилизации еще у 12 (32%) больных общая частота контроля заболевания составила 73%. Медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости для всех больных составила 6,9 и 28 мес. соответственно.

Токсичность комбинации была умеренной и ожидаемой. Наиболее часто наблюдали гипотиреоидизм (20%), протеинурию (15%) и кожную сыпь (10%). Осложнения 3 степени зарегистрированы у 3 (7%) больных (протеинурия, миокардит, кожная сыпь). Не отмечено осложнений 4-5 степени. Лечение было прекращено по причине токсичности (миокардит) только у одной больной. Анализ результатов в соответствии с наличием или отсутствием мутации гена ARID1A не выявил достоверных различий, хотя медиана времени до прогрессирования составила 10,6 мес. при наличии мутации и 6,1 мес. при ее отсутствии (p=0,61).

Одновременно авторы проанализировали результаты лечения больных светлоклеточной карциномой в реальной клинической практике, которые соответствовали критериям включения исследования INOVA и получали лечение в те же сроки в 12 госпиталях Китая. В анализ включена 71 пациентка, все они получали химиотерапию по выбору врача, 7 больных – монотерапию ингибиторами PD-1/PD-L1 и 12 – комбинацию ингибитора контрольный точек и бевацизумаба. Медиана времени до прогрессирования составила 2,6, 2 и 13,8 мес. соответственно.

Авторы делают вывод, что светлоклеточная карцинома яичника является примером редкого и агрессивного подтипа эпителиального рака яичников с низкой частотой ответа на химиотерапию второй линии. Исследование INOVA свидетельствует о перспективности назначения во второй линии комбинации ингибитора контрольных точек синтилимаба и бевацизумаба, которая, обладая умеренной токсичностью, увеличивает частоту и продолжительность объективного ответа у больных с рецидивирующим светлоклеточным раком яичника. Ничто не мешает нам оценить эффективность комбинации российских ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и бевацизумаба в российской популяции пациенток. В случае подтверждения противоопухолевой активности будет полезно включить данную опцию в клинические рекомендации лечения больных светлоклеточной карциномой яичников, которые сегодня не имеют эффективной терапии второй линии.

Источник: *Peng Z, Li H, Gao Y, et al. Sintilimab combined with bevacizumab in relapsed or persistent ovarian clear cell carcinoma (INOVA): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2024; 25: 1288-97.*

ЛЕЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Рак толстого кишечника все еще остается заболеванием пожилых людей. В Российской Федерации примерно 35-40% случаев заболевания раком ободочной кишки регистрируется у лиц старше 70 лет, этот показатель для рака прямой кишки составляет 15-20%. Лечение метастатического колоректального рака (МКР) у пожилых пациентов в основном такое же, как и у молодых. Однако у пожилых пациентов на момент постановки диагноза могут наблюдаться возрастное снижение функции органов и сопутствующие заболевания. Больные МКР на основании рандомизированных клинических исследований в качестве химиотерапии должны получать комбинацию оксалиплатина или иринотекана с фторпиримидинами и добавлением моноклональных антител (бевацизумаб или цетуксимаб/панитумумаб) в зависимости от наличия или отсутствия мутации семейства генов RAS. Однако проведенные рандомизированные исследования чаще всего не включают пациентов старше 70 лет, поэтому результаты клинических испытаний у молодых пациентов не могут в полной мере быть экстраполированы на пожилых. Одно из немногих рандомизированных исследований у больных с МКР старшей возрастной группы FOCUS210 продемонстрировало недостоверное увеличение ВБП при использовании оксалиплатин-содержащей комбинации по сравнению с монотерапией фторпиримидинами. Однако этот выигрыш не привел к увеличению общей выживаемости и сопровождался серьезной токсичностью. С ростом числа пожилых пациентов с МКР и увеличением вариантов лечения возникает необходимость в проведении проспективных рандомизированных исследований в этой популяции больных.

В связи с этим в Японии было проведено рандомизированное исследование по сравнению комбинации оксалиплатина, фторпиримидинов (CAPOX или FOLFOX) и бевацизумаба и фторпиримидинов (капецитабин или режим де Грамон) с бевацизумабом. В этом исследовании использовался стандартный режим FOLFOX каждые 2 недели с введением бевацизумаба в дозе 5 мг/кг. В режиме CAPOX доза оксалиплатина составляла 130 мг/м2 1 день, капецитабин назначался в дозе 1000 мг/м2 при клиренсе креатинина более 50 мл/мин. и 750 мг/м2 при клиренсе 50-30 мл/м2 2 раза в день с 1 по 14 дни каждые 3 недели с добавлением бевацизумаба в первый день в дозе 7,5 мг/кг. Для фторпиримидиновых режимов использовали стандартный режим де Грамон с 46-часовой инфузией 5-FU, которую предваряет струйное введение 5-FU в дозе 200 мг/м2 и лейковорина, капецитабин назначался в дозе 1250 мг/м2 при клиренсе более 50 мл/мин. или 1000 мг/м2 при клиренсе 50-30 мл/мин. 2 раза в день 1-14 дни каждые 2 недели с введением бевацизумаба в 1 день в дозе 7,5 мг/кг. Лечение проводилось до признаков прогрессирования или серьезной токсичности (степень 3 или степень 2 с задержкой лечения более 28 дней). В исследование включались больные с МКР старше 70 лет и ECOG 0-2. Основной конечной точкой была ВБП, вторичными – ОВ и токсичность.

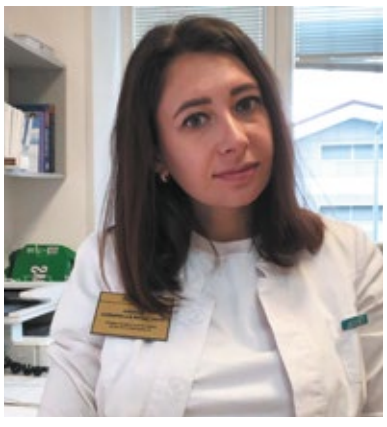
В исследование был включен 251 пациент с медианой возраста 80 (71-89) лет. Статус ECOG 0, 1 и 2 регистрировали у 53%, 40% и 7% больных соответственно. У 60% больных имелась серьезная сопутствующая патология, требующая медикаментозного лечения. Медиана ВБП составила 9,4 мес. для фторпиримидинов и 10 мес. для оксалиплатин-содержащих комбинаций (HR=0,84; p=0,086), медиана ОВ – 21,3 и 19,7 мес. соответственно (HR=1,05; p=0,69). Подгрупповой анализ обнаружил у больных с диким типом RAS лучшую ВБП при использовании оксалиплатина (11,0 и 9,6 мес.) при отсутствии достоверного выигрыша в ОВ (27 и 26 мес.). Во всех остальных анализируемых подгруппах результаты в зависимости от используемых комбинаций достоверно не отличались. Частота объективного ответа составила 47,7% и 29,5% при назначении оксалиплатин-содержащих и фторпиримидиновых режимов соответственно.

Частота серьезных осложнений 3-4 степени составила 69% и 52% у больных, получавших оксалиплатин-содержащие комбинации и фторпиримидины соответственно. Частота возникновения нейтропении, тошноты, рвоты, анорексии, диареи, сенсорной нейропатии и утомляемости была выше в группе оксалиплатина. Частота побочных эффектов бевацизумаба была схожей между двумя группами. Зарегистрирован один летальный исход на фоне лечения в группе фторпиримидинов (внутричерепное кровоизлияние) и три в группе оксалиплатина (внутричерепное кровоизлияние, интерстициальная пневмония и инфекционная пневмония). Среди четырех схем комбинация CAPOX плюс бевацизумаб имела самую высокую частоту побочных эффектов, особенно желудочно-кишечного профиля. Лечение в связи с токсичностью было прекращено у 45% пациентов, получающих оксалиплатин, и у 27% получавших фторпиримидины. Системную терапию второй линии получили 63% и 69% соответственно. При анализе качества жизни не было выявлено достоверных различий между двумя группами.

Данное клиническое исследование еще раз подтвердило отсутствие выигрыша от добавления оксалиплатина к фторпиримидинам у больных МКР старшей возрастной группы (старше 70 лет). Показатели ВБП и ОВ достоверно не отличались при большей токсичности оксалиплатин-содержащих комбинаций. Комбинация оксалиплатина и капецитабина обладала особенно неблагоприятным профилем токсичности, и ее следует избегать у пациентов пожилого возраста. Сегодня во многих клиниках выбор схемы лечения определяется не возрастом, а общим состоянием пациента и наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний. В этом исследовании больные со статусом ECOG 0 при добавлении оксалиплатина недостоверно выигрывали по показателю ВБП (11,3 и 9,5 мес.), но проигрывали в ОВ (19,9 и 21,3 мес.), что свидетельствует не в пользу выше принятой практики. Сегодня на основании проведенных исследований назначение фторпиримидинов с моноклональными антителами, в частности, с бевацизумабом, остается стандартной и предпочтительной опцией в качестве первой линии лечения пациентов с МКР старше 70 лет.

Источник: *Takashima A, Hamaguchi T, Mizusawa J, et al. Oxaliplatin added to fluoropyrimidine/bevacizumab as initial therapy for unresectable metastatic colorectal cancer in older patients: a multicenter, randomized, open-label phase III trial (JCOG1018). J. Clin. Oncol. 2024, 42: 3967-3976.*

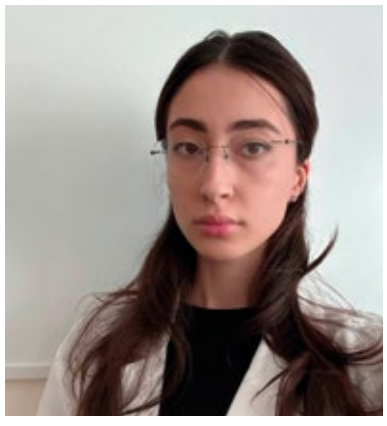
ПРОЧТИ ОБ ЭТОМ РАНЬШЕ, ЧЕМ ТВОЙ ПАЦИЕНТ



Фатеева Анастасия Валерьевна
Заведующая отделом телемедицинских технологий, онколог, химиотерапевт, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток



Исраелян Эдгар Рудикович
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Абдулаева Рукият Шамильевна
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Макиев Георгий Георгиевич,
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Деньгина Наталья Владимировна
Заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», директор Центра лучевой терапии «R-Spei», кандидат медицинских наук, Ульяновск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНФОРТУМАБА ВЕДОТИНА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ УРОТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В клинических исследованиях (КИ) EV-201 и EV-301 монотерапия энфортумабом ведотином (ЭВ) продемонстрировала свою эффективность после предшествовавшей платиносодержащей ХТ и/или ингибиторами контрольных точек. Учитывая лимитированные опции в 3-й и последующих линиях, данный препарат был одобрен FDA. Однако, как часто бывает, эффективность препарата в КИ не всегда соответствует той, что может быть получена в обычной популяции.

Коллеги из Австрии представили свой опыт по лечению пациентов с метастатическим уротелиальным раком (мУР) ЭВ в поздних линиях. Включено 128 пациентов, 28,1% из них возрастом ≥75 лет, ECOG 3 – 8,6%, метастатическое поражение печени у 30,5%, ≈20% получили ≥2 линий терапии.

При медиане 6,28 мес. получены следующие результаты:

- медиана длительности терапии – 3,9 мес. (медиана курсов = 3);
- ЧОО – 31,3% (8,6% – полные ответы);
- мВБП – 4,8 мес., у 26% пациентов не отмечено прогрессирования заболевания в течение 1 года (рис.1);
- мОВ – 10,8 мес., 1-летняя ОВ – 42% (рис.2).

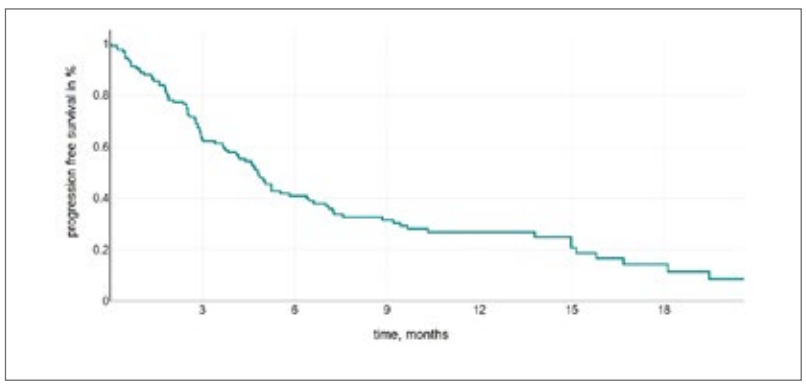


Рисунок 1. *ВБП по данным исследования*

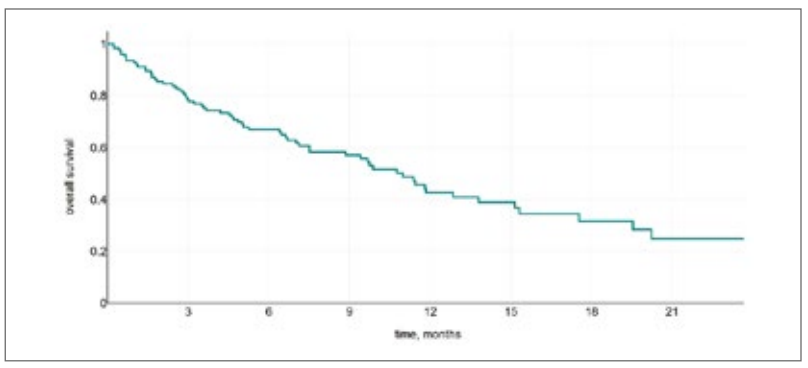


Рисунок 2. *Показатели ОВ по данным исследования*

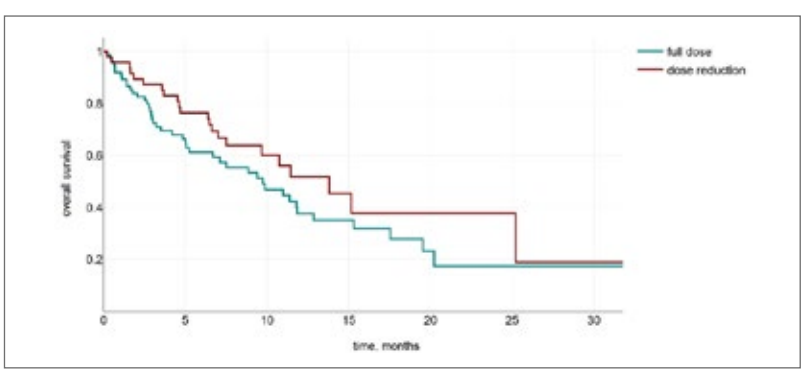


Рисунок 3. *Показатели ОВ в группах полной и редуцированной дозы препарата*

В итоге:

- Онкологические результаты (мВБП и мОВ) оказались статистически значимо выше в группе пациентов <75 лет (по сравнению с более возрастными), с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0-1 vs ≥2).
- Не отмечено различий в ОВ между пациентами, которым доза ЭВ редуцирована в связи с НЯ, и теми, кто продолжил получение полной дозы (рис.3).
- У 75,8% пациентов отмечено хотя бы одно НЯ, чаще всего умеренной степени выраженности. НЯ ≥3 степени и более – поражение кожных покровов и периферическая сенсорная нейропатия (по 5,4%), инфекционные осложнения (3,9%).

