НОВОСТИ ОНКОЛОГИИ С.2-4
НОВОСТИ ASCO С.5-16
НОВОСТИ ESTRO (часть 1) С.16-18
ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ С.19

ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO
Выпуск №06 • 2026

ИЮНЬ 2026



Эгон Шиле. Цветочное поле. 1910 г. Мел, пастель, гуашь. Частная коллекция.

Дорогие коллеги, дорогие друзья!

Мы снова вступили в Лето, в Июнь – самый любимый период, сезон тепла, многоцветия, ягод, отдыха и солнца, когда каждый медик нашего многоликого сообщества празднует свой День. Нас никогда не было много – но нас немало. Мы – разные, контрастные, принадлежащие различным сообществам и специальностям, но работающие в тесной кооперации друг с другом, осознавая, что без этого единения контрастов нам не обойтись.

Взгляните на эти сочные краски «Цветочного поля» молодого австрийца Эгона Шиле. Его техника работает на контрастах, которые академическая школа считала несовместимыми. Мел даёт шероховатую, дышащую основу. Пастель ложится мягко, но её слой легко стирается, что создаёт ощущение незавершённости, постоянной вибрации. Гуашь добавляет плотность и локальную глубину цвета, а золотая краска — не для роскоши, не для отсылки к византийским иконам или плоскостям Климта, учителя Шиле. Здесь золото функционирует как источник внутреннего свечения. Оно не отражает внешний свет, а излучает его из толщи бумаги. Так и каждый из нас, избравших путь врачевания, несет некий внутренний свет и привносит особый оттенок в общую палитру. Так пусть ее многоцветие и многоструктурность всегда служат на благо наших пациентов!

Июньский номер газеты содержит новости двух крупных конгрессов, прошедших недавно – ESTRO 2026 и ASCO 2026. Вместить все то новое и интересное, что ежегодно представляется на масштабных онкологических мероприятиях, в одном печатном номере невозможно. Данные конгрессов будут появляться в последующих публикациях, и мы будем следить за ними пристально. Динамичное развитие нашей медицинской отрасли не позволяет нам расслабляться, даже несмотря на то, что большинство инноваций нам, увы, сейчас не доступны. Однако неравнодушие вкупе с желанием сделать больше, чем возможно, всегда было присуще онкологам. Пусть они станут внутренним маяком каждого из нас, помогут нам в пути и придадут веры в себя и свои знания.

С Днем Медика, дорогие коллеги!
И солнечного лета каждому из вас!

Ваша команда RUSSCO

***

Врачи картину смотрят о врачах — не то.
Прочел солдат поэму о войне — сказка.
А физики на физиков глядят — враки…
О, малый стих иль эпопея века, в них люди,
вобщем, узнают себя,
но говорят — так в жизни не бывает.
Бывает, — уберите зеркала.
Правдоподобен снимок, холст правдив.
Пусть время в документе достоверно,
в искусстве достовернее оно…
Но только уберите зеркала —
мы все самих себя немножко лучше.

Валентин Катарсин. 1971 г.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТЕСТОВОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У ОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ HR+/HER2- РМЖ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ



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

Ранний рак молочной железы (РМЖ) с положительным статусом рецепторов гормонов и отрицательным статусом рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HR+/HER2-) отличается высокой гетерогенностью, что затрудняет персонализированный подход в выборе адъювантной системной терапии. Существенным прогрессом в прогностификации течения заболевания является определение риска прогрессирования (recurrence score – RS) на основании генного теста Oncotype DX. Было показано, что больные в постменопаузе T1-3N0-1 с RS менее 26 не выигрывают от назначения адъювантной химиотерапии и для них достаточным является проведение адъювантной гормональной терапии только. Для больных в пременопаузе выигрыш от адъювантной химиотерапии появляется при величине RS более 11, что свидетельствует о биологических различиях люминального рака у молодых и пожилых пациенток. Одновременно было показано, что Ki-67 можно использовать для определения чувствительности к планируемой адъювантной гормонотерапии. При назначении на короткий срок (не более 4 недель) предоперационно тамоксифен или ингибиторы ароматазы и уточнении Ki-67 до и после такого вводного курса было определено, что постменопаузальные больные, у которых произошло снижение Ki-67 до 10% и менее, имеют низкий риск прогрессирования после адъювантной гормональной терапии и не нуждаются в адъювантной химиотерапии. Исследователи немецкой кооперированной группы решили объединить эти два эффективных метода прогноза для более точной селекции больных для выбора системной терапии при проведении исследований ADAPT. Одновременно они пытались понять, можно ли использовать методику тестовой гормонотерапии (ТГ) для пациенток в молодом возрасте, и какая ТГ в наибольшей степени позволяет оценить гормоночувствительность опухоли. Для российских онкологов, которые используют методику определения динамики Ki-67 на фоне ГТ у больных в постменопаузе, последние две задачи представляют большой практический интерес.

В качестве ТГ использовали назначение тамоксифена или ингибиторов ароматазы (ИА) в стандартных дозах в течение 3-4 недель у постменопаузальных больных. У больных в пременопаузе назначали 3-4-недельный прием тамоксифена, тамоксифена и овариальную супрессию (ОС) с помощью стандартной дозы LHRH аналога в первый день или ИА + ОС. Оценивали эффект ТГ по динамике Ki-67 до и после ТГ. При снижении Ki-67 ≤10% считали, что опухоль ответила на ТГ. В анализ были включены 7914 пациентов с известным статусом ответа на ТГ (исследования ADAPT-HR+/HER2-/ADAPTcycle: 3675 и 4239 больных), из них 2586 пациентов были в возрасте ≤50 лет и находились в пременопаузе, 5328 пациентов были старше 50 лет или находились в постменопаузе. Приблизительно у одной трети пациентов были диагностированы метастазы в лимфатических узлах, у 2008 пациенток по данным геномного теста OncotypeDx определялся высокий риск развития рецидива (RS>25). Всего эндокринный ответ (ЭО) на ТГ зафиксировали у 65% больных. На рисунке 1 представлена частота достижения ЭО (Ki-67≤10%) на ТГ. ЭО чаще наблюдали у постменопаузальных больных, особенно при использовании ингибиторов ароматазы. У пременопаузальных больных тамоксифен был способен индуцировать ЭО не более чем у 40% больных, добавление к тамоксифену ОС или переход на комбинацию ИА и ОС супрессии существенно увеличивал частоту ответа. Комбинация ИА + ОС у пременопаузальных больных по частоте эндокринного ответа сравнялась с таковой у постменопаузальных больных при использовании ингибиторов ароматазы только. Отмечено, что с увеличением показателя геномного теста RS >25 частота эндокринного ответа снижается.

Таблица 1.Пятилетняя выживаемость без отдаленных метастазов (DDFS) у больных в исследовании ADAPT-HR+/HER2- в зависимости от возраста и эндокринного ответа (ЭО).

Эндокринный ответ	Число больных	5-летняя DDFS
Все больные:		
ЭО+	2339	93,5%
ЭО-	1301	88,1%
Моложе 40 лет:		
ЭО+	74	93,0%
ЭО-	168	80,0%
Возраст 41-50 лет:		
ЭО+	428	97,6%
ЭО-	573	90,7%
Старше 50 лет:		
ЭО+	1837	92,6%
ЭО-	560	87,7%

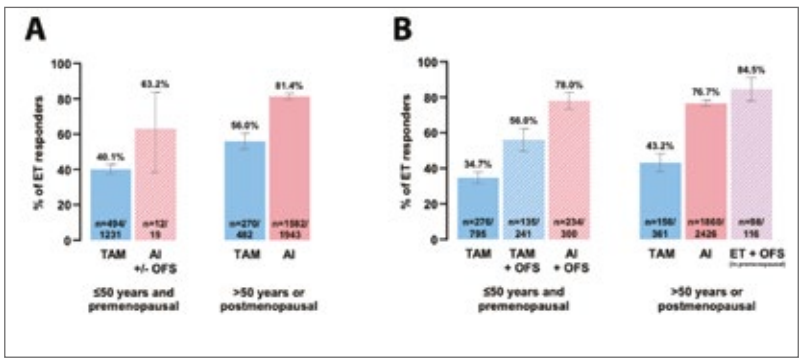


Рисунок 1. Частота эндокринного ответа на тестовую гормонотерапию в зависимости от возраста и менопаузального статуса в исследованиях ADAPT-HR+ (A) и HER2-/ADAPTcycle (B).

Известно, что ЭО для постменопаузальных больных является фактором хорошего прогноза и предиктивным фактором ответа на адъювантную гормональную терапию. Но не было известно, в какой степени ЭО у пременопаузальных больных может определять прогноз и предсказывать хорошие результаты адъювантной гормонотерапии. Результаты исследования ADAPT-HR+/HER2- отвечают на этот вопрос и свидетельствуют, что ЭО на ТГ демонстрирует свое прогностическое и предиктивное значения у пременопаузальных больных по результатам 5-летнего наблюдения (табл.1).

Таким образом, проведение ТГ на предоперационном этапе будет полезно всем больным люминальным раком молочной железы, независимо от возраста. Для больных в постменопаузе следует использовать ИА, для больных в пременопаузе комбинацию ИА + ОС. Авторы обнаружили связь между продолжительностью ВГ и ответом на нее. Они рекомендуют проведение ВГ в течение 22-25 дней. Достижение ЭО будет важным прогностическим и предиктивным фактором высокой эффективности адъювантной гормональной терапии и наряду с другими факторами прогноза поможет в выборе эффективной адъювантной системной терапии. Интеграция ответа на ТГ, легкодоступного и недорогого параметра, в рутинное принятие решений при раке молочной железы HR+/HER2- T1-3N0-1 увеличит число пациентов, которые могут безопасно избежать химиотерапии, особенно у молодых женщин, для которых добавление ОС значительно увеличивает вероятность ЭО.

***Источник**: Gluz O, Nitz U, Christgen M, et al. Clinical and molecular biomarkers for prediction of endocrine response after short preoperative endocrine therapy in the WSG ADAPT-HR+/HER2- and ADAPTcycle trials (N=7914). Annals of Oncology. Published online: April 26, 2026.*

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GLP-1 УЛУЧШАЮТ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Агонисты рецептора глюкагонподобного пептида 1 (GLP-1 RA) кардинально изменили подходы к лечению ожирения и диабета. В ходе клинических исследований у больных диабетом и ожирением обнаружилось их позитивное влияние на течение других сопутствующих заболеваний, включая снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта, инсульта, острой сердечной смерти), диабетической нефропатии и почечной недостаточности, обструктивного апное сна и стеатогепатита. Одновременно проводятся исследования для оценки влияния ингибиторов GLP-1 на профилактику и течение болезни Альцгеймера, наркотической и алкогольной зависимости, остеоартрита. Однако в последние годы исследователи все чаще обсуждают их возможную роль в онкологии. Новое исследование, опубликованное в JAMA Network Open, показало потенциальную связь между приемом GLP-1-агонистов и улучшением выживаемости больных раком молочной железы [1].

Исследование Tatum et al. включило 841 831 пациентку, которым был поставлен диагноз рака молочной железы в период с 2008 по 2023 год. Используя данные медицинских карт и административной документации, а также методы подбора по сопоставимым факторам прогноза, исследователи выделили 3 группы сравнения. В первую включены больные РМЖ с наличием ожирения (индекс BMI >30), из которых 1610 больных получали GLP-1 RA и 1610 – нет. Во вторую группу вошли больные РМЖ с наличием сахарного диабета, из которых 2383 пациента принимали GLP-1 RA, и 2383 сопоставимых пациента, которые получали инсулин или метформин. В третью группу включены больные РМЖ с наличием диабета, из которых 4052 пациента принимали GLP-1 RA и 4052 сопоставленных пациента, получивших ингибиторы натрий-глюкозного транспорта 2 (SGLT2). Исследователи оценили и представили данные об общей смертности и выживаемости без рецидивов как через 5, так и через 10 лет. В анализируемые когорты вошли больные с I-III стадиями РМЖ, постменопаузальные (79%), получившие адъювантную химиоэндокринотерапию (18,2%) или эндокринотерапию (82,8%).

Результаты 10-летней безрецидивной и общей выживаемости представлены в таблице 1 и свидетельствуют, что у пациенток с ожирением прием GLP-1-RA ассоциировался со значительным снижением риска прогрессирования и смерти по сравнению с пациентками, не получавшими эти препараты. Еще больший выигрыш от приема GLP-1 RA отмечен в группе больных с диабетом, принимав-

Продолжение на следующей стр.

Начало на предыдущей стр.

ших инсулин или метформин. Интересно, что в группе сравнения с группой, принимавшей ингибиторы SGLT2, статистически значимых различий в общей смертности или частоте рецидивов не наблюдалось. Хотя разница в абсолютных цифрах безрецидивной и общей выживаемости была невелика, наблюдалось очень большое относительное снижение риска прогрессирования и смерти при применении GLP-1 RA в когорте с ожирением и диабетом в случае приема инсулина и/или метформина. Результаты этой работы дали авторам основание говорить о необходимости проведения рандомизированных проспективных исследований.

Ожирение является известным фактором риска развития 13 различных типов рака, включая рак пищевода, молочной железы, эндометрия и колоректальный рак. Ожирение связано с худшими исходами при нескольких видах рака, включая рак молочной железы. Диабет как 1-го, так и 2-го типа также сочетаются с раком, хотя причинно-следственная связь менее определенна, отчасти из-за совпадения факторов риска. К сенсационным результатам в этом исследовании стоит относиться с осторожностью. Нет информации о фактической продолжительности применения GLP-1 RA или о том, какой именно препарат был назначен. В исследовании не зафиксировано, снижали ли пользователи GLP-1 RA вес и на сколько, а также какая-либо информация о достигнутом контроле диабета. Значительно меньшее преимущество, связанное с применением GLP-1 RA, по сравнению с применением ингибиторов SGLT2 вызывает вопросы и не имеет сегодня объяснений. В исследовании оценивалась смертность от всех причин, и было бы важно определить эти причины. Это исследование не выяснило, обусловлен ли выигрыш в безрецидивной и общей выживаемости от применения GLP1 RA у больных раком молочной железы снижением веса и метаболическим контролем у людей с диабетом, или же польза для лечения рака вызвана другими гормональными или метаболическими эффектами.

Наличие потенциальных механизмов противоопухолевого эффекта GLP-1 RA, включая уменьшение хронического системного воспаления, снижение уровня инсулина и массы тела за счет жировой ткани, прямого ингибирующего воздействия на опухолевые клетки, наряду с результатами проведенного нерандомизированного ретроспективного когортного исследования заставляют поддержать вывод авторов о целесообразности проведения проспективного рандомизированного исследования. Низкая токсичность и доступность препаратов GLP-1 RA делают их перспективными кандидатами для профилактики и лечения злокачественных опухолей, для которых ожирение, диабет и метаболический синдром являются факторами риска.

Таблица 1. *Безрецидивная и общая выживаемость в когортах больных раком молочной железы в зависимости от приема GLP-1 RA [1].*

Выживаемость (10-летняя)	GLP-1 RA+	GLP-1 RA-	Снижение риска
РМЖ + ожирение (BMI >30)			
Безрецидивная выживаемость	90,6%	87,7%	HR=0,44 P<0,001
Общая выживаемость	97,4%	96,0%	HR=0,35 P<0,001
РМЖ + диабет (инсулин, метформин)			
Безрецидивная выживаемость	97,4%	93,4%	HR=0,33 P<0,001
Общая выживаемость	96,9%	76,4%	HR=0,09 P<0,001
РМЖ + диабет (ингибиторы SGLT2)			
Безрецидивная выживаемость	90,9%	89,9%	HR=0,91 P=0,46
Общая выживаемость	75,5%	73,4%	HR=0,97 P=0,72

Источник: *Tatum K, Dahman D, Stevenson A, et al. Survival and recurrence with GLP-1 receptor agonists in breast cancer. JAMA Netw Open. Published online: May 11, 2026.*

ПЛАЗМЕННЫЕ ПРОТЕИНЫ ПРЕДСКАЗЫВАЮТ ВОЗНИКНОВЕНИЕ РАКА ЛЕГКОГО

Рак легкого остается одной из главных причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, большинство случаев выявляется на поздних стадиях, когда терапевтические возможности уже ограничены. В этой связи особую значимость приобретают исследования, направленные не только на раннее обнаружение опухоли, но и на выявление процессов, предшествующих ее возникновению. Именно такую задачу решает работа Pandya и соавторов, опубликованная в журнале Cell в 2026 году.

Центральная идея исследования заключается в том, что опухолевая трансформация нормальных клеток развивается не внезапно, а является результатом длительного взаимодействия генетических мутаций, воспалительных процессов в организме и микроокружении и неблагоприятных факторов внешней среды. Авторы стремились обнаружить молекулярные маркеры, которые появляются еще до формирования клинически заметной опухоли и могут служить индикаторами повышенного риска заболевания. Для этого они использовали методы машинного обучения и анализ наличия почти трех тысяч плазменных белков в образцах крови из массива данных UK Biobank, собранных на исходном этапе, сопоставляя с последующим наблюдением и частотой развития рака легкого (медиана 5,6 лет от забора крови до постановки диагноза рака легкого, диапазон 0,16-11,00 лет).

Главным результатом работы стало создание математической модели на основании определения концентрации 14 плазменных протеинов, которые были связаны с будущей заболеваемостью рака легкого, и 4 клинических переменных (возраст, курение, количество выкуренных пачек в год, наличие ХОБЛ). Эта сигнатура включает белки, связанные с воспалением и иммунной регуляцией (CXCL17, TNFSD13B, PLAUR, CDCP1, GDF15, PIGR), ремоделированием тканей (MMP12), секреторной активностью эпителия (WFDC2, CEACAM5 или РЭА, ALPP, PRSS8) и функцией альвеолярных клеток легких (SFTPA1, SFTPD). Особенно важно, что модель, основанная на этих белках и клинических характеристиках пациента, продемонстрировала более высокую точность прогнозирования по сравнению с существующими скрининговыми алгоритмами, демонстрируя чувствительность 0,776. Было обнаружено, что сигнатура из 14 белков была выше при респираторных заболеваниях, таких как идиопатический фиброз легких и ХОБЛ, что может снижать специфичность модели.

Авторы показывают, что обнаруженная белковая сигнатура отражает не наличие самой опухоли, а состояние «опухолепромотирующей среды» в легких. Анализ тканей и данных одноклеточного секвенирования выявил, что источником многих белков являются альвеолярные клетки второго типа, макрофаги и другие клетки микроокружения легкого. Таким образом, кровь начинает отражать патологические процессы еще до появления злокачественного новообразования. Независимо от того, из какого типа эпителиальных клеток начинается опухолевый процесс, клетки проходят через промежуточное переходное состояние, обозначенное как KAC (keratin 8+/claudin 4+ alveolar transitional state). Авторы предполагают, что именно формирование такой клеточной популяции отражается в плазменной сигнатуре и становится связующим звеном между воспалением, повреждением тканей и развитием рака.

Особое внимание в работе уделено роли загрязнения воздуха. Исследователи ранее показали связь между воздействием мелкодисперсных частиц и активацией воспалительного сигнального пути через интерлейкин-1β (IL-1β). В этой статье они демонстрируют, что воздействие загрязненного воздуха усиливает экспрессию компонентов 14-белковой сигнатуры как в эпителиальных клетках легких, так и в макрофагах. Более того, аналогичные изменения возникают при наличии клеток с мутацией гена EGFR – одного из ключевых драйверов аденокарциномы легкого.

Наиболее значимые клинические последствия работы связаны с возможностью профилактического вмешательства. Исследование опирается на результаты крупного клинического испытания CANTOS (4651 участник), где ингибирование IL-1β препаратом канакинумаб снижало частоту возникновения рака легкого. Однако широкое применение такого подхода ограничивалось необходимостью лечить большое число людей для предотвращения одного случая заболевания. Авторы показали, что высокая чувствительность обнаруженной белковой сигнатуры позволяет выделить группу пациентов, которые получают наибольшую пользу от анти-IL-1β терапии. У лиц с более высоким исходным уровнем сигнатуры наблюдалась более высокая частота возникновения рака легкого (62 случая/2326 человек; 2,67%), чем у лиц с более низким исходным уровнем сигнатуры (17/2325, 0,73%). Канакинумаб снизил кумулятивную заболеваемость раком легкого, уменьшив его частоту в группе с высоким исходным уровнем сигнатуры до 2,06% в сравнении с 3,88% в группе плацебо (HR=0,52, p=0,013), не оказав существенного влияния в группе с низким уровнем сигнатуры (0,72% против 0,78%, HR=0,91). Селекция по исходному уровню сигнатуры снизила число пациентов, которым необходимо профилактическое лечение для предотвращения одного дополнительного случая рака легкого, с 1516 в группе с низким уровнем сигнатуры до 55 в группе с высоким уровнем сигнатуры. Следовательно, молекулярный тест может стать инструментом отбора кандидатов для профилактического лечения и сделать подобные программы более эффективными и экономически оправданными.

Несмотря на впечатляющие результаты, исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, большинство данных носит наблюдательный характер, поэтому причинно-следственные связи требуют дальнейшего подтверждения. Во-вторых, хотя модель была валидирована в нескольких международных когортах, ее практическую применимость в различных популяциях еще предстоит оценить. Кроме того, некоторые белки сигнатуры повышаются не только при раке легкого, но и при хронических заболеваниях дыхательной системы, таких как ХОБЛ и идиопатический фиброз легких, что может снижать специфичность метода.

В целом работа Pandya и коллег представляет собой важный шаг в развитии концепции молекулярной профилактики рака. Авторы предлагают новый взгляд на онкологическое заболевание как на длительный процесс формирования благоприятной и необходимой среды для инициации опухолевой трансформации нормальных клеток эпителия, признаки которого можно обнаружить задолго до появления самой опухоли. Предложенная математическая модель, основанная на определении содержания в плазме 14 протеинов, не только улучшает прогнозирование риска возникновения рака легкого, но и открывает перспективы персонализированной профилактики на основе биомаркеров. Исследование демонстрирует, что будущее онкологии может быть связано не столько с лечением уже возникшего рака, сколько с вмешательством в процессы, предшествующие его развитию.

Источник: *Pandya T, et al. Plasma signals of lung tumor promotion for molecular cancer prevention. Cell. Published online: June 4, 2026. https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.05.005 (статья в открытом доступе).*

ГЦР: КОМБИНАЦИЯ ТАХЭ + КАМРЕЛИЗУМАБ + РИВОЦЕРАНИБ (CHANCE2005/CARES-005)

Попытки комбинировать лекарственное лечение с локальным интервенционным в терапии местнораспространенной гепатоцеллюлярной карциномы оставляют желать лучшего. Проведенные ранее исследования EMERALD (дурвалумаб + бевацизумаб), LEAP-012 (пембролизумаб + ленватиниб), TALENTACE (атезолизумаб + бевацизумаб) в лучшем случае показывали увеличение времени до прогрессирования и частоты объективных ответов. Влияние комбинированных подходов на общую выживаемость остается недоказанным.

В начале 2026 года было представлено многоцентровое открытое рандомизированное исследование II фазы из Китая CARES-005, посвященное эффективности комбинации ТАХЭ с камрелизумабом (anti-PD-1 моноклональное антитело) и рivоцераниб (пероральный anti-VEGFR2 тирозинкиназный ингибитор).

Дизайн и популяция

Критерии включения в исследование: морфологически, цитологически или инструментально подтвержденный нерезектабельный ГЦР стадии Ib-IIIa по CNLC (китайская система стадирования ГЦР – по аналогии с более привычной нам BCLC A-C без внепеченочного распространения); удовлетворительная функция печени (Чайлд-Пью класс А) и общий статус (ECOG 0-1). Допускалось включение в исследование пациентов, которым ранее было проведено любое локальное лечение (хирургия, радиотерапия, аблация и до двух сеансов ТАХЭ) и даже лекарственная терапия TKI, завершенная как минимум за 14 дней до включения в протокол.

Исследуемая группа (ТАХЭ + К + Р) в количестве 100 человек через 2 недели после первого сеанса ТАХЭ начинала терапию камрелизумабом 200 мг 1 раз в 21 день и рivоцераниб 250 мг 1 раз в сутки ежедневно до прогрессирования или непереносимой токсичности. В контрольной группе проводились только сеансы ТАХЭ. Допускалось использование более одной процедуры эмболизации в обеих группах при наличии показаний.

Оценка ответа проводилась согласно критериям RECICL v.5 (аналог RECIST для опухолей печени) и mRECIST.

Результаты

Первичная конечная точка исследования достигнута: медиана ВБП в исследуемой группе составила 10,8 мес. против 3,2 мес. в контрольной (HR 0,34; 95% ДИ 0,24-0,50; p<0,001).

Частота объективного ответа также была достоверно выше в когорте ТАХЭ + К + Р: 65% (95% ДИ 55-74) против 29% (95% ДИ 20-39) в группе только ТАХЭ.

Общая выживаемость не отличалась между группами: 24,0 мес. (ТАХЭ + К + Р) и 21,5 мес. (только ТАХЭ) – HR 0,87 (95% ДИ 0,57-1,32).

Профиль токсичности соответствовал ранее полученным данным: в группе комбинированной терапии чаще регистрировались элевации АЛТ/АСТ, артериальная гипертензия и тромбоцитопения, управлявшиеся редукциями дозы рivоцераниба.

Важные особенности исследования

В первую очередь стоит отметить существенное количество пациентов (по 40% в обеих группах), имевших стадию BCLC-C (макрососудистая инвазия), что, во-первых, выше, чем в аналогичных исследованиях EMERALD и LEAP-012, во-вторых, которые не рассматриваются по западным рекомендациям как кандидаты для локального лечения. Однако в локальных гайдлайнах Китая ТАХЭ используется, несмотря на опухолевый тромбоз воротной вены Vp3-4. Иначе говоря, в данном исследовании предполагалось изучение более неблагоприятной по прогнозу когорты пациентов, что могло повлиять на итоговые результаты работы.

Во-вторых, количество курсов ТАХЭ не было лимитировано, в отличие от других аналогичных исследований.

В-третьих, высокий процент кроссовера (большая часть пациентов контрольной группы получила при прогрессировании терапию камрелизумабом и рivоцераниbом) может объяснять отсутствие влияния комбинированного подхода на общую выживаемость.

Практические выводы

Исследование позитивное, первичная конечная точка достигнута, комбинированный подход побеждает. Однако до сих пор остается неясным, будут ли больные ГЦР жить дольше и лучше при использовании ТАХЭ конкурентно с лекарственным лечением. Возможно, дальнейшие исследования III фазы позволят выявить ту самую подгруппу пациентов, для которых данный подход будет оправдан. По имеющимся же данным использование подобной комбинации не может быть рекомендовано к рутинному применению.

Источник: *Zhu HD, Fan WJ, Zhao C, Wang S, Li YL, Jin ZC, Zhang ZW, Guo JH, Cheng HT, Zhang Q, Lu J, Zeng YY, Lv WF, Xu H, Shao HB, Xu WG, Zhao XY, Gu SZ, Lin HL, Zheng WH, Piao LZ, Song YS, Zhao JB, Wang YC, Hou ZG, Sun Y, Guan N, Huang M, Yang WZ, Ji JS, Teng GJ. Transarterial Chemoembolization Combined With Camrelizumab and Rivoceranib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (CHANCE2005/CARES-005): A Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2026 Apr 10; 44(11): 959-969. doi: 10.1200/JCO-25-01796. Epub 2026 Feb 24. PMID: 41734362; PMCID: PMC13075789.*

Материал подготовил
Н.М. Старостин

РЕГОРАФЕНИБ VS ХИМИОТЕРАПИЯ С АНТИ-EGFR В 3-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕВОСТОРОННЕГО МКРР С ДИКИМ ТИПОМ ГЕНОВ RAS И BRAF

Стандартом лечения пациентов с метастатическим левосторонним колоректальным раком с диким типом генов RAS и BRAF в первой линии является применение химиотерапии в комбинации с анти-EGFR моноклональными антителами. Во второй линии классический подход подразумевает смену режима химиотерапии и назначение совместно с ней анти-VEGFR препаратов. После прогрессирования на указанных препаратах многим пациентам в РФ назначался регорафениб, показавший преимущество по общей выживаемости в исследовании CORRECT в сравнении с плацебо. Однако довольно скромное преимущество тирозинкиназного ингибитора, высокая стоимость, частота нежелательных явлений и ограниченный выбор терапевтических опций приводят к оправданным попыткам повторного назначения примененных ранее препаратов.