ЭВ – один из немногих препаратов, продемонстрировавших улучшение ОВ в группе предлеченных пациентов с мУР в КИ. Его эффективность отражена и в данном исследовании реальной клинической практики (мОВ из EV-201 (когорта 1) – 11,7 vs 10,8 мес. в данном анализе). Безусловно, очень хочется иметь возможность предложить данную лекарственную опцию и нашим пациентам. Принимая во внимание, что препарат зарегистрирован на территории РФ, может, этим мечтам и суждено сбыться.

Источник: *Niedersuess-Beke Dora, et al. Real-world Evidence for Enfortumab Vedotin in Patients with Metastatic Urothelial Cancer: An Austrian Multicentre Study. Clinical Genitourinary Cancer. Volume 0, Issue 0, 102278.*

ИССЛЕДОВАНИЕ ARMANI: ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РАМУЦИРУМАБ + ПАКЛИТАКСЕЛ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ HER2-НЕГАТИВНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

В Lancet Oncology опубликованы результаты многоцентрового исследования III фазы ARMANI, демонстрирующие эффективность поддерживающей терапии рамуцирумабом/паклитакселом после стандартной химиотерапии у пациентов с метастатическим HER2-негативным раком желудка.

В исследование включались пациенты без признаков прогрессирования на фоне 1-й линии терапии. Всего было включено 280 пациентов, получивших 3-месячный курс химиотерапии по схеме FOLFOX или CAPOX. Затем пациенты были рандомизированы на группы поддерживающего режима паклитаксел + рамуцирумаб либо продолжения FOLFOX или CAPOX. Первичной конечной точкой выбрана выживаемость без прогрессирования.

Результаты:

При медиане наблюдения 43,7 мес. медиана ВБП составила 6,6 мес. (95% ДИ 5,9-7,8) в группе поддерживающей терапии по сравнению с 3,5 мес. (95% ДИ 2,8-4,2) в контрольной группе (HR=0,61; 95% ДИ 0,48-0,79; P=0,0002). Поскольку предположение о пропорциональном риске было нарушено, был проведен анализ 24-месячного ограниченного среднего времени выживания. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 8,8 мес. (95% ДИ 7,7-9,9) в группе поддерживающей терапии по сравнению с 6,1 мес. (95% ДИ 5,0-7,2) в контрольной группе (P=0,0010).

Медиана ОВ составила 12,6 мес. (95% ДИ 11,5-15,0) в группе поддерживающей терапии по сравнению с 10,4 мес. (95% ДИ 8,0-13,1) в контрольной группе (HR=0,75; 95% ДИ 0,58-0,96; P=0,025). Предположение о пропорциональности рисков было нарушено; 36-месячный анализ RMST показал ограниченную среднюю ОВ 15,8 мес. (95% ДИ 14,2-17,5) в группе поддерживающей терапии по сравнению с 12,7 мес. (95% ДИ 11,0-14,4) в контрольной группе (P=0,0090).

Побочные явления ≥3 степени, связанные с лечением, отмечены у 40% пациентов группы поддерживающего лечения по сравнению с 21% пациентов контрольной группы. Наиболее частыми НЯ в группе поддерживающего лечения были нейтропения (26% против 10% в контрольной группе), периферичес-

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 6

ская невропатия (6% против 7%) и артериальная гипертензия (6% против 0%).

Серьезные нежелательные явления имели место у 20% по сравнению с 11% пациентов и считались связанными с лечением у двух пациентов в каждой группе. Побочные явления, связанные с лечением, тем не менее, не привели к прекращению лечения. Токсичности 5 степени не наблюдалось.

Таким образом, исследователи пришли к выводу: замена лечебной схемы на паклитаксел и рамуцирумаб может быть потенциальной стратегией лечения пациентов с непрогрессирующим на первой линии терапии HER2-негативным раком желудка или желудочно-пищеводного перехода, которые не подходят для иммунотерапии или таргетных препаратов.

Источник: *Randon Giovanni, et al. Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first-line oxaliplatin-based chemotherapy in patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ARMANI): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2024; Vol.25, Issue 12, P.1539-1550.*

ИССЛЕДОВАНИЕ PANOVA-3: ПРИМЕНЕНИЕ TTF В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

2 декабря 2024 года компания NOVOCURE анонсировала результаты PANOVA-3 – проспективного, рандомизированного исследования 3 фазы, разработанного для оценки эффективности и безопасности терапии Tumor Treating Fields (TTF) на фоне одновременного применения гемцитабина и наб-паклитаксела в качестве первой линии лечения местнораспространенной аденокарциномы поджелудочной железы [1]. Всего в исследование был включен 571 пациент, рандомизированный 1:1 для получения либо терапии TTFields совместно с гемцитабином и наб-паклитакселом, либо только комбинации гемцитабина и наб-паклитаксела; все пациенты наблюдались в течение минимум 18 месяцев.

Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), выживаемость без локального прогрессирования (ВБЛП), частота объективного ответа (ЧОО), выживаемость в течение одного года, а также ряд других параметров, касающихся качества жизни.

Напомним, что TTFields – это электрические поля, оказывающие физическое воздействие на опухолевые клетки с помощью различных механизмов, в основном вызывая нарушение митотического цикла. Устройство имеет пластины, которые связаны с основным генератором и размещаются на теле пациента. В мире метод применяется весьма успешно на протяжении уже многих лет, а в 2015 году был одобрен FDA для пациентов с впервые выявленной глиобластомой на основании данных рандомизированного контролируемого исследования EF-14 [2], показавшего возможность преодоления 5-летнего порога выживаемости для таких пациентов. Исследования с применением TTFields проводились и в отношении других опухолей – рака легкого, мезотелиомы и др., мы не раз сообщали об этом на нашем сайте (https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2023/08/28/, https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2023/11/13/, https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2016/02/19/).

В популяции пациентов, получавших терапию TTFields в сочетании с гемцитабином и наб-паклитакселом, медиана ОВ составила 16,2 мес. по сравнению с 14,16 мес. у пациентов, получавших только гемцитабин и наб-паклитаксел, что является статистически значимым улучшением на 2,0 месяца (коэффициент риска 0,819; P=0,039). Преимущества в показателях выживаемости у пациентов группы TTFields со временем возрастали, с улучшением общей выживаемости на 13% через 12 месяцев и на 33% через 24 месяца. Терапия TTFields переносилась хорошо, а безопасность соответствовала данным предыдущих клинических исследований. Таким образом, исследование PANOVA-3 достигло своей первичной конечной точки, продемонстрировав статистически значимое улучшение медианы ОВ по сравнению с контрольной группой.

Novocure планирует подать заявку на получение регулирующего одобрения на использование TTFields при неоперабельной местнораспространенной аденокарциноме поджелудочной железы на основе данных PANOVA-3, результаты которого будут представлены на одном из ближайших конгрессов.

При этом работа продолжается в исследовании 2 фазы PANOVA-4 по использованию TTFields вместе с атезолизумабом, гемцитабином и наб-паклитакселом для лечения метастатического рака поджелудочной железы. Набор в PANOVA-4 завершен, и ожидается, что данные будут представлены в 2026 году.

Источники:

1. www.novocure.com/novocure-announces-positive-topline-results-from-phase-3-panova-3-clinical-trial-of-tumor-treating-fields-ttfields-therapy-for-pancreatic-cancer/.

2. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318: 2306-2316. https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718.

RETAIN 1: РИСК-АДАПТИРОВАННЫЙ ПОДХОД ПОСЛЕ НАХТ ПРИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Текущим стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (МИРМП) является проведение предоперационной цисплатин-содержащей ХТ с последующей радикальной цистэктомией (РЦЭ). У 35-40% пациентов отмечается полный патоморфологический ответ (pCR) после НАХТ, и сейчас растет интерес к исследованиям, которые позволят предсказать pCR до РЦЭ и избежать хирургического лечения.

В исследование II фазы RETAIN 1 [1] включались пациенты с РМП cT2-T3N0M0 (рис.1). Всем пациентам проводилась ТУР МП до старта НАХТ для оценки мутаций в генах, ответственных за повреждение ДНК (DNA damage response – DDR) (ATM, RB1, FANCC и ERCC2), далее 3 курса ddMVAC и вторая ТУР с целью определения лекарственного патоморфоза. Объем рестадирования включал в себя КТ ОГК, ОБП, ОМТ и цитологическое исследование мочи. Пациенты с cT0N0 и наличием мутаций в генах DDR оставлялись под активное наблюдение (рис.2). Пациентам с cTa или cTis, или cT1, или cT0 и негативными мутациями предложено несколько опций – внутрипузырная ХТ, ХЛТ, РЦЭ. Первичной конечной точкой исследования явилась двухлетняя безметастатическая выживаемость (БМВ), расцениваемая как время от старта НАХТ до >cN1, местнораспространенный неоперабельный процесс или M1. Исследование будет признано позитивным, если нижняя граница 95% ДИ будет >64% (дизайн non-inferiority).

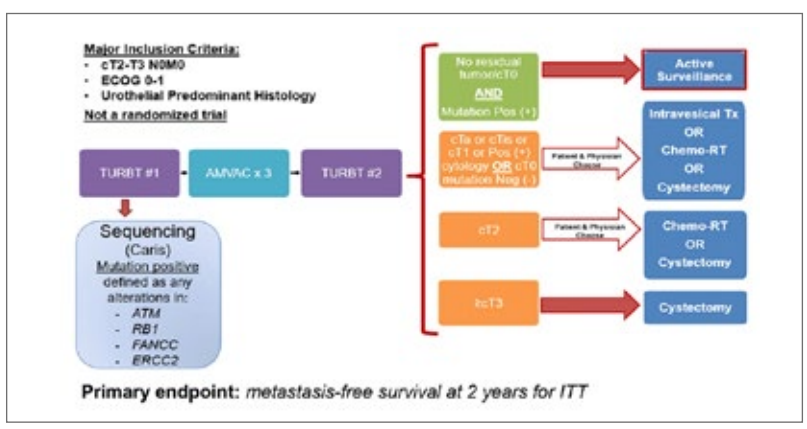


Рисунок 1. *Дизайн исследования RETAIN 1*

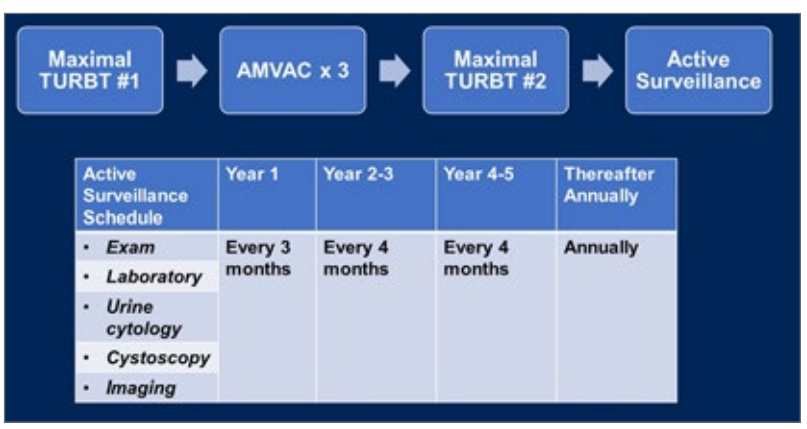


Рисунок 2. *График активного наблюдения*

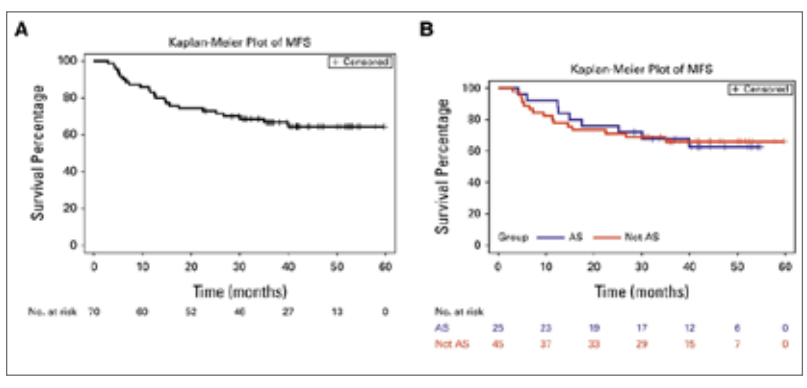


Рисунок 3. *Безметастатическая выживаемость*

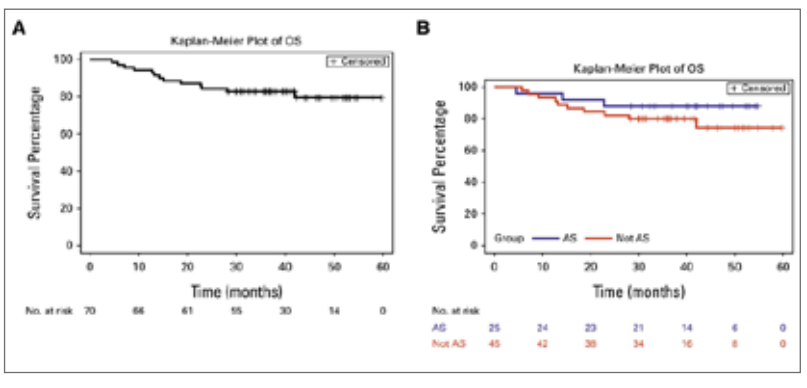


Рисунок 4. *Общая выживаемость*

Результаты

В исследование включено 102 пациента. Медиана наблюдения составила 40,4 мес. Семьдесят больных завершили весь лечебно-диагностический процесс и были доступны для оценки эффекта. У 33 (47%) пациентов отмечено наличие мутаций, у 25 из них достигнуто cT0N0, и эти пациенты оставлены под активное наблюдение. У 37 больных без мутаций РЦЭ выполнена 26 больным, ХЛТ – 6, троим – БЦЖ-терапия. Среди пациентов, которым выполнено хирургическое лечение, у 15% отмечено ypT0N0, у 31% <ypT2.