Целью исследования было сравнить эффективность и токсичность терапии регорафенибом и повторного применения анти-EGFR МКА в комбинации с ХТ в 3-й линии лечения пациентов с мКРР левосторонней локализации с диким типом генов RAS и BRAF, получивших в 1-й линии лечения анти-EGFR МКА.

Дизайн и популяция

Было включено 132 пациента из пяти российских онкологических центров, соответствующих критериям:

- не менее трех линий лекарственной терапии мКРР в анамнезе;
- дикий тип генов RAS, BRAF, левосторонняя локализации первичной опухоли;
- 1-я линия терапии должна была включать комбинацию ХТ с анти-EGFR МКА;
- 3-я линия должна была включать или регорафениб, или анти-EGFR МКА.

На основании последнего критерия было сформировано две подгруппы:

1. получали регорафениб – 71 пациент;
2. получали комбинацию ХТ с анти-EGFR МКА – 61 пациент.

Группы в целом не отличались между собой, за исключением числа пациентов, которым выполняли хирургическое удаление метастазов, и числа пациентов, получавших анти-VEGFR МКА во 2-й линии лечения, что было учтено при статистическом анализе выполнением регрессионного анализа по Cox в отношении влияния характера 3-й линии лечения на ОВ и ВБП с коррекцией по данным признакам.

Результаты

Основным критерием эффективности явилась 6-месячная ОВ с момента старта 3-й линии, которая составила ***76% в группе реинтродукции и 55% в группе регорафениба.***

Медиана ОВ в группе реинтродукции составила 18 мес. (95% ДИ 11,9-24,0 мес.), в группе регорафениба – 10 мес. (95% ДИ 5,3-14,6 мес.; p=0,05 – по log-rank-тесту, p=0,013 – по критерию Бреслоу-Уилкоксона; p=0,024 – по критерию Тарона-Вэра).

ВБП была выше в группе реинтродукции ХТ с анти-EGFR МКА – 6 мес. (95% ДИ 5,3-6,6 мес.), чем в группе регорафениба – 3 мес. (ДИ 2,2-3,7 мес.; p=0,0001 – по log-rank-тесту; ОР 1,37, 95% ДИ 1,129-1,654; p=0,001).

Статистически значимых отличий в ВБП в группе регорафениба (ОР 0,57, 95% ДИ 0,206-1,602; p=0,29) и в группе реинтродукции (ОР 0,99, 95% ДИ 0,502-1,957; p=0,97) в зависимости от наличия анти-VEGFR во 2-й линии не выявлено. Также авторы не нашли различий в ОВ в исследуемых подгруппах в зависимости от указанного фактора.

Что касается токсичности – в исследовании не выявлено различий в частоте НЯ всех степеней между исследуемыми группами (p=0,19), а также между частотой развития НЯ 3-4-й степени (p=0,781).

Практические выводы

Исследование показало преимущество реинтродукции (или речелленджа) комбинации ХТ с анти-EGFR МКА в сравнении с регорафенибом в 3-й линии лечения метастатического левостороннего колоректального рака с диким типом генов RAS и BRAF. Конечно, оно не является исчерпывающим в контексте решения всех вопросов 3-й линии лечения (например, как приводят сами авторы, вопрос о том, какой режим предпочтителен для повторного назначения в 3-й линии – реинтродукции ХТ с анти-EGFR ТТ или ХТ и бевацизумаба либо реинтродукции только ХТ). Однако указанной в работе когорте пациентов можно с большей уверенностью рекомендовать реинтродукцию химиотерапии с цетуксимабом или панитумумабом.

Источник: *Кузьмина Е.С., Федянин М.Ю., Феоктистова П.С., Лядова М.А., Федоринов Д.С., Магамедова О.Р, Партс С.А., Полянский М.А., Фехтел Е.П., Покатаев И.А., Осипов М.А., Дацюк А.А., Беляк Н.П., Орлова Р.В., Мгарь Е.А., Кузьмин В.М., Глазкова Е.В., Антонова Т.Г., Галкин В.Н. Сравнение эффективности терапии регорафенибом и реинтродукции комбинации химиотерапии с анти-EGFR-препаратами в 3-й линии лечения метастатического колоректального рака с диким типом генов RAS и BRAF левосторонней локализации. Результаты многоцентрового исследования реальной клинической практики. Современная онкология. 2026; 28 (1): 37-45. DOI: 10.26442/18151434.2026.1.203557.*

Материал подготовил
Н.М. Старостин





АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GLP-1 УЛУЧШАЮТ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

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

Только что я анализировал работу Tatum et al., которая показала потенциальную связь между приемом агонистов рецептора GLP-1 (GLP-1 RA) и улучшением выживаемости больных операбельным раком молочной железы с наличием ожирения и/или диабета [1]. И вот новая работа, представленная в виде постерного доклада на очередном конгрессе ASCO 2026 [2]. В данном исследовании анализировалась частота развития метастатической болезни у больных I-III стадий после оперативного лечения. Исследователи использовали TriNetX, глобальную базу медицинских данных, содержащую более 145 миллионов записей о пациентах, для выявления больных раком I-III стадии, которые начали терапию агонистами рецепторов GLP-1 после постановки диагноза злокачественной опухоли и продолжали ее в течение лечения и последующего наблюдения. В когорту вошли 10225 пациентов, подобранных по принципу «один к одному» к лицам, получающим ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DDP-4 группа глиптинов) для лечения диабета 2 типа с наличием аденокарциномы молочной железы, аденокарциномы предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, почечноклеточного рака и аденокарциномы поджелудочной железы. Подбор сопоставимых пациентов проводился по демографическим данным, BMI, уровню глюкозы, курению, сопутствующим заболеваниям, онкологическому лечению и приему сопутствующих лекарственных препаратов. Первичной конечной точкой была частота прогрессирования заболевания за счет отдаленного метастазирования (IV стадия). Кроме того, была проведена оценка корреляции экспрессии GLP-1 с общей выживаемостью по данным базы данных Атласа генома рака человека (TCGA) при различных опухолях.

Применение GLP-1 RA в сравнении с группой DDP-4 продемонстрировало снижение метастатического прогрессирования у больных шестью из семи изученных злокачественных новообразований со статистически значимым снижением по четырем типам рака: немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак и гепатоцеллюлярная карцинома (табл.1). У пациентов, получавших GLP-1 RA, не наблюдалось значимого увеличения выраженности и частоты нежелательных явлений по сравнению с контрольной группой. Экспрессия гена GLP-1 была достоверным благоприятным прогностическим фактором, поскольку коррелировала с улучшением выживаемости у больных всех изученных нозологий (HR=0,67; p<0,001), особенно при раке молочной железы (HR=0,55; p=0,011).

Таблица 1. Влияние приема GLP1-1 RA на частоту развития метастатической болезни у больных различными злокачественными опухолями.

Злокачественная опухоль	Число больных	Частота развития метастатической болезни		Hazard Ratio	P-value
		DDP-4	GLP-1 RA		
НМРЛ	2157	10,0%	22,3%	0,50	<0,001
РМЖ	1187	10,2%	20,1%	0,57	<0,001
Колоректальный рак	784	13,4%	22,2%	0,69	0,003
Гепатоцеллюлярный рак	275	18,9%	28,4%	0,62	0,009
Простата	1010	8,2%	13,6%	0,79	0,09
Почечноклеточный рак	523	14,3%	18,9%	0,95	0,76
Поджелудочная железа	120	23,3%	30,8%	0,69	0,14

Исследование Tatum et al. и Orland имеют много общего. Это ретроспективные нерандомизированные когортные исследования с использованием псевдорандомизации, подбором сопоставимых больных по важнейшим характеристикам опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний. И в том, и в другом были получены достоверные результаты, свидетельствующие о позитивном влиянии GLP-1 RA на риск развития прогрессирования опухолевого процесса, и в исследовании Tatum et al. и на улучшение показателей общей выживаемости у больных раком молочной железы. Если улучшение общей выживаемости можно объяснить благоприятным влиянием GLP-1 RA на уменьшение системного воспаления, снижение опасных для жизни осложнений сахарного диабета и риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, то улучшение безрецидивной выживаемости и снижение частоты отдаленного метастазирования указывает на возможный прямой противоопухолевый эффект этой группы препаратов. Оба исследования с учетом ретроспективности не дают ответа о возможных причинах позитивного влияния GLP-1 RA на течение онкологического заболевания. В исследовании Orland по результатам анализа базы TCGA была показана корреляция экспрессии гена рецептора GLP-1 с увеличением общей выживаемостью больных различными злокачественными опухолями. Из опубликованного реферата непонятно, идет ли речь об экспрессии гена GLP-1 в опухолевых клетках или нормальных клетках, чаще всего в лимфоцитах. Но если речь идет о клетках опухоли, тогда это может свидетельствовать о прямом противоопухолевом эффекте активации рецептора GLP-1 агонистами. Оба исследования в качестве вывода говорят о необходимости проведения тщательно спланированных рандомизированных проспективных исследований для доказательства наличия противоопухолевого эффекта GLP-1 RA у больных различными опухолями и его механизма. Почему бы российским онкологом не «замахнуться на Вильяма нашего Шекспира»?

Источники:
1. Tatum K, Dahman D, Stevenson A, et al. Survival and recurrence with GLP-1 receptor agonists in breast cancer. JAMA Netw Open. Published online: May 11, 2026.
2. Orland MD. Can GLP-1 receptor agonists mitigate cancer progression? A propensity-matched analysis across seven solid tumors. J. Clin. Oncol. 2026; 44 (suppl 16), abstr 3143.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Титова Татьяна Александровна
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, Москва

Проблема терапии диссеминированного ГР+ HER2-негативного РМЖ с каждым годом все актуальнее, на ASCO 2026 в первый день этому была посвящена целая сессия. С одной стороны – широкий спектр новых препаратов, многообразие новых комбинаций, активное внедрение самых современных стратегий в реальную клиническую практику, а с другой – токсичность новых молекул, эндокринорезистентность и висцеральный криз, заставляющий начинать химиотерапию здесь и сейчас.

Химиотерапевты со всего мира ежедневно задумываются о том, что назначить пациенту с ГР+ HER2-негативным РМЖ в первой, второй и последующих линиях лечения.

На ASCO 2026 была представлена стратегия 1 линии терапии ГР+ HER2- дРМЖ (рис.1).

Для меня, как для химиотерапевта, самые сложные больные это:

пациенты, прогрессирующие во время адъювантной эндокринотерапии или в течение 12 мес. после ее завершения. Комбинация фулвестранта с iCDK4/6 является для них оптимальной стратегией терапии второй линии лечения. Для пациентов с клинически значимой мутацией в гене PIK3CA предпочтительной является стратегия фулвестрант + палбоциклиб + инаволисиб. Как врач, принимавшей участие в исследовании INAVO120, я искренне верю в эту комбинацию. В исследовании INAVO120 мВБП в группе фулвестрант + палбоциклиб – 7,3 мес. против 15,0 мес. в группе фулвестрант + палбоциклиб + инаволисиб (ОР=0,43) при мОВ 27,0 мес. и 34,0 мес. соответственно (ОР=0,43; p=0,02);

пациенты, прогрессирующие в первые 2 года адъювантной эндокринотерапии, особенно если ранее они получали iCDK4/6. Таким больным мы сейчас можем предложить либо стандартную химиотерапию, либо попытку таргетной терапии (при наличии клинически значимых мутаций в генах PIK3CA, AKT, PTEN, BRCA1/2), либо участие в клинических исследованиях (HER2-low).

Отдельно нужно сказать про HER2-low ГР+ метастатический РМЖ. Для меня применение трастузумаб

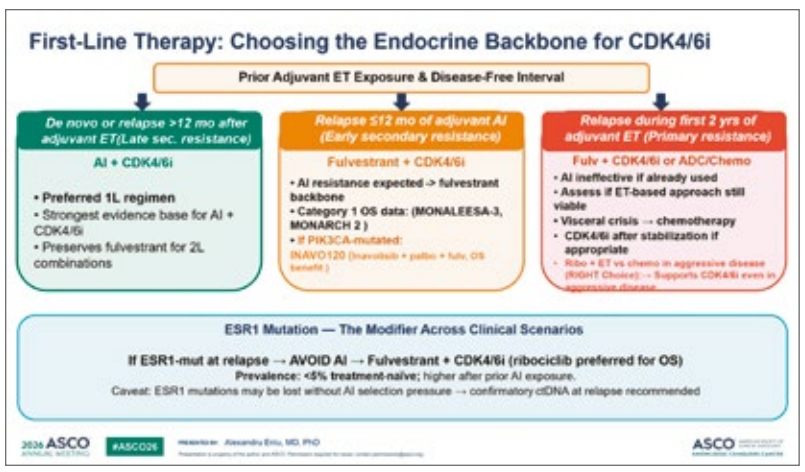


Рисунок 1. *Стратегия 1 линии терапии ГР+ HER2- диссеминированного РМЖ.*

дерукстекана (DESTINY-Breast04) у больных HER2-low ГР+ метастатическим РМЖ – это важная опция; препарат позволяет пациентам длительно получать эффективную терапию с приемлемым и управляемым спектром токсичности. В исследовании DESTINY-Breast04 70% пациентов ранее получали iCDK4/6 (повторюсь, для меня это самая сложная группа пациентов). В группе HER2-low ГР+ при назначении T-DXd мВБП достигла 10,1 мес. при мОВ 23,9 мес., а ЧОО составила 52,6%.

Продолжение на следующей стр.

Начало на предыдущей стр.

Другой препарат, который также активно изучается при ГР+ дРМЖ, – сацитузумаб говитекан (анти-TROP2 терапия). В исследование TROPiCS-02 включались пациенты, ранее получившие от 2 до 4 линий лечения, у 98% больных ранее была терапия iCDK4/6. В группе с сацитузумабом говитеканом мВБП достигла 5,5 мес., мОВ – 14,4 мес., а ЧОО составила 21%. Не такие впечатляющие результаты, как при T-DXd, однако все равно статистически лучше, чем при назначении стандартной химиотерапии.

Еще один препарат, показавший свою эффективность в поздних линиях терапии ГР+ дРМЖ, – это датопотомаб деруксеткан (анти-TROP2 терапия). Назначение Dato-DXd в сравнении со стандартной химиотерапии в исследовании TROPION-Breast01 привело к увеличению мВБП с 4,9 до 6,9 мес. (p<0,0001), а мОВ – с 17,5 до 19,1 мес. (статистически не значимо) и позволило достигнуть ЧОО в 36,4%.

И кажется, все понятно… Для пациентов с HER2-low ГР+ дРМЖ (если есть возможность) оптимальной стратегией терапии при развитии гормонорезистентности является T-DXd, если HER2 0 – Dato-DXd или сацитузумаб говитекан. Однако Stephanie L. Graff нам еще раз напоминает, что терапия ГР+ дРМЖ – это не спринт, и если сейчас назначить T-DXd (при HER2-low), то как потом будет работать Dato-DXd или сацитузумаб говитекан, мы не знаем.

Литература:

1. Bardia A, et al. Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. J Clin Oncol. 2025 Jan 20; 43 (3): 285-296. (2) Pistilli B, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: final overall survival analysis of the phase III TROPION-Breast01 study. Ann Oncol. 2026 May; 37 (5): 663-674.

2. Jhaveri K, et al. Sacituzumab Govitecan vs Chemotherapy as First Therapy After Endocrine Therapy in HR+/HER2- (IHC 0, 1+, 2+/ISH-) Metastatic Breast Cancer: Primary Results From ASCENT-07. SABCS 2025.

3. Rugo HS, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2022 Oct 10; 40 (29): 3365-3376. (2) Rugo HS, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023 Oct 21; 402 (10411): 1423-1433.

4. Modi S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 7; 387 (1): 9-20.

ИССЛЕДОВАНИЕ LIDERA: НОВАЯ ЭРА АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ ГОРМОНОЗАВИСИМОГО HER2-НЕГАТИВНОГО РМЖ

Пока все рассуждают о целесообразности добавления iCDK4/6 (рибоциклиб, абемациклиб) к адъювантной эндокринотерапии, SERD гирадестрант занимает уверенную позицию в качестве альтернативы ингибиторам ароматазы (ИА) и тамоксифену в адъюванте.

Гирадестрант – пероральный селективный деградатор эстрогеновых рецепторов (самый известный SERD – фулвестрант). Принципиальное его отличие от ИА и тамоксифена – эффективность при мутации в гене ESR1.

Исследование **lidERA** – это исследование 3 фазы, в котором изучалась эффективность гирадестранта в сравнении с ИА или тамоксифеном в адъювантном режиме у больных ГР+ HER2- РМЖ I-III стадий в пре- и постменопаузе (рис.1).

4170 больных были рандомизированы в две лечебные группы в соотношении 1:1:

- группа 1 (n=2084) – гирадестрант 30 мг в день ежедневно до 5 лет;
- группа 2 (n=2086) – тамоксифен или ИА (анастрозол, летрозол, экземестан).

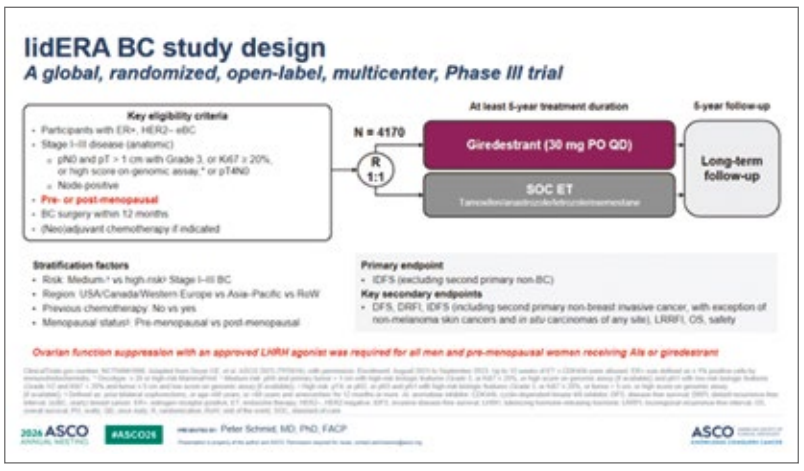


Рисунок 1.

На SABCS 2025 были представлены первые результаты исследования lidERA. При медиане времени в 32,3 мес. назначение гиредестранта в сравнении со стандартной эндокринотерапией (ЭТ) позволило увеличить 3-летнюю IDFS с 89,6% до 92,4% и снизить риск прогрессирования (IDFS) на 30% (p=0,0014).

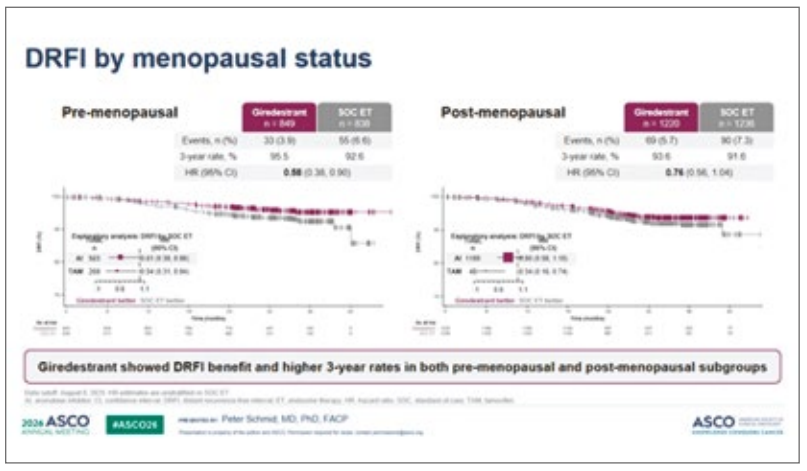


Рисунок 2.

Представленный на ASCO 2026 анализ был посвящен эффективности гирадестранта у пациенток в пре- и постменопаузе.

В работе показано, что у пациенток в пременопаузе назначение гирадестранта в сравнении со стандартной ЭТ позволило увеличить 3-летнюю IDFS с 91,5% до 94,0% (ОР 0,65 [0,44-0,95]), а в группе больных в менопаузе – с 88,3% до 91,3% (ОР 0,74 [0,57-0,96]) (рис.2).

НЯ были представлены преимущественно артралгиями, световыми вспышками, головной болью, бессонницей и гипертензией. Из-за НЯ в группе гирадестранта терапию прекратили 5,3% против 8,2% в группе стандартной эндокринотерапии.

ОПУХОЛИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

Хачатурян Элина Артуровна
Врач-онколог ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗМ, Москва

ASCO 2026 оказался довольно благотворным на исследования в области гепатобилиарных опухолей.

Длительное время стандарты лечения холангиокарциномы не менялись, все исследования по эскалации 1 линии таргетной терапией проваливались на этапе II-й фазы в связи с небольшим количеством пациентов, у которых получалось выявить перестройку гена FGFR. Чуть чаще, около 30% от всей популяции ХЦР, выявляется экспрессия HER2neu, но в клинической практике анти-HER2 блокада все также назначалась лишь во 2-й линии терапии. Однако результаты исследования FIGHT-302 и HERBOT могут начать менять нашу практику уже сейчас.

FIGHT-302: пемигатиниб в качестве первой линии терапии распространенной неоперабельной холангиокарциномы с перестройкой гена FGFR2

Исследование FIGHT-302 – рандомизированное открытое исследование 3 фазы, в которое включили 167 пациентов с холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) с подтвержденной перестройкой FGFR2.

Пациентов разделили на 2 рукава: А – пемигатиниб 13,5 мг ежеденевно, В – гемцитабин 1000 мг/м2 + цисплатин 25 мг/м2 1, 8 дни. Допускалось проведение 1 курса GemCis перед рандомизацией. Первичная конечна точка – ВБП, вторичные конечные точки – ОВ, ЧОО.

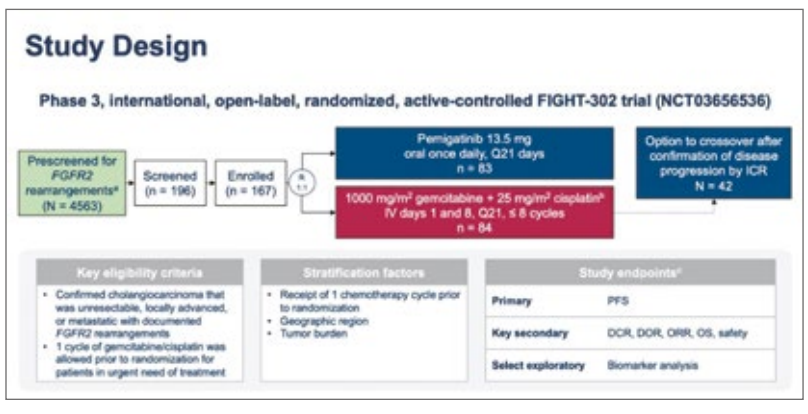
В группе пемигатиниба медиана ВБП составила 8,34 мес. против 6,8 мес. в группе стандартной химиотерапии (HR 0,584 [0,393-0,868]; P=0,0078).

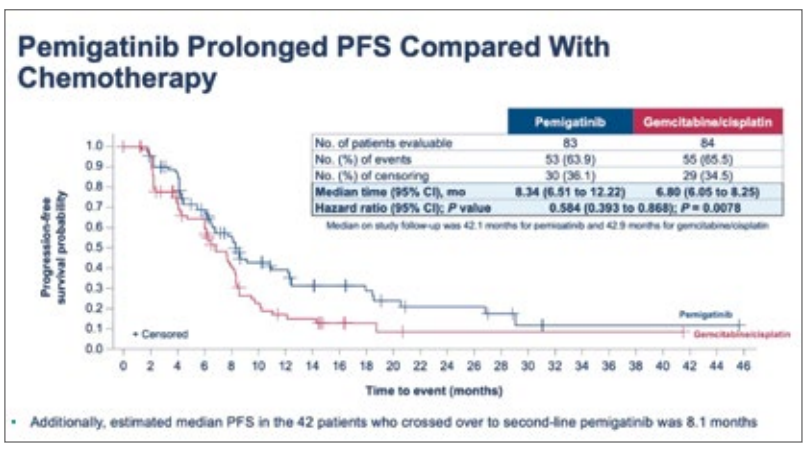
Кроме того, расчетная медиана выживаемости без прогрессирования заболевания у 42 пациентов, перешедших на терапию пемигатинибом в качестве терапии второй линии, составила 8,1 мес.

ЧОО в группе пемигатиниба была значимо выше и составила 47%, в группе стандартной химиотерапии ЧОО составила 15,5%. Кроме того, частота объективного ответа составила 38% у 42 пациентов, перешедших на лечение пемигатинибом в качестве терапии второй линии.

FIGHT-302 – единственное исследование, показавшее преимущество FGFR2-ингибитора над стандартной химиотерапией при ХЦР. Ранее предпринятые попытки (PHOENIX-CCA и PROOF 301) не увенчались успехом в связи с недостаточной мощностью исследований, они были завершены на этапе 2 фазы.

Продолжение на следующей стр.





КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Бредер Валерий Владимирович
врач-онколог, д.м.н.,
заведующий отделом
лекарственного лечения
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава
России,Москва

Хорошее исследование, результаты которого только начинают период активной молекулярно-направленной терапии холангиокарциномы. Пемигатиниб – первый зарегистрированный препарат из группы FGFR2-ингибиторов для лечения ХК. Его высокая непосредственная эффективность в лечении химиорезистентных раков и сравнимая по эффекту с химиотерапией (пусть и без дурвалумаба) клиническая польза – хорошая заявка на развитие комбинированных режимов, включающих необратимые FGFR2- ингибиторы. Возможно, сочетание GemCis + анти-FGFR2 + ИТ – хорошая опция для сохранных пациентов.

Начало на предыдущей стр.

HERBOT: трастузумаб + ниволумаб + Gem-Cis в первой линии неоперабельного билиарного рака

В исследование включили 40 пациентов, из которых 72,5% имели рак желчного пузыря, а 62,5% – HER2 IHC 3+.

ЧОО – 55,0%, DCR – 95,0% (95% ДИ 83,5-99,4), а медиана длительности ответа – 12,6 мес. (95% ДИ 5,7-NR). Медиана ВБП – 10,6 мес. Медиана ОВ не была достигнута.

У больных с HER2 IHC 3+ отмечалась численно более длительная мВБП по сравнению с IHC 2+/ISH+ – 17,4 против 9,7 мес. (HR 0,46; 95% ДИ 0,20-1,07).

Исследование HERBOT дает нам убедительный тренд на использование анти-HER2 терапии в первой линии в комбинации с иммунотерапией и стандартной химиотерапией, особенно у пациентов с высоким уровнем экспрессии HER2.

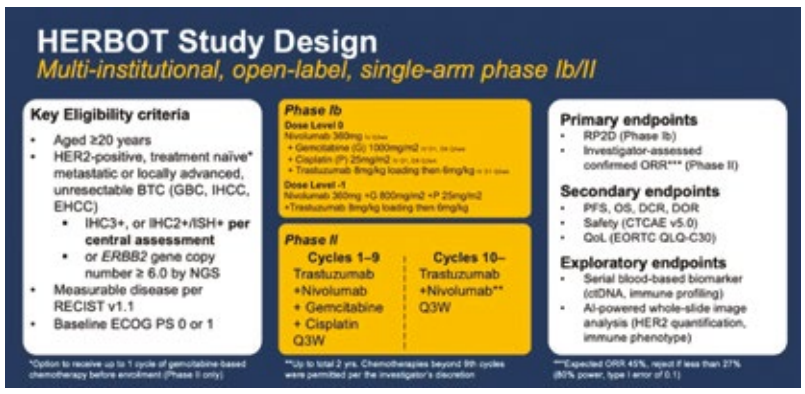
Особое внимание на ASCO 2026 уделялось локализованному раку печени. Были представлены данные исследований EMERALD-3 и CARES.