Среди пациентов, оставленных под активное наблюдение, у 17 (68%) зарегистрировано прогрессирование заболевания (внутрипузырное, локальное, дистантное).

Двухлетняя БМВ составила 72,9% (нижняя граница 95% ДИ 62,8). Двухлетняя БМВ в группе пациентов, оставленных под активное наблюдение, составила 76% (95% ДИ 54,2-88,4), для остальных – 71,1% (95% ДИ 55,5-82,1) (рис.3).

Двухлетняя ОВ во всей популяции, группах активного наблюдения и локального лечения составила 84,3%, 88% и 82,2% соответственно. Не отмечено различий в частоте метастатического прогрессирования среди групп активного наблюдения и локального контроля (36% против 33%) (рис.4).

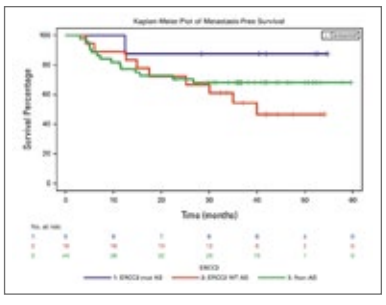


Рисунок 5. *Безметастатическая выживаемость в зависимости от мутации генов DDR*

Не отмечено статистически значимой корреляции между мутационным статусом и БРВ, тем не менее, имеется тренд в сторону улучшения результатов в подгруппе пациентов с ERCC2mut (рис.5).

Все большую популярность приобретает возможность отказа от РЦЭ в случае достижения полного клинического ответа. В представленной работе проспективно изучена целесообразность определения генов DDR (в ретроспек-

Продолжение на стр. 8

Начало на стр. 7

тивных анализах продемонстрировано их влияние на улучшение pCR, ВБП и ОВ [2,3]), однако подобная опора на мутационный статус не продемонстрировала своей эффективности. Нижняя граница 95% ДИ БРВ не достигла заявленных 64%. Аналогичные негативные результаты генов DDR получены и в исследовании HCRN GU 16-257 [4].

В группе активного наблюдения зафиксировано большое число прогрессирований, что говорит о низкой чувствительности методов рестадирования при полном клиническом ответе. Также обращает на себя внимание несколько факторов: малое число курсов ddMVAC – 3 курса, хотя текущим стандартом является проведение 6 циклов терапии; использование КТ ОМТ при рестадировании, а не МРТ ОМТ, обладающего большой чувствительностью и специфичностью в определении локальной распространенности РМП [5].

Несмотря на растущий интерес к органосохраняющему лечению при МИРМП, крайне сложно отобрать идеального кандидата для этого подхода. Имеющиеся возможности рестадирования не позволяют быть полностью уверенными в корреляции с патоморфологическим ответом. Крайне перспективным направлением кажется изучение цоДНК до и после НАХТ [6] в комбинации с МРТ ОМТ, ТУР МП и цитологией мочи; валидация неоадъювантного VI-RADS на большей популяции пациентов, получивших предоперационную ХТ.

Безусловно, сохранение мочевого пузыря становится все более приоритетной задачей после неоадъювантного лекарственного лечения, однако в этом вопросе много «темных пятен», которые со временем, надеюсь, прояснятся.

Список литературы:

1. *Geynisman DM, et al. Phase II Trial of Risk-Enabled Therapy After Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer (RETAIN 1). Journal of Clinical Oncology. Dec. 2024. doi: 10.1200/JCO-24-01214.*
2. *Plimack ER, et al. Defects in DNA Repair Genes Predict Response to Neoadjuvant Cisplatin-based Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. Dec. 2015; Vol.68, no.6, P.959-967. doi: 10.1016/J.EURURO.2015.07.009.*
3. *Van Allen EM, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. Cancer Discov. Oct. 2014; Vol.4, no.10, P.1140-1153. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0623/42475/AM/SOMATIC-ERCC2-MUTATIONS-CORRELATE-WITH-CISPLATIN.*
4. *Galsky MD, et al. Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial. Nature Medicine. Oct 2023; Vol.29, no.11, P.2825-2834. doi: 10.1038/s41591-023-02568-1.*
5. *De Maeseneer D, et al. Retrospective analysis of multiparametric MRI in predicting complete pathologic response of neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer. BMC Medical Imaging. Oct. 2024; Vol.24, no.1, P.1-9. doi: 10.1186/S12880-024-01441-Y.*
6. *Christensen E, et al. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2019; Vol.37, no.18, P.1547-1557. doi: 10.1200/JCO.18.02052/SUPPL_FILE/DS_JCO.18.02052.XLSX.*

УГОЛОК РАДИОТЕРАПЕВТА

RACE-GB: РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Диагноз рака желчного пузыря, тем более распространенного, ассоциируется с чем-то безнадежным. Подобная опухоль встречается редко, каких-либо подвижек в лечении таких пациентов в последние годы и даже десятилетия не было. Стандартным методом является химиотерапия, но прогноз действительно остается негативным. До сей поры радиотерапевты не уделяли внимания этой нозологии – но на днях в декабрьском номере «Красного журнала» ASTRO были опубликованы результаты ПЕРВОГО проспективного рандомизированного исследования RACE-GB по сравнению эффективности консолидирующей ХЛТ после проведенной ХТ и только ХТ с последующим наблюдением [1].

Пациенты получали 4 курса ХТ (гем/цис), и те, кто ответил на лечение, рандомизировались в 2 группы в соотношении 1:1: ХЛТ на область желчного пузыря и зон регионарного лимфооттока (45 Гр за 25 фракций + буст 9 Гр на первичную опухоль на фоне капецитабина – 68 пациентов) или только наблюдение (67 пациентов). Первичной конечной точкой была выбрана общая выживаемость с момента рандомизации.

Консолидирующая ХЛТ привела к улучшению медианы общей выживаемости с 4 до 10 месяцев (HR 0,43; 95% CI 0,32-0,62; P<0,001) (рис.1). Фактическая медиана ОВ от рандомизации составила 7 мес. в группе наблюдения (95% CI 6,114-7,88) и 13 мес. в группе ХЛТ (95% CI 11,13-14,84). Наиболее частые нежелательные явления 3 степени и выше после ХЛТ – тошнота (3%), анемия (9%), желудочно-кишечное кровотечение (5,8%), гепатотоксичность (13%). Оценка качества жизни согласно опросникам FACT G и FACT Hep показала, что оно не ухудшилось при добавлении ХЛТ по сравнению с наблюдением (p – 0,053 и 0,097 соответственно).

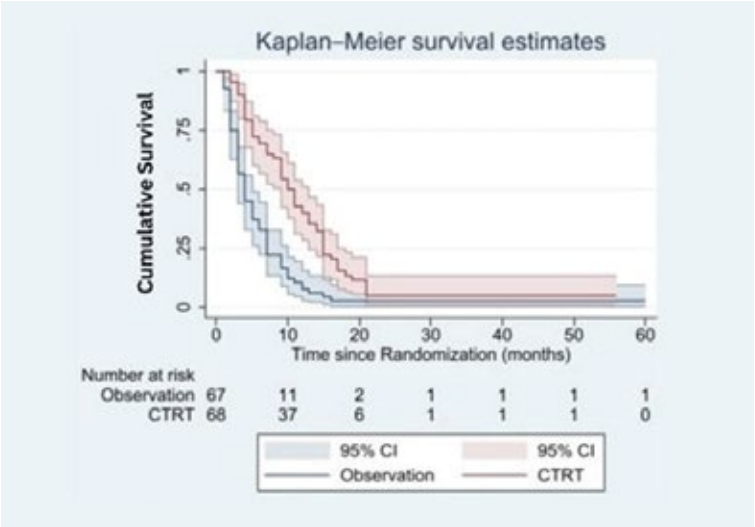


Рисунок 1. *Показатели ОВ в группах ХЛТ и наблюдения*

Несмотря на то, что исследование имеет ряд ограничений (один центр, 135 пациентов всего и др.), результаты были приняты с энтузиазмом в онкологическом сообществе: явную достоверную разницу в ОВ игнорировать невозможно. Без сомнения, подавляющее большинство больных с нерезектабельным распространенным раком желчного пузыря прогрессируют системно, поэтому акцент всегда будет делаться на системной терапии и маловероятно, что кто-либо из радиационных онкологов осмелится обещать пациентам, что добавление ЛТ удвоит их выживаемость. Но определенной пропорции больных, ответивших на первичное лечение (ХТ), проведение консолидирующей ЛТ/ХЛТ может быть вполне разумным. Вероятнее всего, исследования в этом направлении будут продолжаться.

Источник: *Sushma Agrawal, et al. A Randomized Study of Consolidation Chemoradiation (CTRT) versus Observation after first line chemotherapy (CT) in Advanced Gall bladder Cancers (GBC): RACE-GB study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024 Dec 14, in press.*

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ • RUSSCO •

20-21 МАРТА 2025
КРАСНОЯРСК

IX КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
ОНКОУРОЛОГИЯ



rosoncoweb.ru

НОВОСТИ САН-АНТОНИО 2024

PATINA TRIAL (SABCS 2024): ДЕМОНСТРИРУЕТ ПОЛЬЗУ ПАЛБОЦИКЛИБА ПРИ HR+/HER2+ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На симпозиуме в Сан-Антонио представлены результаты исследования III фазы PATINA, демонстрирующие, что добавление палбоциклиба к текущей стандартной поддерживающей терапии первой линии (после индукционной химиотерапии) привело к статистически значимому и клинически значимому улучшению ВБП у пациентов с мРМЖ HR+/HER2+.

Результаты исследования показали, что медиана ВБП составила 44,3 мес. (95% ДИ 32,4-60,9) для пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с анти-HER2 терапией (трастузумаб или трастузумаб плюс пертузумаб) и эндокринной терапией, и 29,1 мес. (95% ДИ 23,3-38,6) для пациентов, получавших анти-HER2 терапию и только эндокринную терапию (HR 0,74; 95% ДИ 0,58-0,94; p=0,0074).

Медиана ВБП увеличилась более чем на 15 месяцев!

Общая выживаемость, вторичная конечная точка, на момент анализа еще не была достигнута.

Безопасность и переносимость палбоциклиба в исследовании PATINA соответствовали его известному профилю безопасности при HR+, HER2- MBC, и никаких новых сигналов безопасности выявлено не было. Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися при применении палбоциклиба, были гематологические проявления токсичности, такие как нейтропения и лейкопения. Негематологические побочные эффекты включали повышенную утомляемость, стоматит и диарею, которые, как правило, были легкой или умеренной степени тяжести.

На горизонте новый стандарт лечения метастатического люминального В HER2+ РМЖ?

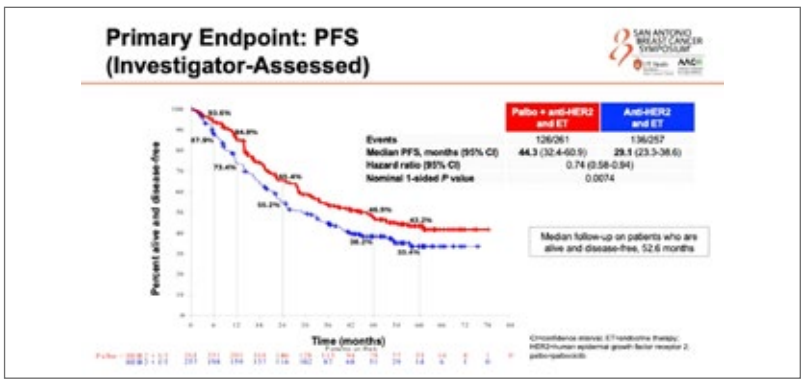


Рисунок 1. *ВБП по данным исследования PATINA*

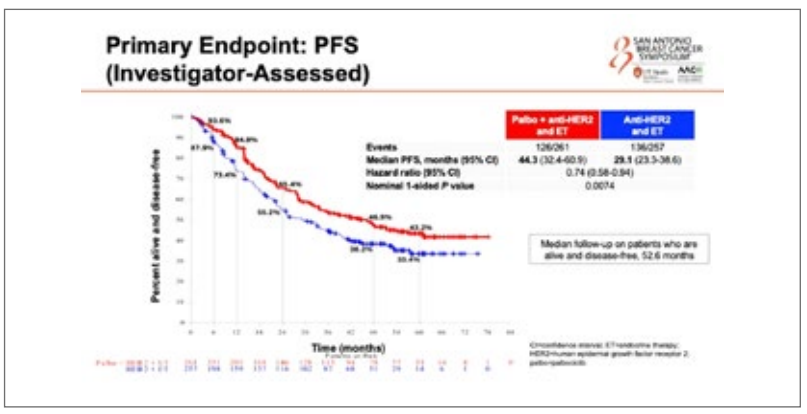


Рисунок 2. *Кривые ОВ по данным исследования PATINA*

INSEMA TRIAL (SABCS 2024): МОЖНО ЛИ ОТКАЗАТЬСЯ ОТ ПОДМЫШЕЧНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С T1-T2 ОПУХОЛЯМИ С КЛИНИЧЕСКИ НЕГАТИВНЫМИ ЛИМФОТИЧЕСКИМИ УЗЛАМИ

На симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио представлены предварительные результаты немецкого исследования INSEMA, в котором авторы рассмотрели результаты отказа от подмышечной лимфодиссекции по сравнению с БСЛУ с целью оценить исходы безинвазивной выживаемости и показать, что отказ от хирургии лимфатических узлов при органосохраняющих операциях на молочной железе не уступает БСЛУ.