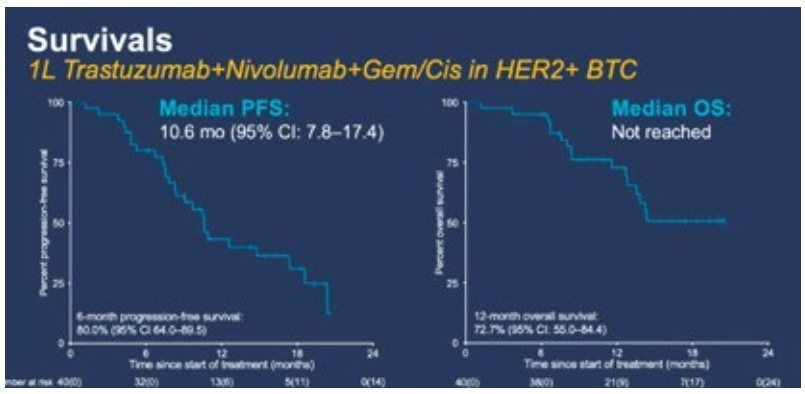
EMERALD-3: тремелимумаб + дурвалумаб + ленватиниб + ТАХЭ vs ТАХЭ при локализованном гепатоцеллюлярном раке

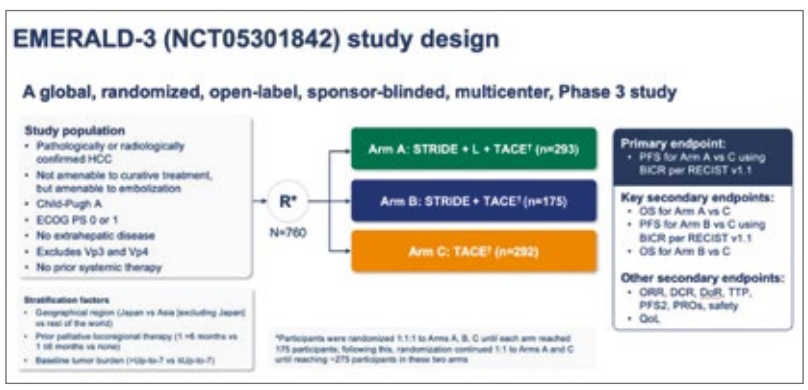
Основной целью исследования было сравнить общую выживаемость в группе STRIDE + L + ТАХЭ vs ТАХЭ и STRIDE + ТАХЭ vs ТАХЭ. Примечательно, что не был запланирован анализ эффективности между экспериментальными рукавами A и B.

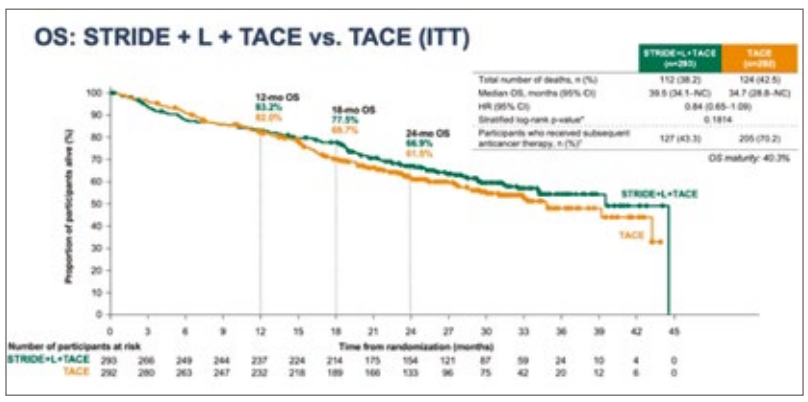
Результаты исследования оказались положительными, впервые за большое количество раннее проведенных исследований комбинации ТАХЭ с системной терапией.

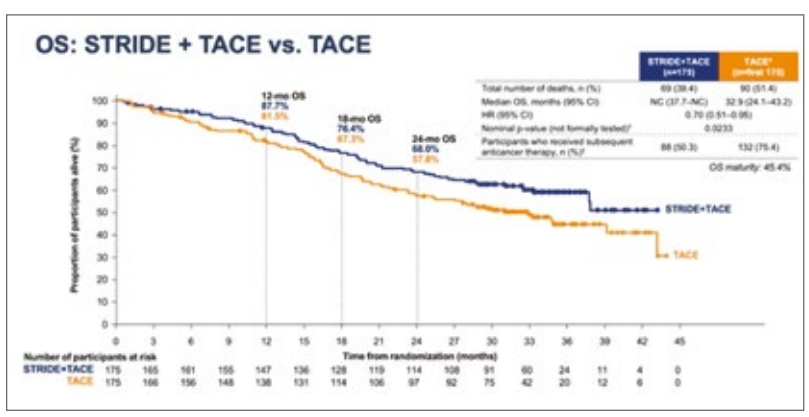
Выживаемость без прогрессирования для комбинации STRIDE + L + ТАХЭ составила 13,0 мес. против 9,8 мес. в группе моноТАХЭ (HR 0,70; p=0,0007), а также положительный тренд в отношении мОВ – 39,5 против 34,7 мес. (HR 0,84).

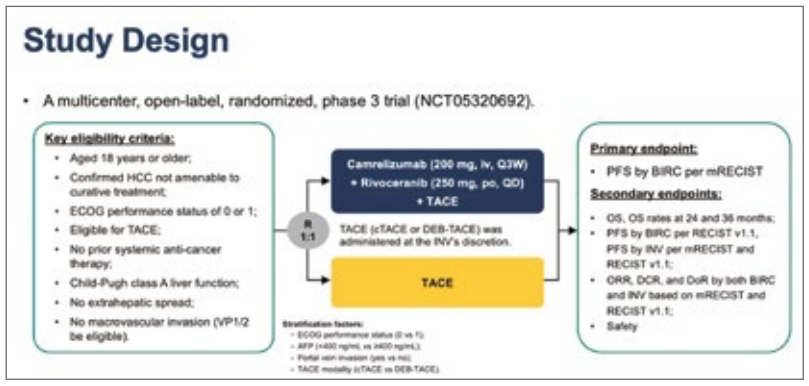


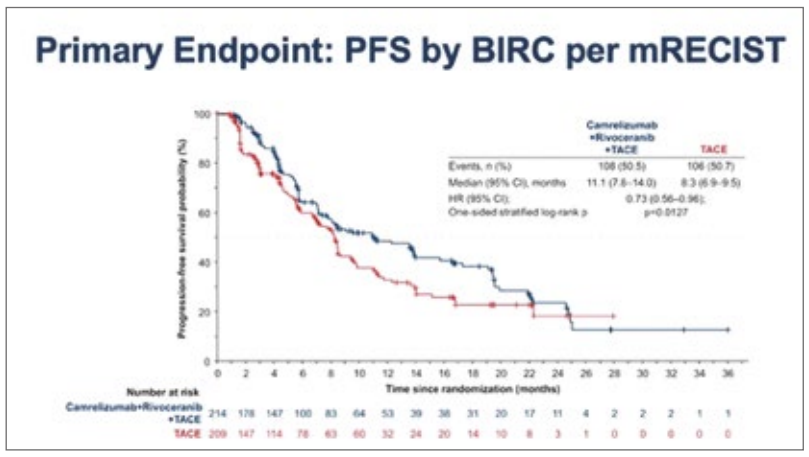












КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Бредер Валерий Владимирович
врач-онколог, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,Москва

Так же, как и в случае с FGFR2+ ХК, использование молекулярной альтерации опухоли в качестве мишени (здесь HER2+ (ИГХ+3) в сочетании с химиотерапией) – правильный подход. ХТ + ИТ при лечении рака желчного пузыря – возможный вариант. Полагаю, что бОльший вклад в эффект трастузумаб + ниволумаб + GemCis внесло добавление трастузумаба. Полагаю, что нас ждет активное исследование всех анти-HER2 препаратов (энхерту, занидатамаб, зонгертиниб) уже в первой линии в сочетании с ХТ. Полагаю, что именно при использовании комбинаций анти-HER2 + ХТ негативный эффект мутации KRAS будет нивелироваться.

Мне больше импонирует результат EMERALD-3: сочетание STRIDE и химиоэмболизации выигрывает у ТАХЭ по ВБП и, надеюсь, выиграет по ОВ. Отсутствие различий в эффективности групп системной терапии при добавлении ленватиниба лишний раз подчеркивает неочевидность преимущества сочетания всех возможных опций лечения одномоментно. Давайте попробуем вспомнить режим, сочетающий ИТК и ИТ, который бы выиграл по ОВ у ИТ. Не получается. И исследование CARES – камрелизумаб + ривоцераниб + ТАХЭ vs моноТАХЭ, проведенное в основном на азиатской популяции (большинство HBV-ассоциированных ГЦР), пока не убеждает, что добавление антиангиогенного компонента (будь то ленватиниб-ИТК – как в LEAP-012, или бевацизумаба, как в TALENTACE) дает хотя бы аддитивный эффект к ИТ.

Обратите внимание, что в EMERALD-3 лечение начинается с ИТ еще до ТАХЭ – принципиально новый подход, где показания к эмболизации ставятся по согласованию с химиотерапевтом. И это особенно важно для распространенного процесса (сегодня мало кто из экспертов-рентгенологов и практикующих интервенционистов уверенно трактует внутрипеченочное распространение); как пример – выигрыш от STRIDE + ТАХЭ в группе вне критериев up to 7.

И конечно, мы можем использовать комбинацию Камре + Риво + ТАХЭ (когда апатиниб + Камре будет зарегистрирована в РФ) и STRIDE + ТАХЭ в качестве терапии понижения стадии у пациентов с BCLC A-B1-2.

В рукаве STRIDE + ТАХЭ цифры ВБП достоверно лучше, чем в группе моноТАХЭ (8,1 против 2 мес.; HR 0,71), мОВ (медиана не достигнута против 32,9 мес.; HR 0,70).

CARES: камрелизумаб + ривоцераниб + ТАХЭ vs моноТАХЭ

Китайское исследование третьей фазы, применялась комбинация камрелизумаба (PD1-ингибитор) с ривоцеранибом (мультикиназный тирозинкиназный ингибитор) с ТАХЭ в сравнении с моноТАХЭ.

CARES по дизайну и механизму действия применяемых препаратов очень схож с LEAP-012, однако данные по ВБП и ЧОО оказались более обнадеживающими и близкими к EMERALD-3.

ВБП по mRECIST: 11,1 против 8,3 мес. (HR 0,73). Данные по общей выживаемости требуют более длительного наблюдения, но уже виден ранний тренд в пользу тройной комбинации: 24-месячная ОВ составила 82,0% против 73,3% на одном TACE.

Однако и частота нежелательных явлений была выше в группе комбинации – до 73,7% против 28,7% в группе моноТАХЭ. Нежелательные явления проявлялись гипертонией, тромбоцитопенией, элевацией АЛТ/АСТ.



РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОЧЕМУ ЗАЛ ASCO АПЛОДИРОВАЛ СТОЯ

Фото и видео тысяч онкологов, аплодирующих стоя в огромном зале McCormick Center, видел, наверное, каждый. Именно представление результатов RASolute 302, международного рандомизированного исследования III фазы, стало причиной тех самых оваций. Это то, что нельзя пропустить, потому что речь идет о метастатическом раке поджелудочной железы – одной из самых коварных опухолей в клинической практике. А комбинация «рак поджелудочной железы» и «KRAS» всегда подразумевали некую безнадежность.

RASolute 302 – международное рандомизированное исследование III фазы, в котором авторы сравнивали результаты лечения 500 пациентов с ранее леченным метастатическим раком поджелудочной железы; всего в исследовании участвовало 59 центров из 6 стран. У 91,8% пациентов были мутации RAS G12. Почему это важно? Потому что RAS-мутации встречаются более чем у 90% пациентов с раком поджелудочной железы, и в течение десятилетий это была почти «неприступная крепость» для таргетной терапии.

Пациенты в исследовании были разделены на 2 группы: первая получала дарексонрасиб (препарат относится к новому классу препаратов – RAS(ON)-ингибиторам; они воздействуют на активную форму белков RAS, мутации в которых запускают рост опухоли) перорально, вторая – стандартную химиотерапию по выбору врача.

Главные результаты

Общая выживаемость в группе пациентов с RAS G12: дарексонрасиб – 13,2 месяца против химиотерапии – 6,6 месяца. Медиана общей выживаемости фактически удвоилась. Риск смерти снизился на 60%. В общей популяции результат был практически таким же: 13,2 против 6,7 месяца.

Выживаемость без прогрессирования в группе RAS G12: дарексонрасиб – 7,3 месяца против химиотерапии – 3,5 месяца. В общей популяции: 7,2 против 3,6 месяца, что означает, что контроль над заболеванием тоже увеличился примерно в два раза.

Частота объективных ответов опухоли в группе RAS G12: дарексонрасиб – 33,2% против химиотерапии – 11,8%. В общей популяции: 31,6% против 11,2%. Для ранее леченного метастатического рака поджелудочной железы это очень серьезная разница.

Качество жизни. Исследование не только продемонстрировало простую «прибавку в месяцах». Пациенты на дарексонрасибе дольше сохраняли качество жизни и позже сталкивались с усилением боли. Время до усиления боли: дарексонрасиб – около 9 месяцев, тогда как на химиотерапии – около 3,7 месяца. Это важнейший момент именно для рака поджелудочной железы, где боль и истощение часто определяют жизнь пациента и имеют значение не меньше, чем сами цифры выживаемости.

Токсичность препарата была, но профиль отличался от химиотерапии. Для дарексонрасиба чаще отмечались сыпь, диарея, стоматит, тошнота, рвота, однако тяжелые нежелательные явления III степени и выше встречались реже, чем при химиотерапии: дарексонрасиб – 61,8%, химиотерапия – 69,6%. Прекращение лечения из-за связанных с терапией осложнений в группе дарексонрасиба отмечено у 1,2% больных, в группе химиотерапии – у 11,2%. То есть препарат оказался не просто эффективнее, но и реже приводил к отмене лечения.

Почему зал аплодировал?

При ранее леченном метастатическом раке поджелудочной железы мы привыкли к очень скромным результатам. Обычно во второй линии речь идет о низкой частоте ответа, коротком контроле заболевания, медиане общей выживаемости около 6-7 месяцев при высокой токсичности. Впервые появился результат, который выглядит не как маленький статистический сдвиг, а как реальное клиническое событие: медиана общей выживаемости удвоена – 13,2 месяца, снижен риск смерти на 60%, удвоена выживаемость без прогрессирования, более частые объективные ответы на терапию, более позднее усиление болевого синдрома и дольшее сохранение качества жизни.

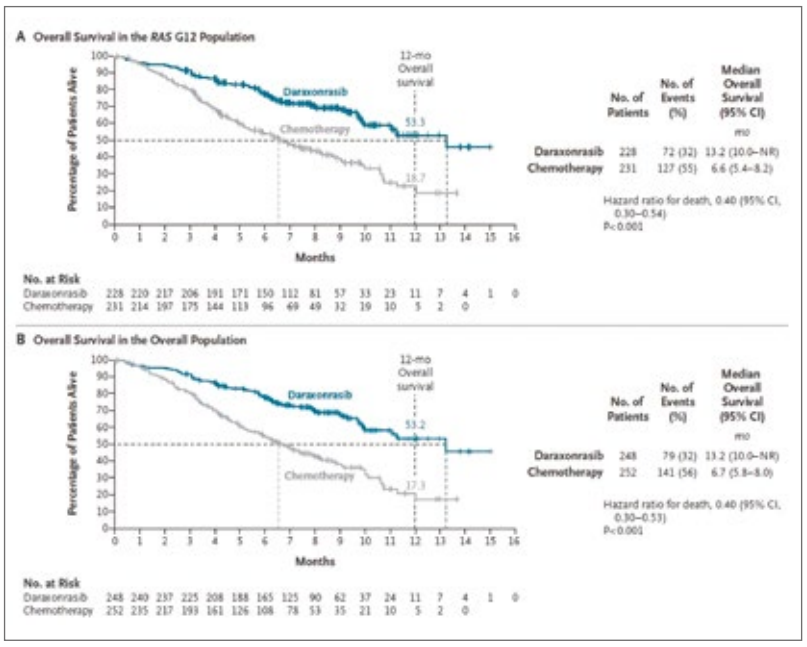


Рисунок 1. *Показатели ОВ в популяции пациентов с RAS G12 мутацией и в общей популяции.*

Дарексонрасиб может стать одним из самых значимых прорывов последних лет в терапии метастатического рака поджелудочной железы после предшествующего лечения. Это тот случай, когда результат настолько важен для каждого специалиста в онкологии в целом, что пройти мимо невозможно. При раке поджелудочной железы мы слишком редко видим исследования, после которых зал встает и аплодирует. Здесь однозначно было за что.

Материал подготовил А. Черчик

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D И РИСК РАЗВИТИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ SWOG S1714)

Таксан-индуцированная периферическая нейропатия (TIPN) остается одним из наиболее клинически значимых и дозолимитирующих побочных эффектов химиотерапии, затрагивая до 70% пациентов, получающих паклитаксел или доцетаксел. SWOG S1714 – это проспективное обсервационное когортное исследование, посвященное разработке и валидации модели прогнозирования риска TIPN у пациентов с ранними стадиями злокачественных новообразований, получающих таксан-содержащую химиотерапию (NCT0393948). На ASCO 2026 были представлены несколько анализов из этого исследования, включая основной анализ модели прогнозирования, данные по витамину D и паттерны восстановления нейропатии.

Дизайн и популяция: включались взрослые пациенты со стадией I-III рака легкого, молочной железы или яичников, получавшие таксаны (паклитаксел/доцетаксел). Витамин D измеряли исходно (до старта терапии); недостаточность определяли как уровень 25(OH)D <20 нг/мл. Нейропатию оценивали по валидированной шкале EORTC QLQ-CIPN20 (0-100), визиты с недели 0 по неделю 24.

Первичная конечная точка – время до развития TIPN, определенного как прирост ≥8 баллов от исходного по сенсорной субшкале; вторичная конечная точка – максимальный прирост сенсорного балла от исходного.

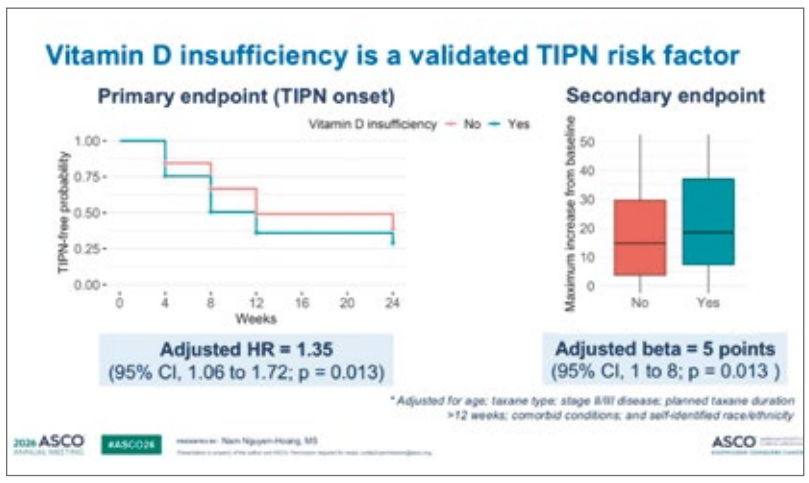


Рисунок 1. *Частота развития нейропатии в зависимости от дефицита витамина D*

Характеристики подгруппы: средний возраст 54,8 лет; 98% – женщины; 90% – рак молочной железы; 59% получали паклитаксел, 41% – доцетаксел. Исходная недостаточность витамина D (25(OH)D ≤20 нг/мл) была выявлена у 134 пациентов (22%). Важно отметить, что исходные баллы CIPN20 не различались между группами с достаточным и недостаточным уровнем витамина D, что исключает влияние предсуществующей нейропатии на результаты.

Результаты: в течение 24 недель наблюдения TIPN развилась у 383 из 610 пациентов (63%). Исходная недостаточность витамина D была достоверно ассоциирована с повышенным риском развития TIPN: скорректированное отношение рисков (aHR) составило 1,35 (95% ДИ 1,06-1,72; p=0,013). Помимо повышенного риска, недостаточность витамина D была связана с большей тяжестью нейропатии. Максимальное ухудшение сенсорного балла по CIPN20 составило в среднем 23,4 балла у пациентов с недостаточностью витамина D по сравнению с 18,5 балла у пациентов с достаточным уровнем. Скорректированная средняя разница составила приблизительно 5 баллов (95% ДИ 1,0-8,4; p=0,013). Таким образом, недостаточность витамина D была независимо ассоциирована как с повышенным риском развития, так и с большей выраженностью TIPN.

Выводы: витамин D – дешевый рутинный анализ. Его исходная оценка может помочь выявить пациентов повышенного риска и усилить мониторинг симптомов.

Важно: это валидированная ассоциация, а не доказательство того, что восполнение витамина D предотвращает TIPN. Авторы прямо обосновывают необходимость рандомизированного контролируемого исследования.

Материал подготовила А.Е. Золотухина



РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Самым обсуждаемым событием стали финальные результаты исследования RUBY (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031), которые названы «историческим прорывом».

Ранее в исследовании RUBY достарлимаб в сочетании с ХТ продемонстрировал статистически значимое преимущество в общей популяции независимо от MMR-статуса (дельта мОВ – 16,4 мес.) со снижением риска смерти на 31% по сравнению с группой «плацебо + ХТ».
На ASCO 2026 представлены обновленные данные длительного наблюдения (медиана – 55,6 мес.) и впервые применено куративное моделирование (cure modeling) для оценки доли пациенток, которые могут являться потенциально «излеченными».

Дизайн и популяция

В анализ включено 118 пациенток с dMMR/MSI-H-статусом опухоли из общей популяции (n=494), получивших комбинацию достарлимаб + ХТ → достарлимаб до 3 лет в поддержке или плацебо + ХТ → плацебо до 3 лет в поддержке. Конечные точки: выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и оценка «излечения».

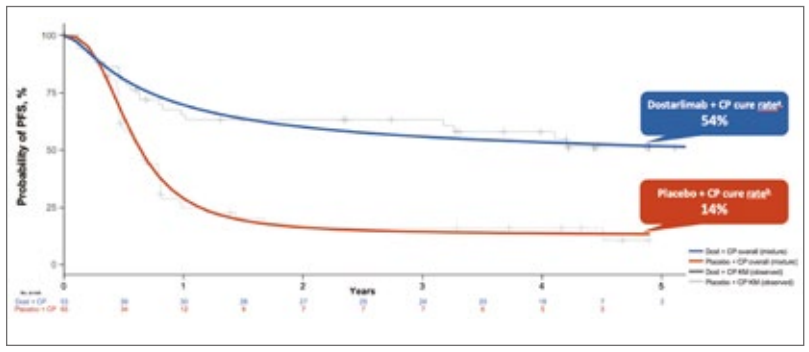
Результаты

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)
Через 48 месяцев ВБП в группе достарлимаба составила 57,9% против 15,7% в группе плацебо (HR=0,30; 95% ДИ 0,17-0,52). За дополнительные 2,5 года наблюдения зарегистрировано лишь 4 случая прогрессирования заболевания в исследуемой группе, что указывает на формирование устойчивого плато.

Общая выживаемость (ОВ)
Медиана ОВ в группе достарлимаба не достигнута, в группе плацебо – 32,8 мес., риск смерти снижен на 66% (HR=0,34).

Моделирование «излечения» (Cure Model) – метод, разделяющий пациенток на тех, кто остается в группе риска рецидива, и тех, у кого этот риск равен нулю – группа «излеченных».

Согласно используемой в анализе модели смешанного излечения (Mixture Cure Model), доля пациенток, у которых риск прогрессирования или смерти от заболевания практически отсутствует («излеченные»), составила 54% в группе достарлимаба против 14% в группе плацебо.



Добавление достарлимаба в первую линию лечения распространенного/рецидивирующего РЭ приводит к 3,9-кратному увеличению предполагаемой доли «излечения» у пациенток, что действительно подчеркивает важность назначения иммунотерапии на начальном этапе.
Таким образом, назначение достарлимаба в сочетании с ХТ у пациенток с dMMR/MSI-H распространенным или рецидивирующим РЭ приводит к улучшению выживаемости, а куративное моделирование впервые позволяет говорить о потенциальном излечении более половины таких пациенток.
Обновленные результаты другого крупного исследования – **NRG-GY018** – подтвердили и укрепили роль иммунотерапии в первой линии лечения РЭ.

Дизайн

NRG-GY018 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором пациентки с распространенным/рецидивирующим РЭ получали или комбинацию пембролизумаба с ХТ, или плацебо с ХТ, с последующей поддерживающей терапией (пембролизумаб или плацебо) до 3 лет.
Медиана наблюдения – 49 и 44 мес. для когорты пациенток с dMMR-статусом опухоли и с pMMR-статусом опухоли соответственно.

Результаты

Когорта dMMR: 48-месячная ОВ составила 78,6% в группе иммунотерапии и 60,4% в группе плацебо (HR=0,56; 95% ДИ 0,34-0,92; p=0,0124). У большинства пациенток с dMMR-статусом риск смерти снижен почти вдвое (на 44%), а достигнутый эффект сохраняется длительное время. При прогрессировании заболевания 93,2% (n=74) пациенток из группы плацебо в последующей линии получили ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТ): ИКТ в монорежиме – 63,5% (n=47), пембролизумаб в комбинации с ленватинибом – 17,6% (n=13), другие режимы – 16,3% (n=12).
Когорта pMMR: мОВ составила 44,4 мес. в группе пембролизумаба и 35,1 мес. в группе плацебо (HR=0,86; 95% ДИ 0,69-1,08; p=0,1072). Дельта мОВ – 9,3 мес., однако обращает на себя внимание отсутствие достигнутой статистически значимой разницы, что, вероятно, связано с гетерогенностью pMMR популяции или с высоким кроссовером. Так, при прогрессировании заболевания 81,1% (n=184) пациенток из группы плацебо получили в последующей линии ИКТ, наиболее часто используемый режим – пембролизумаб в комбинации с ленватинибом – 59,9% (n=136).
Обновленный анализ NRG-GY018, представленный на ASCO 2026, подтверждает, что добавление пембролизумаба к стандартному режиму ХТ улучшает ОВ при распространенном/рецидивирующем РЭ. Если для dMMR-популяции эффект бесспорен, то для pMMR-популяции он клинически важен, но требует осознанного подхода.

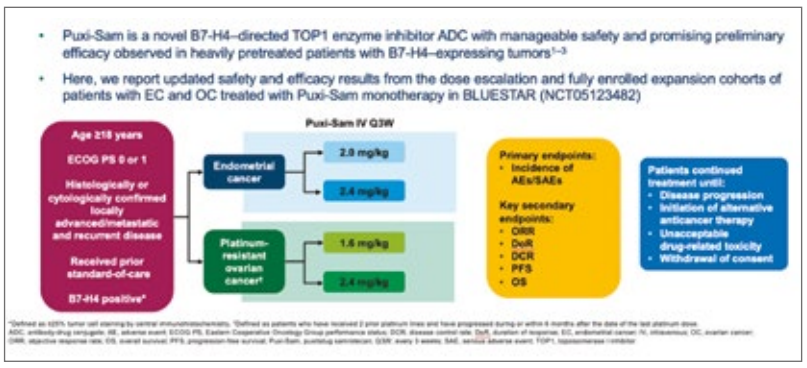
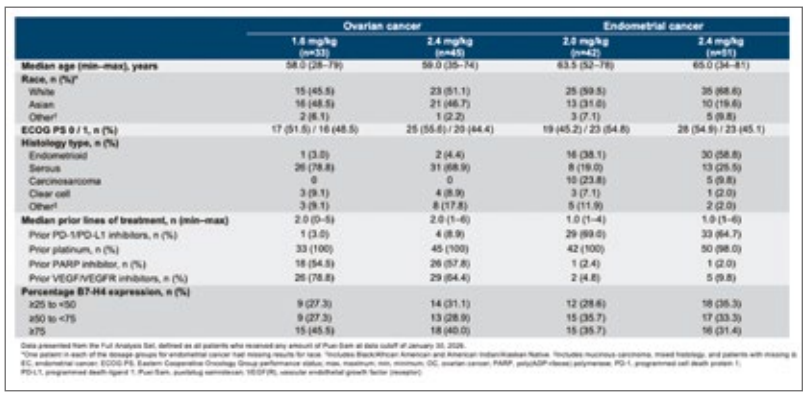