В исследование включались пациентки с T1-T2 (размером опухоли <5 см) и отрицательным статусом узлов в соответствии с клинической оценкой (cN0) и визуализацией (iN0). В общей сложности в исследование было включено 4858 больных. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:4 на группы без подмышечной хирургии (группа без операции, n=962) или биопсии сторожевого лимфатического узла (группа хирургического вмешательства, n=3896).

Пациенты, у которых была проведена БСЛУ и был обнаружен патологический положительный статус сторожевого лимфатического узла (от одного до трех макрометастазов), подвергались последующей рандомизации в соотношении 1:1 для проведения полной диссекции подмышечных лимфатических узлов или без диссекции (после проведения только биопсии сторожевого лимфатического узла). Результаты второй рандомизации пока еще не сообщаются.

Все пациенты в исследовании были оперированы и в последующем прошли курс послеоперационной ЛТ, при этом ЛТ на область лимфатических узлов разрешалась только при наличии 4 и более метастазов в лимфатических узлах в группе хирургического вмешательства.

Результаты:

- При медиане наблюдения 73,6 мес. первичный анализ выживаемости без инвазивных заболеваний показывает, что отказ от подмышечной хирургии не уступал БСЛУ (HR 0,91; 95% ДИ 0,73-0,75%).
- Предполагаемая 5-летняя выживаемость без инвазивных рецидивов составила 91,9% (95% ДИ 89,9-93,5) в группе без хирургического вмешательства и 91,7% (95% ДИ 90,8-92,6) в группе хирургического вмешательства,
- Анализ 5-летней безрецидивной выживаемости без инвазивного рецидива в зависимости от размера опухоли дал более широкий доверительный интервал для подгруппы пациентов с опухолями T2 (HR 0,71; 95% ДИ 0,39-1,32), чем для пациентов с T1, но в целом соответствовал результатам, полученным для группы с T1 (HR 0,95; 95% ДИ 0,75-1,20),
- Предполагаемая 5-летняя ОВ составила 98,2% (95% ДИ 97,1-98,9) в группе без хирургического вмешательства и 96,9% (95% ДИ 96,3-97,5) в группе хирургического вмешательства.

Этот анализ показывает, что отказ от подмышечной хирургии не уступал биопсии сторожевого лимфатического узла, хотя и включил только 573 случая первичного исхода (частота 11,1%).

Что касается хирургических осложнений, то долгосрочный анализ безопасности показывает, что у пациентов в группе без хирургического вмешательства по сравнению с пациентами в группе операции была снижена частота лимфедемы (1,8% против 5,7%), ограничения подвижности руки или плеча (2,0% против 3,5%) и боли при движении руки или плеча (2,0% против 4,2%), что абсолютно логично.

В итоге авторы сделали вывод, что подобный вариант деэскалации лечения больных РМЖ подходит в первую очередь следующим больным:

- в возрасте 50 и более лет;
- grade 1-2;
- HR+/HER2- подтип;
- размер опухоли до операции до 2 см

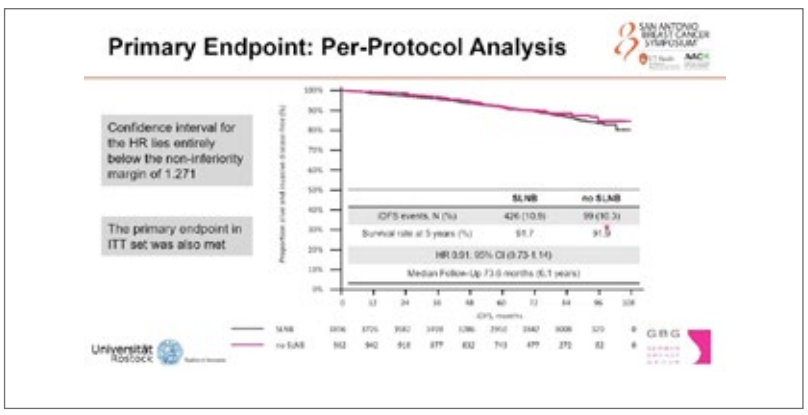


Рисунок 3. *Выживаемость без инвазивных рецидивов в группах*

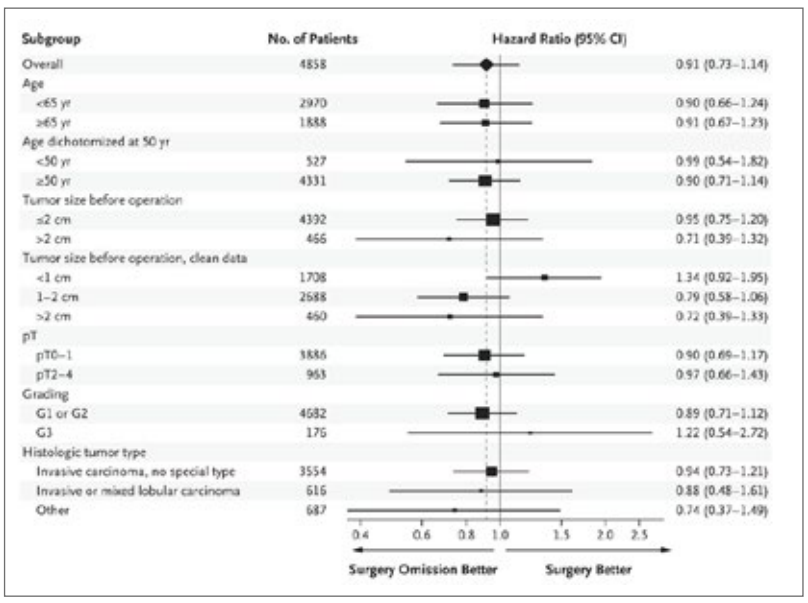


Рисунок 4. *Подгрупповой анализ исследования INSEMA: преимущества отказа от хирургического вмешательства в указанной категории больных*

SABCS 2024: ПЕРОРАЛЬНАЯ ИЛИ ВНУТРИМЫШЕЧНАЯ ЭНДОКРИННАЯ ТЕРАПИЯ. ЧТО ПРЕДПОЧИТАЕТ ПАЦИЕНТ?

Одно из интересных исследований, представленных на SABCS в этом году, было посвящено изучению взглядов пациента и врачей на пероральную и внутримышечную эндокринную терапию.

Это было качественное исследование, проведенное в США, направленное на понимание потенциальных преимуществ пероральных SERDS следующего поколения по сравнению с общепринятым лечением фульвестрантом.

Исследователи провели полуструктурированные интервью с сентября 2023 по май 2024 года с 22 больными метастатическим раком молочной железы, которые имели опыт пероральной гормонотерапией ингибиторами ароматазы и фульвестрантом в течение последних 3 лет.

В исследовании также приняли участие 20 врачей общей практики, включая врачей-онкологов и онкологических медсестер, имеющих опыт проведения пероральной или внутримышечной эндокринной терапии ≥5 пациентам ежегодно в течение 3 лет, предшествовавших участию в исследовании.

Интервью были сосредоточены на 4 ключевых темах: предпочтения в лечении, предполагаемые преимущества, испытываемые трудности и приверженность к пероральному и внутримышечному лечению. Пациенты делились своим личным опытом, а врачи общей практики – информацией, основанной на их клиническом опыте применения этих методов лечения.

Результаты:

Значительное большинство пациентов (64%) предпочли пероральную ЭТ, в первую очередь из-за удобства (81%), безболезненности введения (31%) и боязни уколов (19%).

28% пациенток отдали предпочтение внутримышечной эндокринной терапии, в первую очередь из-за простоты ежемесячного введения.

Пациенты сообщили, что наибольшим преимуществом пероральной терапии было удобство (86%), за которым следовал тот факт, что они уже принимали другие пероральные препараты (83%).

Пациенты отметили, что преимущество внутримышечной терапии уменьшило необходимость помнить о приеме лекарств (55%) и повысило эффективность инъекции (56%).

По сообщениям пациентов, бремя, связанное с пероральной ЭТ, включало нежелательные явления (72%), необходимость помнить о приеме лекарств (86%) и необходимость принимать лекарства чаще (18%).

Почти все пациенты (92%) сочли приверженность к пероральной ЭТ легкой и только 32% отдали предпочтение внутримышечному введению гормональных препаратов.

Предпочтения врачей в этом исследовании также в значительной степени совпали с мнением пациентов.

Источник: *Aarti Chawla, et al. Patient and health care provider perspectives on oral versus intramuscular endocrine therapy for locally advanced or metastatic breast cancer. SABCS 2024. Poster Session, P4-03-11.*

OLYMPIA TRIAL (NCT02032823): МНОГОЦЕНТРОВОЕ, РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ ПАЦИЕНТОВ С HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА С НАЛИЧИЕМ МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRCA1/2

Шестилетние результаты продолжают демонстрировать клинически значимую эффективность адъювантной терапии олапарибом в сравнении с плацебо у пациентов с HER2-негативным раком молочной железы высокого риска с наличием мутации в гене BRCA1/2, согласно результатам третьего анализа исследования OlympiA [1].

Значительные преимущества для IDFS и DDFS при применении олапариба были ранее продемонстрированы в первом промежуточном анализе исследования OlympiA [2], а также значительное преимущество в отношении общей выживаемости во втором анализе [3]. На основании первоначальных данных FDA одобрило применение олапариба в качестве адъювантной терапии пациентов с HER2-отрицательным раком молочной железы, у которых было выявлено наличие мутации в гене BRCA [4].

В многоцентровом исследовании OlympiA приняли участие 1836 пациентов с HER2-отрицательным раком молочной железы высокого риска с выявленной мутацией BRCA1/2, получившие радикальное оперативное лечение (рис.1).

Пациенты были рандомизированы 1:1 для приема олапариба 300 мг два раза в день в течение 1 года (n=921) или плацебо (n=915). Около 70% пациентов в каждой группе имели мутацию BRCA1, около 30% имели мутацию BRCA2. У 80% пациенток в каждой группе был выявлен трижды негативный рак молочной железы.

Около 90% пациенток с положительным статусом гормональных рецепторов в группах исследования получили сопутствующую эндокринную терапию.

Анализ проводился при медианном наблюдении в 6,1 года и через 2,6 года с момента предыдущего анализа.

Обновленные данные по всем случаям iDFS, являющейся первичной конечной точкой исследования, показали, что отдаленные (11,5% vs 16,3%), регионарные (1,2% vs 2,4%) и локальные (1,2% vs 1,3%) рецидивы по-прежнему встречались реже в группе олапариба по сравнению с группой плацебо (рис.2). Это соответствует абсолютной разнице в частоте iDFS через 6 лет на уровне 9,4% (95% ДИ 5,1-12,7%) в пользу олапариба по сравнению с плацебо, при HR 0,65 (95% ДИ 0,53-0,78).

Для DDFS HR составил 0,65 (95% ДИ 0,53-0,81) с абсолютным улучшением на 7,8% (95% ДИ 3,8-11,5%) (рис.3). Для OS HR был равен 0,72 (95% ДИ 0,56-0,93).

На момент обновленного анализа 6-летняя OS составила 87,5% против 83,2% (разница 4,4%; 95% ДИ 0,9-6,7%) (рис.4). Количество случаев смертей составило 107 (11,6%) в группе олапариба и 143 (15,6%) в группе плацебо. Основной причиной смерти в обеих группах был рецидив рака молочной железы (10,2% в группе олапариба и 14,0% в группе плацебо). Абсолютная разница в общей выживаемости через 6 лет составила 4,4% (95% ДИ 0,9-6,7%) в пользу олапариба, при HR 0,72 (95% ДИ 0,56-0,93). Аналогично iDFS и DDFS, преимущество по OS также наблюдалось во всех подгруппах.

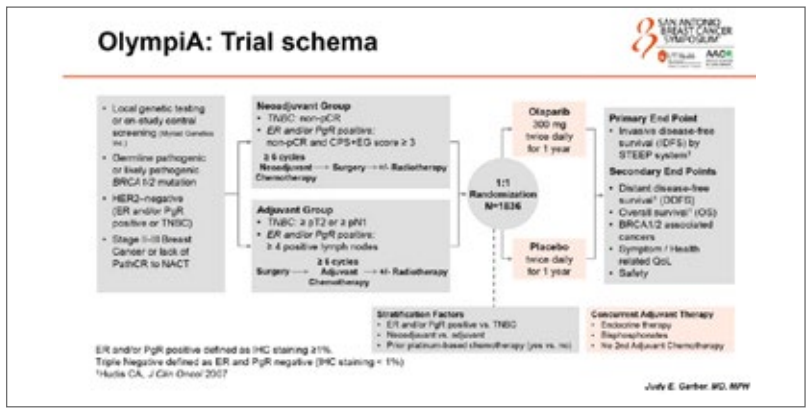


Рисунок 1. *Дизайн исследования OlympiA*

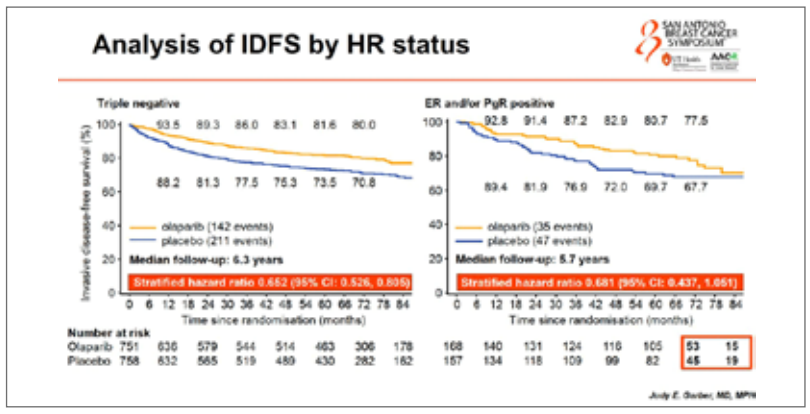


Рисунок 2. *Выживаемость без признаков инвазивного заболевания.*

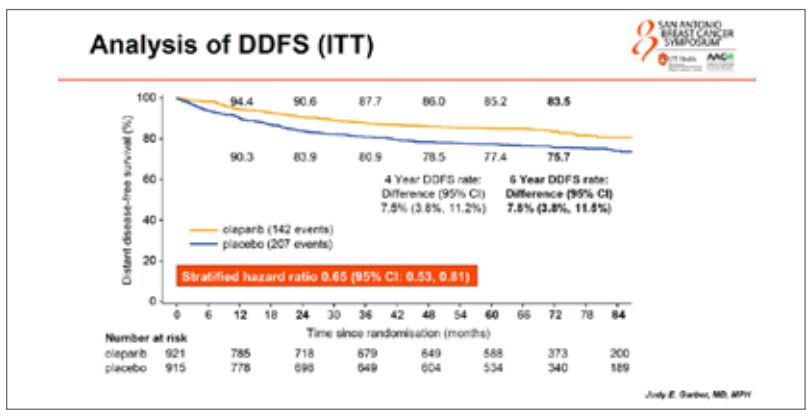


Рисунок 3. *Выживаемость без отдаленных метастазов*

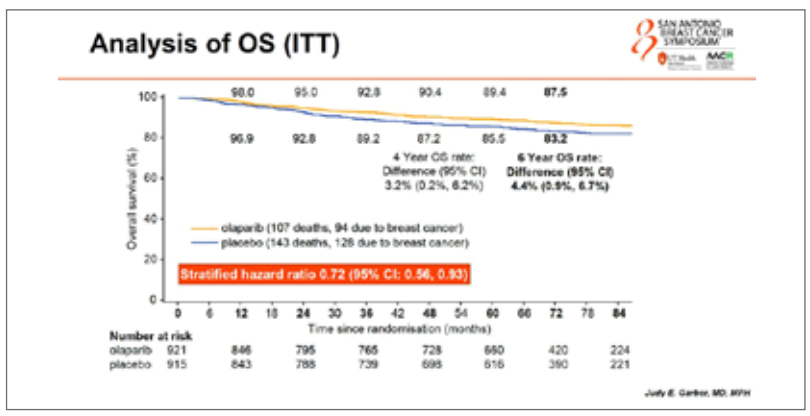


Рисунок 4. *Шестилетний показатель общей выживаемости*

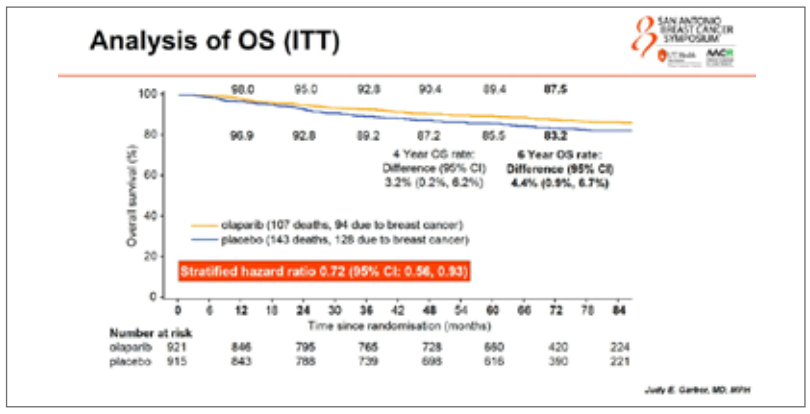


Рисунок 5. *Частота нежелательных явлений*

В заключение автор исследования отметил, что наблюдение до финального запланированного анализа исследования OlympiA продолжится до июня 2029 года.

Источники:

1. Garber, J. OlympiA – Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline BRCA1/BRCA2 pathogenic variants & high risk HER2-negative primary breast cancer; longer term follow.-up Presented at: San Antonio Breast Cancer Conference; December 10-13, 2024; San Antonio, TX. GS1-09.

2. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384 (25): 2394-2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215.

3. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (ol) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Presented at: March 2022 ESMO Virtual Plenary; March 16-18, 2022; virtual. Accessed March 16, 2022.

4. Lynparza approved in the US as adjuvant treatment for patients with germline BRCA-mutated HER2-negative high-risk early breast cancer. AstraZeneca. News release. March 11, 2022. Accessed: December 11, 2024. https://bit.ly/3tQePcn.

Материал подготовила
Р.Ш. Абдулаева



SABCS 2024: ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ SOLTI VALENTINE

Одно из интересных в плане возможных перспектив исследование, представленное на SABCS 2024, - SOLTI VALENTINE, в котором авторы изучали инновационные стратегии лечения раннего HR+/HER2- рака молочной железы высокого риска.

Исследование сосредоточено на HER3-DxD, первом в своем классе конъюгате антитело-лекарственное средство, направленном на рецепторы HER3, который показал многообещающие результаты при различных подтипах РМЖ. Предыдущие исследования, такие как SOLTI TOT-HER3 study, продемонстрировали, что однократная доза HER3-DxD может усилить инфильтрацию иммунных клеток и клинический ответ у HR+/HER2- раннего РМЖ.

В SOLTI VALENTINE были включены пациенты с операбельным HR+/HER2-высокого риска II или III стадии, с Ki-67 не менее 20%. Участницы были случайным образом распределены в 3 группы лечения: только терапия HER3-DxD, HER3-DxD в комбинации с эндокринной терапией (ЭТ) или стандартная ЭТ.

Первичной конечной точкой был выбран полный патоморфологический ответ (pCR) после операции. Вторичные конечные точки - общая частота ответа, изменение показателей CelTIL (показатель инфильтрации иммунных клеток), безопасность, безинвазивная выживаемость и общая выживаемость.

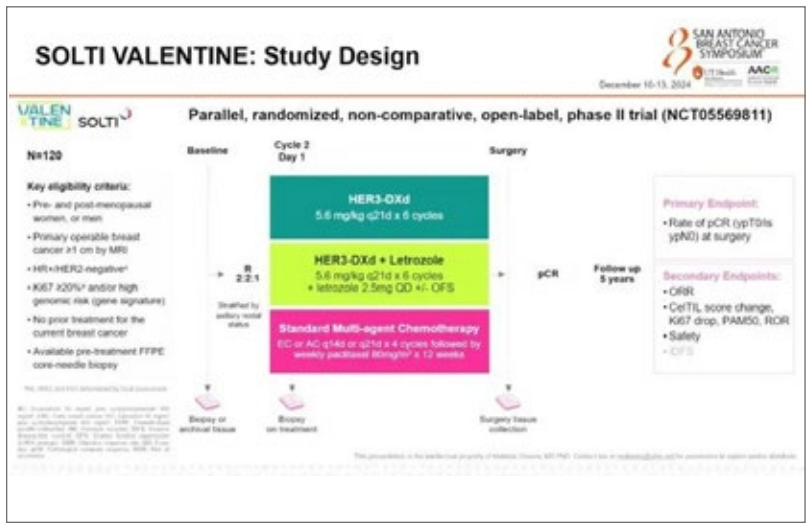


Рисунок 1. *Дизайн исследования*

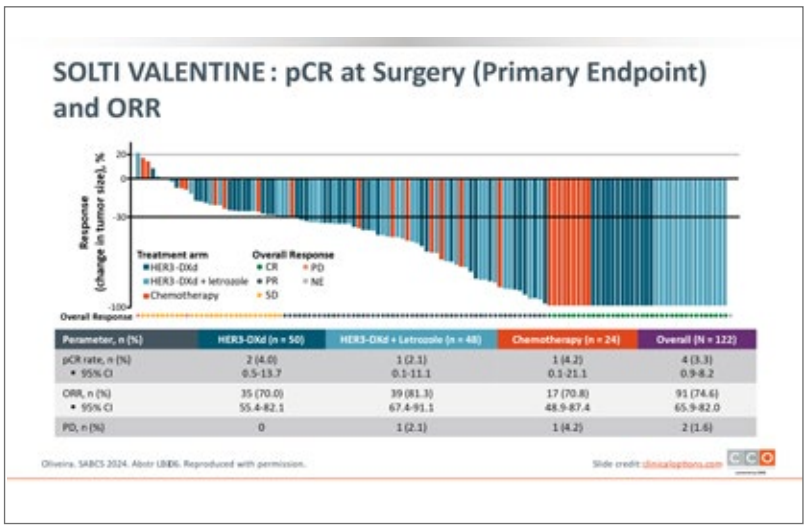


Рисунок 2. *Частота pCR в группах*

С ноября 2022 по сентябрь 2023 года в исследование были включены 122 пациентки: 50 – в группу HER3-DxD, 48 – в группу комбинации HER3-DxD + ЭТ и 24 пациентки – в группу ЭТ.
Предварительные результаты показывают, что частота pCR во всех трех группах лечения была одинаковой и варьировала от 2,1% до 4,2%. Увы, показатели оказались ниже предполагаемых.
Однако в группах с HER3-DxD наблюдалось значительное увеличение показателей CelTIL от исходного уровня ко второму циклу, первому дню (C2D1) в обеих группах, что указывает на устойчивый иммунный ответ.

Более того, изменение показателя CelTIL при C2D1 коррелировало с рентгенологическим ответом в группах HER3-DxD, предполагая, что CelTIL может служить потенциальным биомаркером ответа на лечение.
Важно отметить, что обе группы HER3-DxD продемонстрировали более низкую частоту нежелательных явлений ≥3 степени, связанных с лечением (TEAE), по сравнению с группой ЭТ. В частности, в группах HER3-DxD сообщалось о 6% случаев TEAE ≥3 степени, в то время как в группе ЭТ частота их встречаемости составила 45,8%. Это говорит о том, что HER3-DxD может обеспечить более переносимый вариант лечения пациенток с HR+/HER2- РМЖ высокого риска.

Хотя исследование SOLTI VALENTINE все еще продолжается, ранние результаты показывают, что HER3-DxD с ЭТ или без нее, может быть многообещающей альтернативой стандартной ЭТ.
Способность терапии вызывать сильный иммунный ответ при более низкой частоте серьезных побочных эффектов делает ее хорошим кандидатом для дальнейшего изучения. Текущие трансляционные анализы наряду с оценкой отдаленных результатов выживаемости обеспечат более полное понимание эффективности HER3-DxD.

Источник:
M. Oliveira, et al. Phase II SOLTI VALENTINE: Neoadjuvant HER3-DXd ± Letrozole for High-Risk HR+/HER2- EBC. SABCS 2024. Abstr LB1-06

SABCS 2024: ZEST TRIAL - РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ РЕЦИДИВА ПРИ EBC

Может ли нирапариб, ингибитор PARP, улучшить безрецидивную выживаемость у больных ранним раком молочной железы, у которых обнаруживалась циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA) после завершения лечения, но не было рентгенологических признаков рецидива? На этот вопрос попытались ответить авторы исследования III фазы ZEST, в которое были включены пациентки с I-III стадией и либо тройным негативным раком молочной железы (TNBC), либо HER2-негативным раком молочной железы с мутацией BRCA.
Пациентки могли быть протестированы ctDNA на минимальную остаточную болезнь в любое время после завершения лечения. Пациенткам с HR+ было разрешено продолжать ЭТ. После обнаружения ctDNA проводилось рентгенологическое исследование, чтобы исключить метастатическое заболевание. Если метастазов обнаружено не было, пациентки были рандомизированы 1:1 для получения либо нирапариба (200 или 300 мг/сут с поправкой на вес и количество тромбоцитов), либо плацебо. Визуализация проводилась каждые 12 недель.
Первичной конечной точкой исследования была безопасность нирапариба и безрецидивная выживаемость.

Результаты:

- По состоянию на 8 мая 2024 года предварительное обследование прошли 2746 пациенток, и у 1901 был получен результат по крайней мере 1 теста ctDNA;

- Только у 147 пациенток (8%) был положительный результат на ctDNA, что привело к досрочному прекращению исследования из-за низкой частоты обнаружения ctDNA;

- У большинства пациенток (89%) был выявлен TNBC (135 ктДНК+), а у 11% - BRCA +HR+ (12 ctDNA+);

- Из 147 пациенток с положительным результатом на ctDNA у 66% был положительный результат при первом тестировании, у 91% - при первом или втором тестировании и у 59% отмечен положительный результат в течение 6 месяцев после лечения.

- У пациенток с положительным результатом теста на ctDNA чаще выявлялись пораженные лимфатические узлы, больший размер опухоли (T3/T4), более запущенная стадия (стадия III), остаточное заболевание после неоадъювантной терапии, и они получали как неоадъювантную, так и адъювантную терапию по сравнению с пациентками без обнаруживаемой ctDNA;

- Также важно отметить, что у 72 (49%) из 147 пациенток с положительной ctDNA был рентгенологический рецидив до рандомизации. Частота рентгенологических рецидивов составила 52% на момент первого положительного теста на ctDNA и 44% на момент второго или более позднего положительного теста на ctDNA.