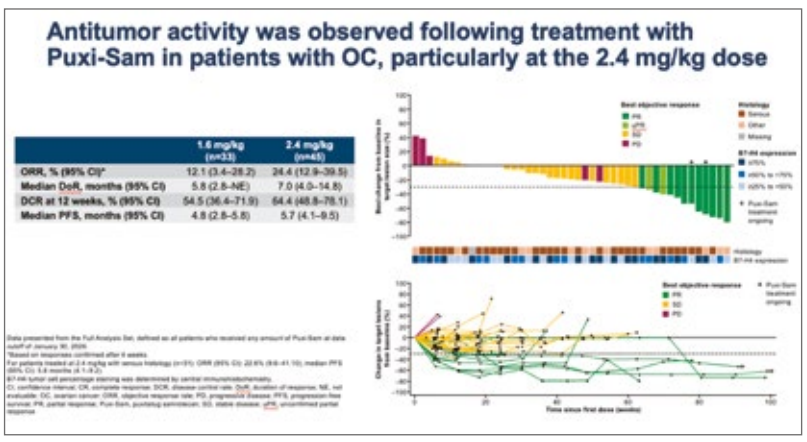
Рисунок 5. *Дизайн исследования*



	Ovarian cancer		Endometrial cancer	
	1.6 mg/kg (n=33)	2.4 mg/kg (n=45)	2.0 mg/kg (n=42)	2.4 mg/kg (n=81)
Median age (min–max), years	58.0 (28–79)	59.0 (35–74)	63.5 (32–78)	65.0 (34–81)
Race, n (%)*				
White	15 (45.5)	23 (51.1)	25 (59.5)	35 (66.6)
Asian	16 (48.5)	21 (46.7)	13 (31.0)	10 (19.6)
Other†	2 (6.1)	1 (2.2)	3 (7.1)	5 (9.8)
ECOG PS 0 / 1, n (%)	17 (51.5) / 16 (48.5)	25 (55.6) / 20 (44.4)	19 (45.2) / 23 (54.8)	28 (34.9) / 23 (45.1)
Histology type, n (%)				
Endometrioid	1 (3.0)	2 (4.4)	16 (38.1)	30 (58.8)
Serous	26 (78.8)	31 (68.9)	8 (19.0)	13 (25.5)
Carcinosarcoma	0	0	10 (23.8)	5 (9.8)
Clear cell	3 (9.1)	4 (8.9)	3 (7.1)	1 (2.0)
Other‡	3 (9.1)	8 (17.8)	5 (11.9)	2 (2.0)
Median prior lines of treatment, n (min–max)	2.0 (0–5)	2.0 (1–6)	1.0 (1–4)	1.0 (1–6)
Prior PD-1/PD-L1 inhibitors, n (%)	1 (3.0)	4 (8.9)	29 (69.0)	33 (64.7)
Prior platinum, n (%)	33 (100)	45 (100)	42 (100)	50 (98.0)
Prior PARP inhibitor, n (%)	18 (54.5)	26 (57.8)	1 (2.4)	1 (2.0)
Prior VEGF/VEGFR inhibitors, n (%)	26 (78.8)	29 (64.4)	2 (4.8)	5 (9.8)
Percentage B7-H4 expression, n (%)				
≥25 to <50	9 (27.3)	14 (31.1)	12 (28.6)	18 (35.3)
≥50 to <75	9 (27.3)	13 (28.9)	15 (35.7)	17 (33.3)
≥75	15 (45.5)	18 (40.0)	15 (35.7)	16 (31.4)

Рисунок 6. *Характеристики пациентов*

Препарат состоит из антитела, нацеленного на белок B7-H4, с прикрепленным к нему ингибитором топизомеразы I. В исследование включены пациентки с рецидивирующим или метастатическим РЭ и РЯ, получившие стандартные схемы лечения в предшествовавших линиях, с позитивным статусом B7-H4 (определяемым окрашиванием ≥25% опухолевых клеток по данным ИГХ исследования).
В когорте пациенток с рецидивирующим/метастатическим РЭ наблюдалось разнообразие гистологических подтипов, включая карциносаркому и серозную карциному.



Рисуно 7. *Противоопухолевая активность препарата*

Профиль токсичности препарата в целом управляемый, наиболее частыми НЯ были тошнота (52,9-68,9%; в основном 1-2 степени, контролируемая премедикацией), а также гематологическая токсичность – нейтропения, анемия.
У пациенток с рецидивирующим/метастатическим РЯ при использовании режима 2,4 мг/кг медиана продолжительности ответа составила 7 мес., мВБП – 5,7 мес., ЧОО – 24,4%.

В когорте пациенток с рецидивирующим/метастатическим РЭ, получивших в предшествовавших линиях платиносодержащую ХТ и иммунотерапию, результаты оказались более впечатляющие: ЧОО составила 60,6%, а мВБП – 7,1 мес., что представляет собой клинически значимую пользу для пациенток с ограниченными возможностями лечения.

В настоящее время эффектив-

Продолжение на следующей стр.

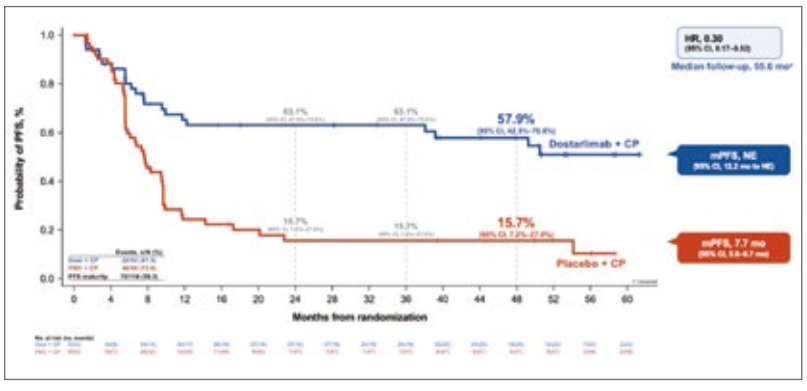


Рисунок 1. *Показатели ВБП в группах*

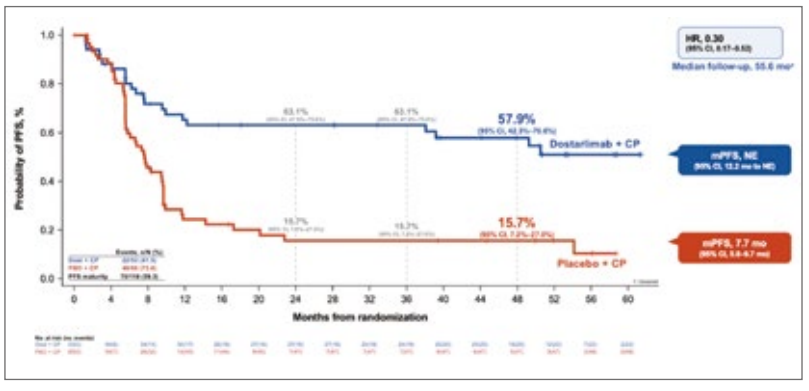


Рисунок 3. *Показатели ОВ в группах*

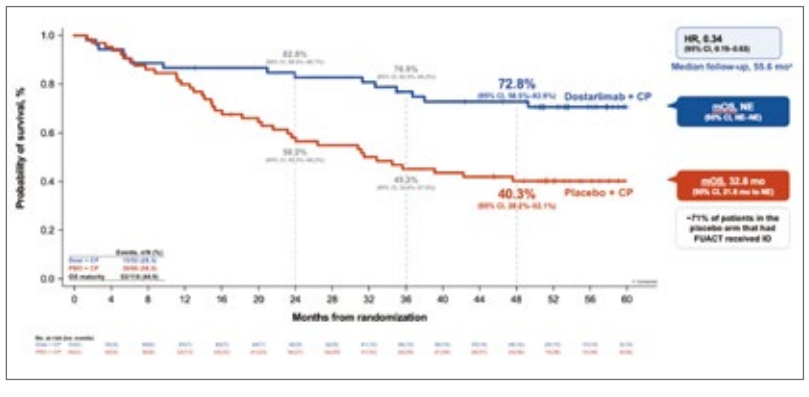


Рисунок 2. *Показатели ОВ в группах*

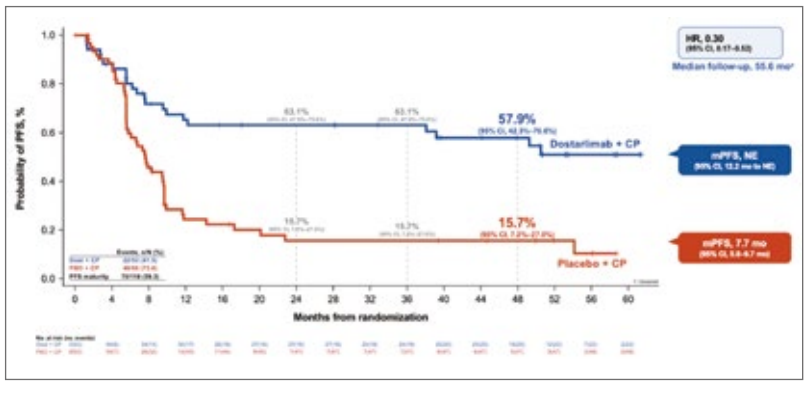
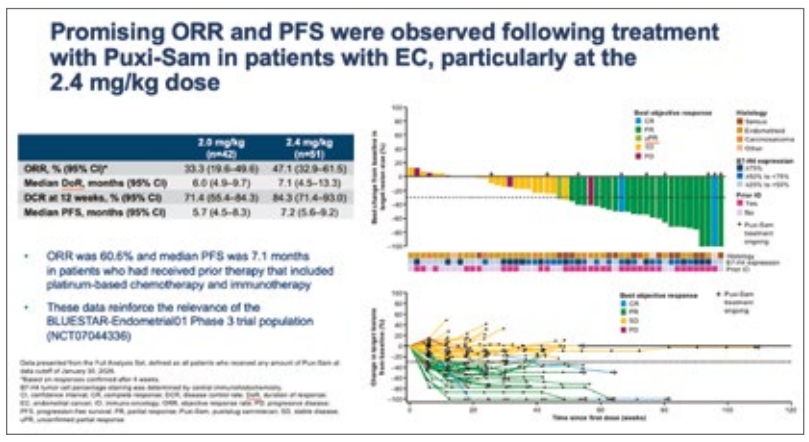


Рисунок 4. *Показатели ОВ в подгруппах*

Начало на предыдущей стр.

ность Puxi-Sam оценивается в исследовании III фазы BLUESTAR-Endometrial01 (NCT07044336) в сравнении с ХТ по выбору врача у пациенток с рецидивирующим РЭ после ХТ на основе платины и иммунотерапии.



Рисуно 8. *Результаты ЧОО и ВБП*

Источники:

1. Powell MA, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. Annals of oncology. 2024; 35 (8): 728-738. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.546.

2. Powell MA, et al. Long-term survival rates and cure modeling with dostarlimab plus chemotherapy in dMMR/MSI-H primary advanced or recurrent endometrial cancer in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 5501.

3. Ramez Nassef Eskander, et al. Updated overall survival analysis and examination of subsequent therapy in endometrial cancer (EC) patients (pts) treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP plus placebo (PBO) in the NRG-GY018 trial. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 5502.

4. Linda R. Mileshkin, et al. Updated safety and efficacy of puxitatug samrotecan (Puxi-Sam, AZD8205) in patients with endometrial cancer (EC) or ovarian cancer (OC): Phase 1/2a BLUESTAR study. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 5515.

5. https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D6900C00003/.

Материал подготовила
А.Н. Летучих

САРКОМЫ. ПЛЕНАРНАЯ СЕССИЯ ASCO 2026. АБЕМАЦИКЛИБ И ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ЛИПОСАРКОМА – ПЕРВАЯ ЛИНИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНО НЕОАДЪЮВАНТ?

Тарарыкова Анастасия Алексеевна
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, к.м.н., Москва

В этом году саркомы попали в пленарную сессию! Смотрим почему.

В исследовании SARC041 впервые в рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы была продемонстрирована клиническая эффективность селективного ингибирования CDK4 при распространенной дедифференцированной липосаркоме. Биологическое обоснование такого подхода связано с практически универсальной амплификацией CDK4 при данном подтипе липосаркомы, что делает CDK4 рациональной терапевтической мишенью. Ранее доступные варианты системной терапии обеспечивали ограниченный контроль заболевания: медиана выживаемости без прогрессирования для трабектедина составляла около 2,2 месяца, для эрибулина – около 2,0 месяца, тогда как в однораменных исследованиях II фазы ингибиторы CDK4 демонстрировали более продолжительный контроль заболевания – 4,2 месяца для палбоциклиба и 7,7 месяца для абемациклиба.

В исследование SARC041 были включены 108 пациентов с рецидивирующей или метастатической дедифференцированной липосаркомой, у которых отмечалось прогрессирование по RECIST 1.1 в течение 6 месяцев до включения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения абемациклиба 200 мг перорально 2 раза в сутки или плацебо. Превалировала забрюшинная/интраабдоминальная локализация, и у половины пациентов терапия была назначена в первую линию. Исследование достигло первичной конечной точки: медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,67 мес. в группе абемациклиба против 1,52 мес. в группе плацебо, что соответствовало снижению риска прогрессирования или смерти на 61% (HR 0,39; 95% ДИ 0,25-0,59; p<0,001). Частота объективного ответа была выше в группе абемациклиба – 9,3% против 0% в группе плацебо, хотя различие не достигло формальной статистической значимости (p=0,057). Также отмечена благоприятная тенденция по общей выживаемости: медиана общей выживаемости не была достигнута в группе абемациклиба и составила 25,45 мес. в группе плацебо (HR 0,55; 95% ДИ 0,28-1,07; p=0,077). После кроссовера с плацебо на открытый абемациклиб медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,44 мес., а частота объективного ответа – 4,3%.