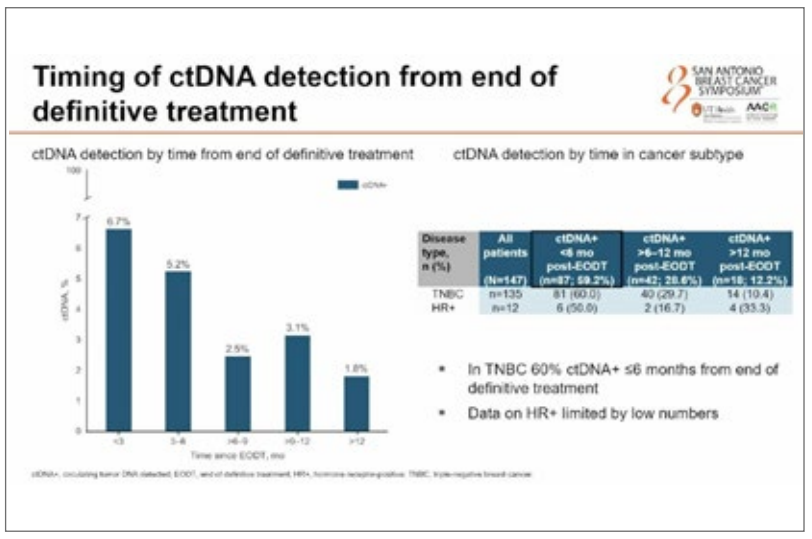


Рисунок 1. *Частота выявления ctDNA после завершение лечения*

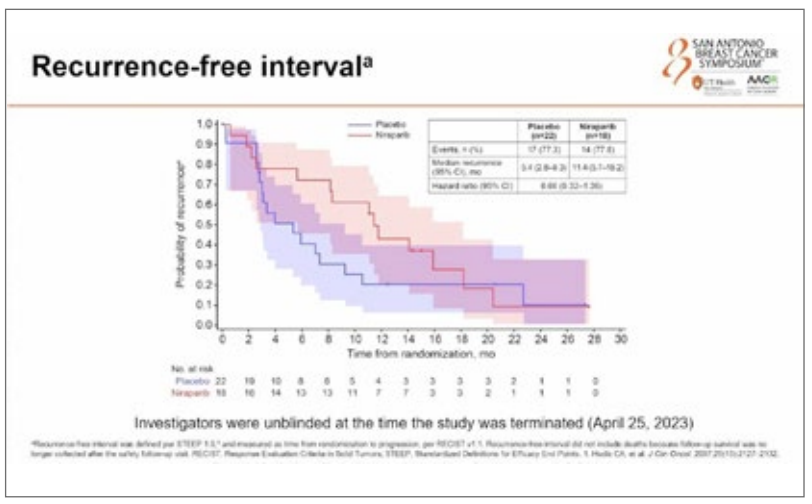


Рисунок 2. *Показатели БРВ в группа нирапариба и плацебо*

- Из 147 пациенток с ctDNA-положительным результатом только 40 были включены в исследование и рандомизированы (18 - нирапариб, 22 -плацебо). У 90% этих пациенток был выявлен TNBC, а у 10% - BRCA+ HR+.

- Медиана безрецидивной выживаемости составила 11,4 месяца при приеме нирапариба по сравнению с 5,4 месяцами при приеме плацебо (HR 0,64, 95% ДИ 0,30-1,39).

Исследование ZEST было досрочно прекращено из-за низкого уровня обнаружения ctDNA и высокого уровня метастатических поражений на момент обнаружения ctDNA, что затрудняло завершение регистрации. Хотя тестирование ctDNA начиналось в любое время после EODT, положительный результат на ctDNA чаще всего выявлялся при первом тестировании и в течение 6 месяцев после EODT. У пациенток, преимущественно с TNBC, была высокая частота рентгенологических рецидивов на момент обнаружения ctDNA, что соответствовало характеру рецидива TNBC.
Эти результаты подчеркивают важность раннего тестирования ctDNA и тщательного отбора критериев для будущих исследований.

Источник:
Nicholas Turner et al. Circulating tumor DNA surveillance in ZEST, a randomized, phase 3, double-blind study of niraparib or placebo in patients w/ triple-negative breast cancer or HER2+ BRCA-mutated breast cancer with molecular residual disease after definitive therapy. SABCS 2024 GS3-01

SABCS 2024: EMBER-3

С момента появления тамоксифена в конце 1960-х годов оптимизация гормонотерапии (ГТ) постепенно улучшала результаты для больных ER+ раком молочной железы (РМЖ). Фулвестрант доказал свою эффективность по сравнению с ингибиторами ароматазы (ИА) у пациентов, не получавших ГТ [1]. Однако фулвестрант имеет некоторые фармакологические недостатки, которые отрицательно влияют на лечение пациентов. В частности, фулвестрант не всасывается перорально и требует внутримышечного введения, что часто обременительно для пациентов на длительной терапии. Кроме того, его эффективность ограничена у пациентов с резистентностью к ГТ из-за активации мутаций ESR1. Недавно одобренный пероральный препарат – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов эласестрант – продемонстрировал явное превосходство (HR 0,55, 95% ДИ 0,39-0,77) по сравнению с выбором исследователя ГТ (фулвестрант или ИА) у пациентов с РМЖ, имеющих мутации ESR1 [2]. Сочетание ГТ с ингибиторами PI3K/mTOR (алпелисиб или эверолимус) или ингибиторами циклинзависимой киназы 4/6 (абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб) эффективно для преодоления резистентности ГТ [3]. Использование CDK4/6 в сочетании с ГТ оказало существенное влияние на результаты лечения как у ГТ-чувствительных, так и у ГТ-резистентных пациентов с ER+ РМЖ [4]. Кроме того, у пациентов с РМЖ, которым предварительно проводилась ГТ, абемациклиб + фулвестрант оказался эффективным независимо от статуса мутации ESR1, с численно большим улучшением медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП) у пациентов с опухолями с мутацией в ESR1 по сравнению с диким типом (20,7 против 15,3 мес.) [5]. Эти данные убедительно обосновывают необходимость разработки новых селективных дегрейдеров рецепторов эстрогенов (SERD), которые можно применять в качестве монотерапии или в комбинации для повышения эффективности и улучшения качества лечения пациентов (при пероральном приеме) независимо от статуса мутации в ESR1.

Имлунестрант – это пероральный SERD нового поколения с чистыми антагонистическими свойствами, что приводит к устойчивому ингибированию транскрипции генов, зависящих от ER. Доклинически имлунестрант эффективен как в моделях опухолей с мутацией ESR1, так и в моделях опухолей дикого типа и демонстрирует повышенную эффективность в сочетании с таргетной терапией. Характеризуется высокой интракраниальной активностью [6].

На SABCS 2024 опубликованы результаты EMBER3 – исследования III фазы по сравнению имлунестранта со стандартной терапией (фулвестрант или эксеместан) и сравнению монотерапии имлунестрантом с комбинацией имлунестрант + абемациклиб в 1-2 линии ГТ [7,8]. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

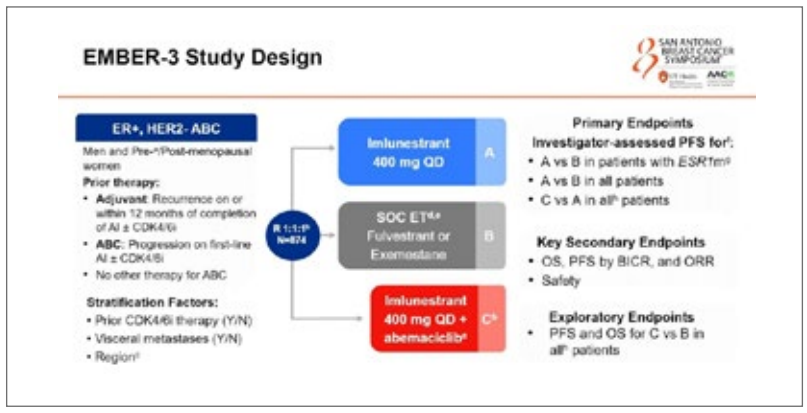


Рисунок 1. *Дизайн исследования EMBER3*

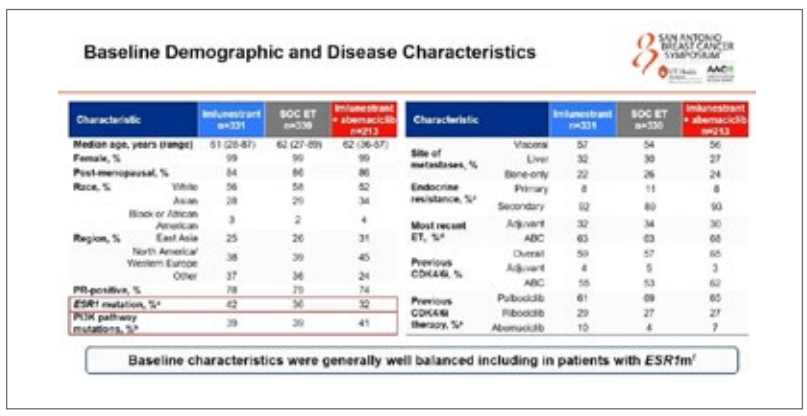


Рисунок 2. *Характеристика пациентов в исследовании EMBER3*

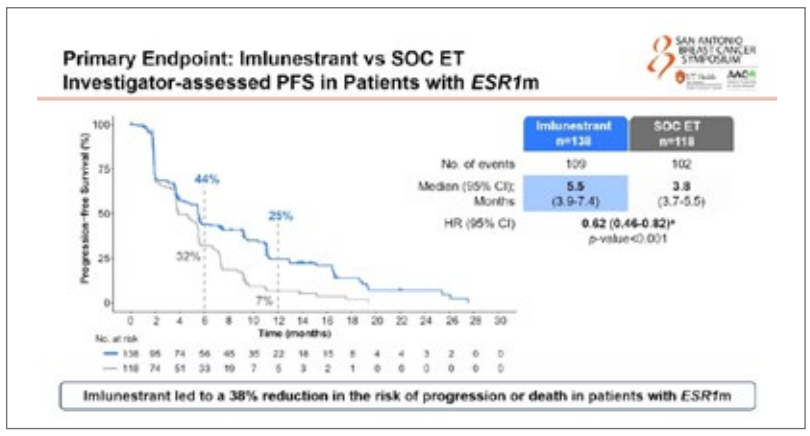


Рисунок 3. *ВБП в группах имлунестрант против SOC ET (фулвестрант или эксеместан) у пациентов с mutESR1.*

В исследование (NCT04975308) были включены пациенты ER+, HER2- РМЖ, которые прогрессировали на/после ИА, отдельно или с ингибитором CDK4/6. Никакая другая предшествующая терапия не допускалась. Пациенты были рандомизированы 1:1:1 для имлунестранта (400 мг один раз в день), стандарта лечения по выбору врача (SOC ET) – фулвестрант или эксеместан, или имлунестрант (400 мг один раз в день) + абемациклиб (150 мг дважды в день). Первичными конечными точками были ВБП имлунестранта против SOC у пациентов с мутациями ESR1 и всех пациентов, и имлунестранта + абемациклиба против имлунестранта у всех рандомизированных пациентов.

В целом, 874 пациента прошли рандомизацию, из которых 331 был рандомизирован на имлунестрант, 330 – на стандартную терапию и 213 – на имлунестрант + абемациклиб. ESR1-мутированные пациенты составляли примерно треть во всех группах. Интересно, что около половины пациентов во всех группах ранее получали терапию ингибиторами CDK4/6, преимущественно по поводу метастатического заболевания. Более подробная характеристика пациентов представлена на рисунке 2.

Имлунестрант улучшил ВБП по сравнению с SOC (фулвестрант или эксеместан) у пациентов с mutESR1 – медиана ВБП 5,5 мес. по сравнению с 3,8 мес. (HR 0,62; 95% ДИ 0,46-0,82; P<0,001) (рис.3). Но влияние на ВБП в общей популяции недостоверно (n=661; HR 0,87; 95% ДИ 0,72-1,04; P=0,12).

В исследовании EMBER3 имлунестрант + абемациклиб значительно улучшили ВБП по сравнению с имлунестрантом у всех пациентов (n=426; HR 0,57; 95% ДИ 0,44-0,73; P<0,001) – мВБП 9,4 мес. по сравнению с 5,5 мес., причем польза наблюдалась независимо от статуса мутаций ESR1 или PI3K и у пациентов, получавших ранее терапию CDK4/6 ингибиторами (рис.4). У всех пациентов с измеримым заболеванием ЧОО составил 12% для имлунестранта, 8% для SOC и 27% для имлунестранта + абемациклиба. Все анализы общей выживаемости на данный момент незрелые. Благоприятные тенденции наблюдаются для имлунестранта против SOC у пациентов с mutESR1 (31% событий; HR 0,55; 95% ДИ 0,35-0,86; P<0,01). Анализы ОС менее зрелые для рукавов сравнения имлунестрант + абемациклиб против имлунестранта (15% событий; HR 1,34; 95% ДИ 0,81-2,21; P=0,25). В post-hoc анализах имлунестрант имел более низкую 12-месячную кумулятивную частоту прогрессирования в центральной нервной системе по сравнению с SOC у пациентов с mutESR1 (2% против 7%; HR 0,18; 95% ДИ 0,04-0,90) и всех пациентов (2% против 3%; HR 0,47; 95% ДИ 0,16-1,38), хотя абсолютные

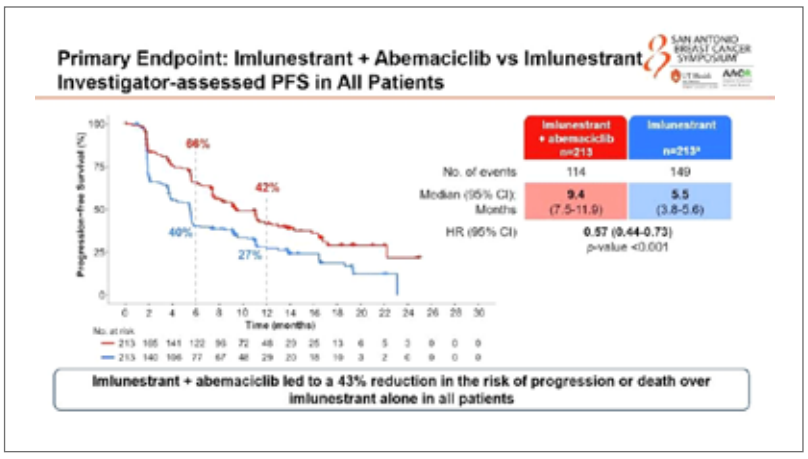


Рисунок 4. *ВБП в группах имлунестрант + абемациклиб против имлунестранта.*

числа были небольшими.

Обычными нежелательными явлениями всех степеней при приеме имлунестранта были астения (23% против 13% SOC), диарея (21% против 12%) и тошнота (17% против 13%), в основном 1 степени. Самыми частыми нежелательными явлениями степени ≥3 при приеме имлунестранта были анемия (2% против 3% SOC) и нейтропения (по 2%), но встречались редко на общее число пациентов. Распространенными нежелательными явлениями всех степеней/степени ≥3 при приеме имлунестранта + абемациклиба были диарея (86%/8%), тошнота (49%/2%) и нейтропения (48%/20%).

Среди пациентов с ER-положительным, HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы лечение имлунестрантом привело к значительно более длительной выживаемости без прогрессирования, чем стандартная терапия среди пациентов с мутациями ESR1, но не в общей популяции. Имлунестрант + абемациклиб значительно улучшили выживаемость без прогрессирования по сравнению с монотерапией, независимо от статуса мутации ESR1. Таким образом, имлунестрант может быть элементом оптимальной терапии при mutESR1 РМЖ. Комбинация имлунестранта с абемациклибом может стать стандартом последующих линий терапии при прогрессировании на CDK4/6 ингибиторах (палбоциклиб/рибоциклиб) для mutESR1, либо, возможно, для всех пациентов.

Источники:

1. Soleja M, Raj GV, Unni N. An evaluation of fulvestrant for the treatment of metastatic breast cancer. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019; 20(15): 1819–1829. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1651293.

2. Francois-Clement Bidard, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. JCO. 2022; 40: 3246-3256. DOI:10.1200/JCO.22.00338.

3. Presti D, Quaquarini E. The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 Pathways in Endocrine Resistant HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer: Biological Mechanisms and New Treatments. Cancers. 2019, 11: 1242. https://doi.org/10.3390/cancers11091242.

4. Wang X, Zhao S, Xin Q, et al. Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. Cancer Gene Ther. 2024; 31: 1283-1291. https://doi.org/10.1038/s41417-024-00747-x.

5. Sara M. Tolaney, Masakazu Toi, Patrick Neven, Joohyuk Sohn, Eva-Maria Grischke, Antonio Llombart-Cussac, Hatem Soliman, Hong Wang, Sameera Wijayawardana, Valerie M. Jansen, Lacey M. Litchfield, George W. Sledge. Clinical Significance of PIK3CA and ESR1 Mutations in Circulating Tumor DNA: Analysis from the MONARCH 2 Study of Abemaciclib plus Fulvestrant. Clin Cancer Res. 15 April 2022; 28 (8): 1500-1506. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3276.

6. VandeKopple M, et al. Preclinical characterization of imlunestrant, an oral brain-penetrant selective estrogen receptor degrader with activity in a brain metastasis (BM) model. ESMO Open. 2023; Vol. 8, №1.

7. Komal L. Jhaveri, Patrick Neven, Monica Lis Casalnuovo, et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. EMBER-3 Study. The New England Journal of Medicine. December 11, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2410858.

8. Komal L Jhaveri, et al. GS1-01: Imlunestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degrader (SERD), as Monotherapy & Combined with Abemaciclib, for Patients with ER+, HER2- Advanced Breast Cancer (ABC), Pretreated with Endocrine Therapy (ET): Results of the Phase 3 EMBER-3 trial. SABCS 2024. 12/11/2024; 4150550; SESS-36173.

Материал подготовил
Г.Г. Макиев,
врач-онколог отделения противоопухолевой терапии №2
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул., д.25, стр.1, 2 этаж
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 12. 2024

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

ЭНЗАЛУТАМИД – УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ ПРИ ВЫБОРЕ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доклады ведущих экспертов в области лекарственной терапии метастатического гормоночувствительного и кастрационно-резистентного рака предстательной железы были представлены на сателлитном симпозиуме компании ООО «Астеллас Фарма Продакшен», прошедшем в рамках XXVIII Онкологического конгресса (12–14 ноября 2024, г. Москва).

Устойчивый рост заболеваемости раком предстательной железы в нашей стране подтверждает актуальность обсуждения проблемы выбора лекарственной терапии распространенных форм этого заболевания. В 2023 году рак предстательной железы (РПЖ) вышел на 1-е место по уровню заболеваемости мужского населения (19%), в т.ч. в возрастной группе старше 60 лет (23%) [1]. Около 30% пациентов с РПЖ нуждаются или будут нуждаться в проведении лекарственной противоопухолевой терапии. Известно, что популяция больных РПЖ крайне неоднородна, и выбор режима лекарственного лечения должен быть индивидуальным. Кроме того, большинство пациентов в силу возраста и сопутствующей патологии получают постоянную многокомпонентную терапию, что обусловливает необходимость оценки лечебной опции не только с точки зрения эффективности, но и с точки зрения безопасности у конкретного пациента. За последние годы стандарты лекарственной терапии претерпели большие изменения и более не ограничиваются андрогендепривационной терапией. Лекарственная терапия распространенного рака предстательной железы различается в зависимости от формы заболевания. Сегодня прописаны стандарты лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы, а также кастрационно-резистентного рака предстательной железы с наличием или без отдаленных метастазов, о которых было подробно рассказано в докладах экспертов.

Форма РПЖ	АДТ	Препараты комбинации
Метастатический ГЧРПЖ	+	**Энзалутамид** **Апалутамид** **Абиратерон с преднизолоном** **Доцетаксел +/-даролутамид**
Неметастатический КРРПЖ	+	Энзалутамид Апалутамид Даролутамид
Метастатический КРРПЖ	+	Энзалутамид Абиратерон с преднизолоном Доцетаксел с преднизолоном Кабазитаксел Олапариб +/- абиратерон с преднизолоном 223-Ra 177Lu-ПСМА

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ мГЧРПЖ: КАКОВЫ КРИТЕРИИ ВЫБОРА ТЕРАПИИ?

Носов Д.А., д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница» Управления делами Президента РФ

АДТ агонистами или антагонистами ЛГРГ в монотерапии не обеспечивает оптимальные результаты лечения для большинства пациентов и более не рекомендуется в качестве стандарта лечения пациентов с мГЧРПЖ. Только кастрационная терапия может использоваться в отношении очень ограниченной популяции пациентов с выраженной сопутствующей патологией, плохим соматическим статусом и короткой ожидаемой продолжительностью жизни. Основным принципом современной терапии мГЧРПЖ является комбинированный подход. Двойные и тройные комбинации препаратов подбираются в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Варианты комбинированного лечения мГЧРПЖ согласно современным стандартам:

Двойная терапия

- АДТ + 6 курсов химиотерапии доцетакселом;
- АДТ + абиратерон и преднизолон;
- АДТ + апалутамид;
- АДТ + энзалутамид

Тройная терапия

- АДТ + 6 курсов химиотерапии доцетакселом + даролутамид (при большом объеме метастатического поражения).

При планировании терапии мГЧРПЖ необходимо учитывать спектр побочных эффектов лекарственного препарата, противопоказания к проведению химиотерапии, количество и локализацию метастазов, так называемый, объем метастатического поражения.

Критерии CHAARTED определяют большой объем метастатического поражения как:

1) наличие висцеральных метастазов;
1) ≥ 4 костных метастазов (хотя бы один метастаз за пределами позвоночника и таза).

Критерии LATITUDE определяют мГЧРПЖ высокого риска прогрессирования как:

1) наличие висцеральных метастазов;
2) ≥ 3 костных метастазов любой локализации;
3) сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8

Известно, что добавление доцетаксела к АДТ улучшает выживаемость пациентов с мГЧРПЖ. Какие пациенты получают наибольшее преимущество от назначения доцетаксела, показано в мета-анализе 3 исследований GETUG-15, CHAARTED и STAMPEDE (n=2261). Первичной конечной точкой была ОВ при сравнении группы АДТ в сочетании с доцетакселом по сравнению с монотерапией АДТ у пациентов мГЧРПЖ в зависимости от объема опухоли (малый/большой) и времени появления метастазов (синхронные/метахронные). Добавление доцетаксела к гормональной терапии имело наибольший эффект у пациентов с плохим прогнозом, имевших de novo большой объем опухолевого поражения. Было отмечено снижение относительного риска смерти при использовании комбинации АДТ + доцетаксел (до 6 курсов) на 28% у больных мГЧРПЖ M1 de novo с большим объемом опухоли. Напротив, у пациентов с малым объемом опухолевого поражения и метахронным характером метастазов не было получено какого-либо преимущества от назначения химиотерапии доцетакселом.

На ASCO GU 2023 были доложены результаты исследования ARASENS об эффективности тройной комбинации АДТ с доцетакселом и даролутамидом по сравнению с АДТ и доцетакселом. Добавление даролутамида было ассоциировано со значительным снижением риска смерти (32,5%) по сравнению с группой контроля (p<0.0001). Преимущество ОВ было получено у больных с большим объемом метастатического поражения de novo и при рецидиве заболевания. Но интенсификация терапии при олигометастазах нецелесообразна, так как тройная комбинация не улучшает ОВ больных с малым объемом поражения.

При планировании лечения следует учитывать, что не все пациенты подходят для химиотерапии доцетакселом или не могут получить все 6 циклов терапии ввиду профиля токсичности препарата. В рутинной практике не все пациенты получают 6 циклов терапии доцетакселом, что может негативно отразиться на выживаемости. В реальной практике лишь 43,9% пациентов с мГЧРПЖ завершают 6 циклов терапии доцетакселом. Также необходимо учитывать предпочтения пациента. Некоторые пациенты негативно настроены в отношении химиотерапии и при наличии сопоставимой альтернативы выбирают варианты гормонального лечения, в том числе по причине удобства их применения и отсутствия побочных эффектов, характерных для химиотерапии.

Двойные комбинации с использованием антиандрогенов второго поколения являются удобным и безопасным вариантом лечения для широкой популяции пациентов. Наиболее изученный антиандроген второго поколения и уже хорошо известный по применению при КРРПЖ M0/M1 – энзалутамид. При мГЧРПЖ он показал свою эффективность в исследованиях ARCHES и ENZAMET. Первым было исследование III фазы ENZAMET, в котором энзалутамид на фоне АДТ сравнивался с АДТ и нестероидными антиандрогенами первого поколения (бикалутамид, флутамид, нилутамид). Было показано, что добавление энзалутамида к кастрационной терапии увеличивало общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования на протяжении пяти лет по сравнению со стандартной терапией.

В исследовании ARCHES проводилось сравнение энзалутамид на фоне АДТ с комбинацией АДТ и плацебо. Основной конечной точкой исследования являлась выживаемость без радиологического прогрессирования. Добавление энзалутамида к АДТ снижало риск радиологической прогрессии или смерти на 61% по сравнению с плацебо (ОР: 0,39; P<.001). При подгрупповом анализе энзалутамид показал преимущество как у больных с большим, так и с малым объемом метастатического поражения (P<.001). При низкой метастатической нагрузке снижение риска прогрессирования в группе энзалутамида составило 75%, а при высокой метастатической нагрузке – 57%. В исследование ARCHES включались пациенты, получившие до 6 курсов терапии доцетакселом. Было показано, что предшествующая химиотерапия доцетакселом не оказывала влияния на эффективность терапии энзалутамидом. Согласно результатам исследования ARCHES комбинация АДТ с энзалутамидом снижала риск смерти больных на 34% по сравнению с плацебо, 7 из 10 пациентов с мГЧРПЖ живы через 4 года. Четырехлетняя выживаемость в группе АДТ и энзалутамид составила 71%, а в группе АДТ и плацебо – 57%. Таким образом, абсолютные показатели четырехлетней выживаемости увеличились на 14% [2].

Согласно данным различных исследований, в том числе при КРРПЖ, энзалутамид имеет благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится пациентами. В целом профиль безопасности энзалутамида сопоставим с плацебо на фоне продолжающейся АДТ. Терапия энзалутамидом ассоциирована с развитием некоторых дополнительных побочных явлений, таких как усталость и низкий риск судорожных припадков (1%), и более частой отменой терапии. Для пожилых пациентов не требуется коррекция дозы препараты. В возрастной группе старше 75 лет не было отмечено значимого увеличения выраженности нежелательных явлений при терапии энзалутамидом [3]. Энзалутамид практически не требует модификации дозы в зависимости от функции печени/почек.

НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КРРПЖ – КАКИЕ ПАЦИЕНТЫ НУЖДАЮТСЯ В ИНТЕНСИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ?

Алексеев Б.Я., д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава РФ, г. Москва

Говоря про нмКРРПЖ, следует отметить, что таких пациентов становится больше, потому что в нашей стране растет заболеваемость раком предстательной железы, и все чаще заболевание выявляется на ранней стадии. Какие же пациенты относятся к категории нмКРРПЖ? Как правило, это пациенты с признаками кастрационной резистентности, но без отдаленных метастазов, которым ранее были выполнены локальные виды лечения (радикальная простатэктомия, варианты лучевой терапии) и в последующем назначена АДТ в связи с биохимическим рецидивом заболевания. Возникает вопрос: это действительно пациенты с биохимической прогрессией, но без отдаленных метастазов - или это пациенты с недиагностированными отдаленными метастазами? По данным текущих клинических рекомендаций МЗ РФ, критерии диагноза нмКРРПЖ подразумевают не только кастрационный уровень тестостерона (<50 нг/дл или <1,7 нмоль/л) и ПСА-прогрессию (три последовательных увеличения уровня маркера, выполненных с разницей в 1 неделю, или два увеличения не менее, чем на 50% от надира при уровне ПСА>2 нг/мл), но и отсутствие данных за наличие отдаленных метастазов при традиционной лучевой диагностике (остеосцинтиграфия с технецием-99m1, КТ грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза).

Меняющими клиническую практику стали три рандомизированных исследования III фазы - PROSPER, ARAMIS и SPARTAN, которые сравнивали эффективность антиандрогенов второго поколения (энзалутамида, даролутамида и апалутамида) у пациентов с КРРПЖ M0 с плацебо на фоне АДТ. Первичной конечной точкой исследований была выживаемость без отдаленных метастазов. Появление отдаленных метастазов, как известно, является негативным фактором прогноза и ассоциировано с ухудшением качества жизни. В исследованиях было показано, что антиандрогены второго поколения достоверно увеличивают выживаемость без метастазов и общую выживаемость больных при нмКРРПЖ. Так, в исследовании PROSPER применение энзалутамида было ассоциировано с достоверно более высокой ВБМ (36,6 мес. против 14,7 мес., P<0,001), с увеличением продолжительности жизни на 10,7 мес. и со снижением риска смерти на 27% по сравнению с плацебо [4,5]. Энзалутамид обеспечил снижение риска появления метастазов на 71% и увеличение медианы времени до появления метастазов почти на 2 года. Время до первого применения следующего противоопухолевого препарата было в 3,5 раза дольше при применении энзалутамида, а медиана времени до следующей линии терапии – почти на 4 года больше по сравнению с группой контроля (медиана 66,7 против 19,1 мес.). У 86% пациентов, получавших энзалутамид, уровень ПСА снизился более, чем на 50%, а у 38% уровень ПСА достиг <0,2 нг/мл. В исследовании доказано, что выраженность ПСА-ответа имеет прогностическое значение и напрямую связана со снижением риска появления метастазов и смерти от заболевания [6]. Профиль и частота нежелательных явлений в группе энзалутамида сопоставимы с плацебо. Частота НЯ 3–4-й степени практически не отличалась от плацебо (31 и 23% соответственно). Несколько выше в группе энзалутамида была частота артериальной гипертензии, утомляемости и астении. Частота отмены терапии из-за НЯ составила 9% в группе энзалутамида и 6% в группе плацебо. Таким образом, энзалутамид характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Продолжение на стр. 13

Начало на стр. 12

Но не всем пациентам с нмКРРПЖ показана интенсификация лекарственной терапии путем назначения антиандрогенов второго поколения, а только пациентам группы высокого риска прогрессирования. Ключевым параметром, регламентирующим лечебную тактику, является время удвоения ПСА (ВУПСА). Мужчины с нмКРРПЖ из группы высокого риска (ВУПСА <10 мес.) имеют достоверно больший риск развития метастазов и опухоль-специфичной смертности. Медиана выживаемости до появления метастазов пациентов с высоким риском отличается вдвое по сравнению с пациентами с низким риском прогрессирования и составляет всего 15,2 месяца против 30,5 месяца (p<0,0001). Таким образом, пациентам группы высокого риска прогрессирования необходимо более раннее назначение терапии до развития отдаленных метастазов, что отражено в современных стандартах лечения этой категории больных. Больным КРРПЖ М0 и ВУПСА <10 мес. показано назначение энзалутамида 160 мг/сут, апалутамида 240 мг/сут или даролутамида 1200 мг/сут перорально в комбинации с АДТ.

В заключение проф. Алексеев Б.Я. отметил, что при развитии нмКРРПЖ высокого риска (ВУ ПСА ≤ 10 мес.) больные быстро прогрессируют до мКРРПЖ. Лечение антиандрогенами второго поколения больных нмКРРПЖ высокого риска достоверно улучшает выживаемость без метастазов и общую выживаемость, время до ПСА-прогрессии и резистентности, а также время до начала химиотерапии. Снижение риска появления метастазов в случае применения энзалутамида составляет 71%, апалутамида – 72%, даролутамида – 59%. Своевременное лечение больных нмКРРПЖ является возможностью отдалить возникновение летальной стадии РПЖ при сохранении качества жизни пациентов.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КРРПЖ – КАК ВЫБРАТЬ ОПТИМАЛЬНУЮ СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ?

Волкова М.И., ГБУЗ «ГКОБ №1» ДЗ Москвы, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

В своем докладе проф. Волкова М.И. подчеркнула, что для лечения КРРПЖ необходимо использовать препараты, увеличивающие общую выживаемость и улучшающие качество жизни. При выборе терапии следует учитывать характер предшествующего лечения до развития кастрационной резистентности и длительность ответа на эту терапию, наличие/отсутствие симптомов заболевания, показатели анализов крови, распространенность заболевания и локализацию отдаленных метастазов, спектр сопутствующих заболеваний и постоянно принимаемые пациентом препараты, а также предпочтения пациента.

Первичный метастатический КРРПЖ служит показанием к назначению ХТ доцетакселом (в комбинации с преднизолоном) или лечению ингибиторами андрогенного сигнального пути (абиратерона ацетат+преднизолон или энзалутамид) или системной радионуклидной терапии радия хлоридом (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) на фоне продолжающейся АДТ.

В первой линии терапии мКРРПЖ показана терапия одним из препаратов (доцетаксел, энзалутамид, абиратерон ± олапариб) на фоне продолжающейся АДТ. Доцетаксел был первым препаратом, показавшим свою эффективность в исследованиях TAX 3271 и SWOG 9916. Для доцетаксела в первой линии терапии мКРРПЖ характерна средняя частота контролируемых нежелательных явлений, таких как нейтропения 3-4 ст., фебрильная нейтропения, сенсорная нейропатия и снижение фракции выброса левого желудочка. Доцетаксел особенно рекомендован в подгруппе больных с висцеральными метастазами, коротким периодом эффективности АДТ и выраженным болевым синдромом. Возможно повторное назначение доцетаксела (до 10 курсов) при отсутствии прогрессирования в течение 12 мес. после завершения терапии доцетакселом по поводу мГЧРПЖ.

В первой линии терапии мКРРПЖ ингибиторам андрогенного сигнального пути — абиратерону и энзалутамиду — следует отдавать предпочтение у пациентов без симптомов или с минимальными симптомами заболевания, имевших длительный ответ на предшествующую АДТ (>12 мес.). В исследовании III фазы COU-AA-302 абиратерон в сочетании с низкой дозой преднизолона увеличивал выживаемость без радиологической прогрессии по сравнению с плацебо и преднизолоном (медиана 16,5 мес. против 8,3 мес.; ОР 0,53, P<0.001) до назначения химиотерапии доцетакселом. Энзалутамид также доказал свою эффективность в исследовании III фазы PREVAIL на популяции больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию доцетакселом. Показатель годичной выживаемости без радиологической прогрессии составил 65% в группе энзалутамида и 14% в группе плацебо (P<0.001) [7]. В случае развития КРРПЖ у больных, получающих комбинацию АДТ+энзалутамид или АДТ+абиратерон по поводу мГЧРПЖ, замена одного ингибитора андрогенного сигнала на другой нецелесообразна.

В 2022 г. были представлены результаты исследования III фазы PROpel, изучавшего комбинацию абиратерона и олапариба по сравнению с абиратероном и плацебо на фоне АДТ в первой линии терапии мКРРПЖ. Пациенты включались в исследование независимо от статуса мутации генов гомологичной рекомбинации (HRRm). Медиана выживаемости без радиологической прогрессии была существенно выше в группе абиратерона и олапариба по сравнению с группой абиратерона и плацебо (24,8 против 16,6 мес.; ОР, 0.66; P<0.001). Профиль безопасности олапариба и абиратерона соответствовал индивидуальному профилю безопасности каждого препарата. Наиболее распространенными нежелательными явлениями в группе абиратерона и олапариба были анемия, усталость/астения и тошнота. Еще одну перспективу комбинированной терапии при мКРРПЖ открывает исследование III фазы EORTC-GUCG 1333/PEACE-3 по оценке эффективности энзалутамида в сочетании с 6 циклами радия-223 на фоне АДТ по сравнению с энзалутамидом и АДТ у пациентов без симптомов заболевания или с умеренно выраженными симптомами и костными метастазами. Добавление радия к терапии энзалутамидом увеличивает медиану безпрогрессивной выживаемости с 16 до 19 месяцев (ОР 0.69, p=0.0009) и также ассоциировано с достоверным увеличением общей выживаемости больных. Профиль токсичности был удовлетворительным, хотя пациенты получали остеопротекторную терапию для профилактики развития патологических переломов. Более высокая эффективность наряду с приемлемой токсичностью комбинации радия-223 и энзалутамида дает новые возможности в первой линии и более раннего назначения радионуклидной терапии [8].

Во второй линии терапии после доцетаксела показана АДТ и один из препаратов комбинации (кабазитаксел, энзалутамид, абиратерон) в зависимости от длительности предшествующей эффективной АДТ. Кабазитаксел 25 мг/м2 обеспечивал преимущество общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению с митоксантроном в рандомизированном исследовании III фазы у больных мКРРПЖ, прогрессирующих на терапии доцетакселом. Наиболее значимыми побочными явлениями терапии кабазитакселом 3 степени и выше были нейтропения, в том числе фебрильная, и диарея, что ограничивает применения данного вида терапии у пожилых и ослабленных пациентов. Ингибиторы андрогенного сигнала абиратерон и энзалутамид также доказали свою эффективность по увеличению общей выживаемости больных мКРРПЖ во второй линии терапии после доцетаксела в плацебо-контролируемых исследованиях COU-AA-301 и AFFIRM соответственно. Описание потенциального кандидата для назначения химиотерапии кабазитакселом или ингибитора андрогенного сигнала во второй линии мКРРПЖ, рефрактерного к доцетакселу, представлено в таблице ниже:

Во второй и последующих линиях терапии после ингибитора андрогенного сигнала показана АДТ в комбинации с одним из препаратов (кабазитаксел, олапариб, Ra-223) в зависимости от локализации метастазов и мутационного статуса HRR. Эффективность кабазитаксела по сравнению с ингибиторами андрогенного сигнала (абиратероном или энзалутамидом) после прогрессирования в течение ≤ 12 месяцев во время терапии альтернативным ингибитором андрогенного сигнала во второй и последующих линиях мКРРПЖ (до или после доцетаксела) оценивалась в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании CARD. Первичная точка – выживаемость без радиологического прогрессирования. По результатам исследования доказано преимущество кабазитаксела перед альтернативным ИАС: медиана беспрогрессивной выживаемости составила 8,0 мес. в группе кабазитаксела и 3,7 мес. в группе ингибитора андрогенного сигнала.

Во второй и последующих линиях терапии мКРРПЖ у пациентов с метастазами в кости, но без висцеральных метастазов, привлекательной лечебной опцией является альфа-эммитер радий-223, доказавший свою эффективность в исследовании III фазы ALSYMPCA по сравнению с плацебо. Проводилось до 6 курсов терапии радием-223 50 кБк/кг 1 раз в 4 недели. Медиана общей выживаемости при терапии радием составила 14,9 мес. и 11,3 мес. в группе плацебо (ОР 0,70; P<0.001). Проведение радионуклидной терапии радием-223 было ассоциировано с низкой частотой явлений миелосупрессии и небольшим количеством побочных эффектов.

Первая линия терапия мКРРПЖ

Кандидат для назначения ингибитора андрогенного сигнала:	Кандидат для назначения химиотерапии:
• Предшествующая эффективная ГТ >12-18 месяцев • ECOG PS 0 (1 – энзалутамид) • Метастазы в кости (висцеральные метастазы – энзалутамид) • Может иметь болевой синдром • Сопутствующие заболевания • Без сердечно-сосудистой недостаточности в стадии суб- и декомпенсации, минералкортицизма, язвенной болезни и сахарного диабета (для абиратерона)	• Предшествующая неэффективная ГТ/короткий период эффективной ГТ • Метастазы в кости и висцеральные метастазы • Выраженный болевой синдром • Способен перенести ХТ доцетакселом • Удовлетворительная костномозговая функция • Отсутствие тяжелой левожелудочковой недостаточности

Вторая линия терапии мКРРПЖ

Кандидат для назначения ингибитора андрогенного сигнала:	Кандидат для назначения химиотерапии:
• Предшествующая эффективная ГТ >12-18 месяцев • После 1 и более линий химиотерапии • ECOG 0 • Костные и висцеральные метастазы • Может иметь болевой синдром • Сопутствующие заболевания • Без сердечно-сосудистой недостаточности в стадии суб- и декомпенсации, минералкортицизма, язвенной болезни и сахарного диабета (для абиратерона)	• Предшествующая неэффективная ГТ/короткий период эффективной ГТ • После 1 линии ХТ • ECOG 0 • Костные и висцеральные метастазы • Может иметь болевой синдром • Сохранная костномозговая функция

Новой лечебной опцией в арсенале лечения мКРРПЖ во второй и последующих линиях терапии у пациентов, прогрессирующих на фоне ингибиторов андрогенного сигнала и имеющих мутации генов HRR, является PARP-ингибитор олапариб. В исследовании PROfound пациенты получали олапариб или энзалутамид/абиратерон по выбору врача (группа контроля). Выживаемость без радиологического прогрессирования была значительно выше при терапии олапарибом по сравнению с группой контроля (медиана 7,4 мес. против 3,6 мес., ОР 0,34, P<0.001). Анемия и тошнота были основными нежелательными явлениями в группе олапариба.

Еще одним новым и перспективным видом терапии больных мКРРПЖ, получавших химиотерапию доцетакселом и ингибиторы андрогенного сигнала, является бета-эмиттер 177-Lu-PSMA. Терапия лютецием проводилось с интервалом 6 нед. до 4-6 циклов. Радиолиганд на основе лютеция-177 достоверно увеличивал общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у пациентов, имевших ПСМА-позитивный мКРРПЖ. Частота нежелательных явлений ≥3 степени была выше в группе лютеция, качество жизни пациентов значимо не менялось. Наличие висцеральных и лимфогенных метастазов не является ограничением для назначения лютеция по сравнению с радием-223. Конкурентное назначение ингибитора андрогенного сигнала и 177-Lu ассоциировано с наиболее глубоким преимуществом в общей выживаемости (снижение риска смерти на 45%).

Таким образом, энзалутамид изучен в 7 крупных рандомизированных клинических исследованиях и может применяться на всех этапах прогрессирования распространенного рака предстательной железы. Профиль эффективности и безопасности энзалутамида был изучен при участии более чем 7500 пациентов в ходе 7 исследований III фазы. Более 1 000 000 пациентов во всем мире получали терапию энзалутамидом. В перспективе ожидается применение энзалутамида после локальных видов лечения при биохимическом рецидиве высокого риска. При назначении терапии необходимо принимать во внимание риск «пересечения» спектра ожидаемых явлений токсичности и профиля сопутствующих заболеваний.

Литература:

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2023 году ФГБУ «МНИОИ им ПА Герцена» Минздрава России. Москва, 2024*
2. *Armstrong AJ et al, J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616-1622*
3. *Szmulewitz RZ et al. 2022 ASCO Annual Meeting. 5069*
4. *Hussain M et al. N Engl J Med 2018;378:2465–2474*
5. *Sternberg CN et al. N Engl J Med. 2020;382:2197–2206*
6. *Hussain M et al, J Urol. 2023 Mar;209(3):532-539*
7. *Beer TM et al. Eur Urol 2017;71:151–4.*
8. *Gillessen, S. et al. Annals of Oncology, Volume 35, S1254*

Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Астеллас Фарма Продакшен»

MAT-RU-XTD-12-2024---000580