Профиль безопасности абемациклиба в исследовании был приемлемым: частота нежелательных явлений 3 степени и выше была сопоставима с плацебо, новых сигналов безопасности не выявлено. Таким образом, SARC041 является первым за долгое время положительным рандомизированным исследованием III фазы CDK4-ингибитора при дедифференцированной липосаркоме, показавшим увеличение медианы ВБП с 1,52 до 9,67 мес. при приемлемой безопасности. Ждем результатов по оценке биомаркеров и дальнейшей эволюции данного режима – возможно периоперационно…

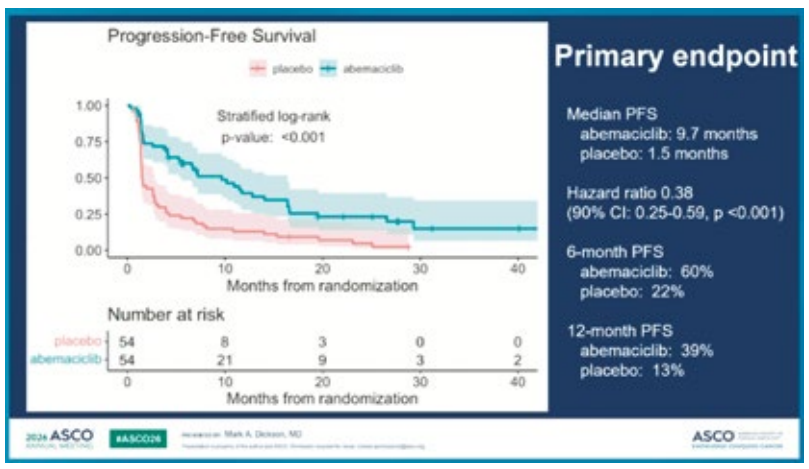


Рисунок 1. *Выживаемость без прогрессирования*

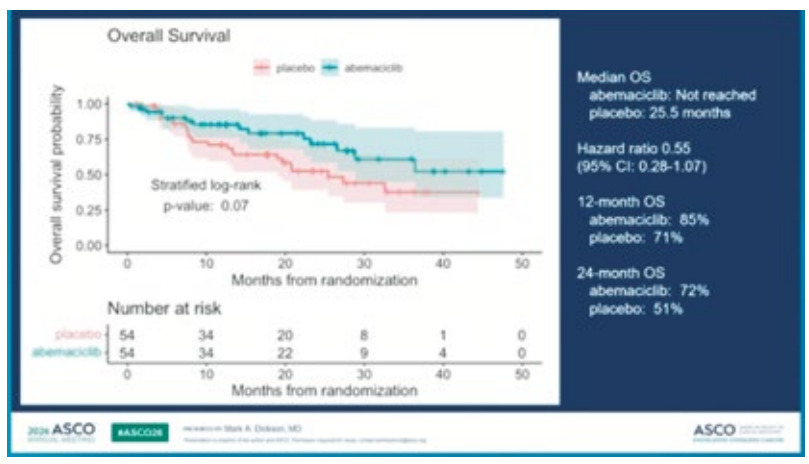


Рисунок 2. *Общая выживаемость в группах*

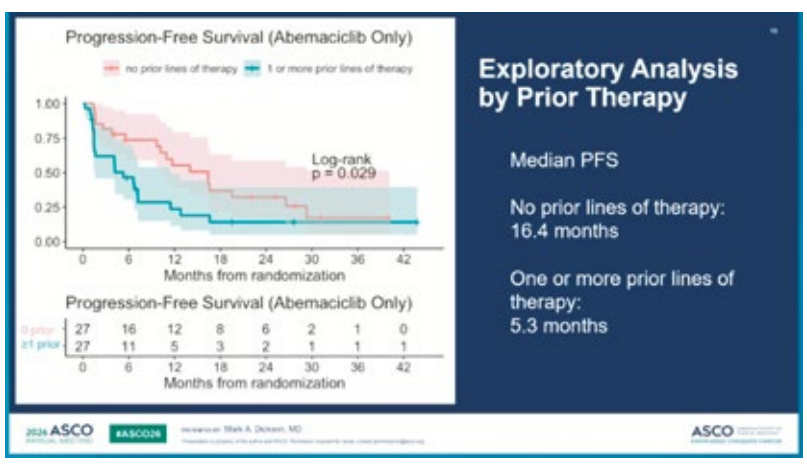


Рисунок 3. *ВБП в группе абемациклиба в зависимости от наличия предшествующий линий терапии*

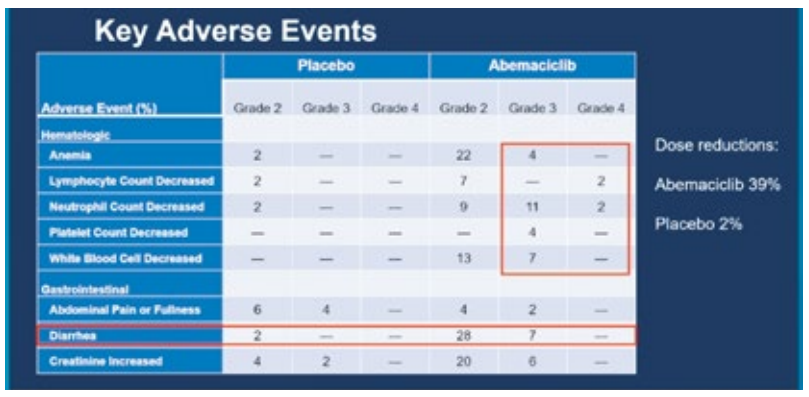


Рисунок 4. *Профиль токсичности*



Рисунок 5. *результаты исследований 3 фазы по дедифференцированной липосаркоме*

В исследовании III фазы **PEAK** комбинация безукластиниба и сунитиниба продемонстрировала значимое преимущество над монотерапией сунитинибом во 2-й линии терапии распространенных GIST после иматиниба. В рандомизированной популяции из 413 пациентов медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,5 мес. против 9,2 мес. соответственно, что соответствовало снижению риска прогрессирования или смерти на 50% (HR 0,50; 95% ДИ 0,39-0,65; p<0,0001). Частота объективного ответа также была выше в группе комбинации – 46% против 26% (p<0,0001). Профиль безопасности был в целом сопоставим с сунитинибом; в группе комбинации чаще отмечались повышение АЛТ/АСТ ≥3 степени и анемия, контролируемые модификацией дозы.

В исследовании **StrateGIST** 1 велзатиниб (IDRX-42), селективный ингибитор KIT с активностью в отношении первичных и вторичных мутаций KIT, показал многообещающую эффективность у пациентов с распространенными GIST в 1-й и 2-й линиях. Во 2-й линии при медиане наблюдения 14,7 мес. медиана ВБП составила 13,7 мес. В 1-й линии при медиане наблюдения 6,4 мес. уменьшение опухолевого объема наблюдалось у всех 18 пациентов, а неподтвержденные ответы зарегистрированы у 61% больных, включая 1 полный и 10 частичных ответов. Лечение характеризовалось благоприятной переносимостью: снижение дозы потребовалось у 0% пациентов в 1-й линии и у 6% во 2-й линии, отмена терапии из-за нежелательных явлений – у 0% и 4% соответственно.

Продолжение на следующей стр.

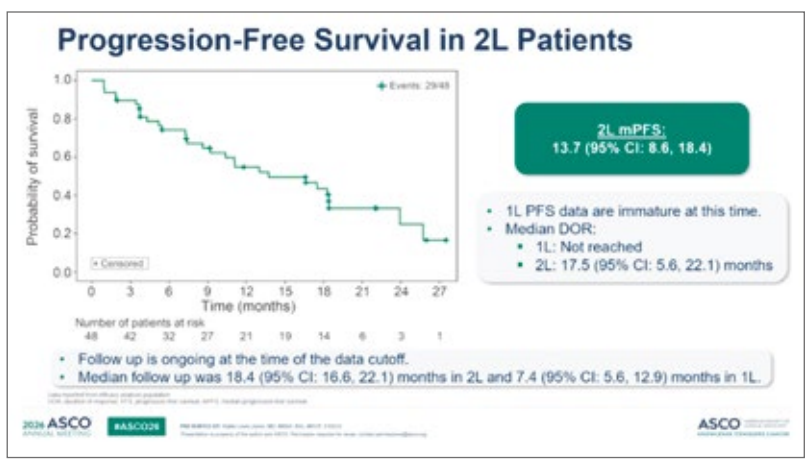


Рисунок 6. *ВБП у пациентов на 2 линии терапии*

Начало на предыдущей стр.

В открытой когорте исследования III фазы **APROMISS** катевентиниб гидрохлорид (AL3818) изучался у 56 пациентов с распространенной или метастатической альвеолярной мягкотканной саркомой. Частота объективного ответа составила 26,8% (95% ДИ 15,8-40,3), включая 1 полный и 14 частичных ответов; стабилизация заболевания отмечена у 64,3% пациентов. Медиана длительности ответа достигла 22,57 мес., медиана ВБП – 18,33 мес., медиана ОВ – 59,27 мес. Частота объективного ответа не достигла предзаданного порога 31%, но длительность контроля заболевания и показатели выживаемости свидетельствуют о возможной опции лечения при этой ультраредкой саркоме. Стоит сделать акцент, что набор проходил в условиях ограниченной возможности назначения иммунотерапии (авторы исследования сделали на этом акцент), хотя мы знаем о значительном преимуществе как атезолизумаба, так и пембролизумаба с акситинибом. Из интересного, у большинства пациентов была предшествующая терапия пазопанибом и/или сунитинибом и даже (!!!) химиотерапия.

В исследовании II фазы **VEBrant** вебрелтиниб, селективный MET-ингибитор, продемонстрировал выраженную активность при распространенной светлоклеточной саркоме. Среди 17 оценимых пациентов частота объективного ответа составила 41,2%, все ответы были частичными; контроль заболевания достигнут у 70,6%. Медиана ВБП составила 4,14 мес., 6-месячная ВБП – 42,8%; медиана ОВ на момент анализа не была достигнута. С учетом исторически низкой эффективности системной терапии при светлоклеточной саркоме эти результаты представляют значительный интерес. При этом необходимо учитывать риск тяжелой кожной токсичности: у 4 пациентов лечение было прекращено из-за сыпи 4 степени, возникшей в течение 2 недель после начала вебрелтиниба в комбинации с иммунотерапией. Из ограничений – азиатская популяция, короткий период наблюдения и вообще выбор MET-амплификации в качестве таргетной терапии, возможно лучше сконцентрироваться на наборе в комбинацию ИТ + ИТК.

В регистрационном исследовании II фазы **ChonDRAgon** озекибарт (INBRX-109), тетравалентный агонист DR5, показал клиническую активность при нерезектабельной или метастатической конвенциональной хондросаркоме. Медиана ВБП составила 5,52 мес. против 2,66 мес. в группе плацебо (HR 0,479; p<0,0001). Дополнительный анализ подтвердил более высокий контроль заболевания – 54,0% против 27,5% (p=0,0005), а также частоту объективного ответа 5,8% против 0% (p=0,0433). Медиана длительности ответа составила 11,1 мес. Кроме того, озекибарт значимо отсрочил ухудшение качества жизни по шкалам боли и физического функционирования. Ждем одобрения FDA!

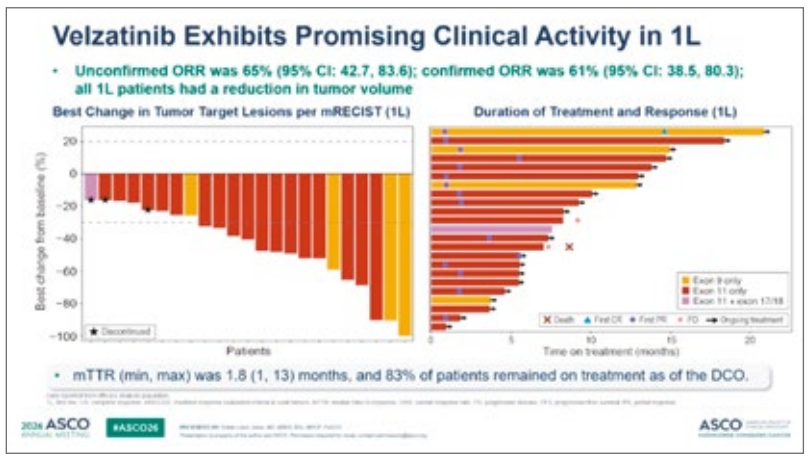


Рисунок 7. *Клинические результаты применения велзатиниба*

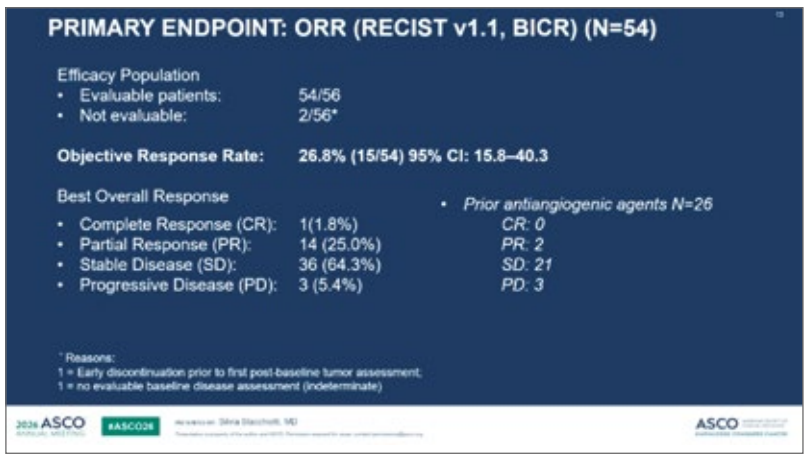


Рисунок 8. *Частота объективных ответов в исследовании*

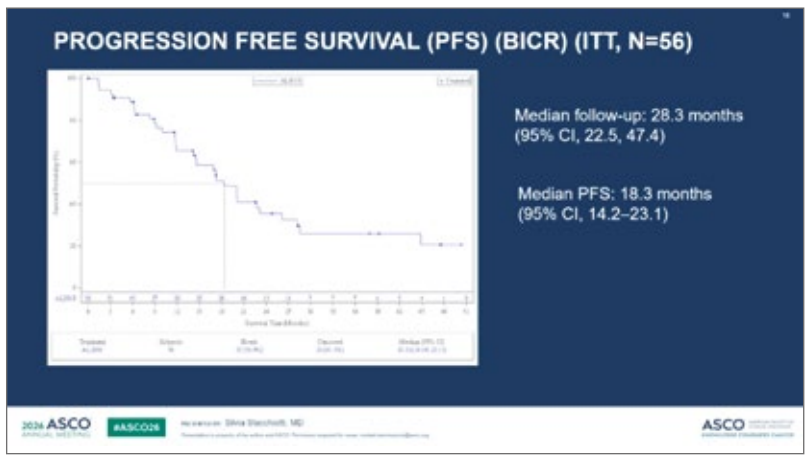


Рисунок 9. *Выживаемость без прогрессирования в популяции ITT*

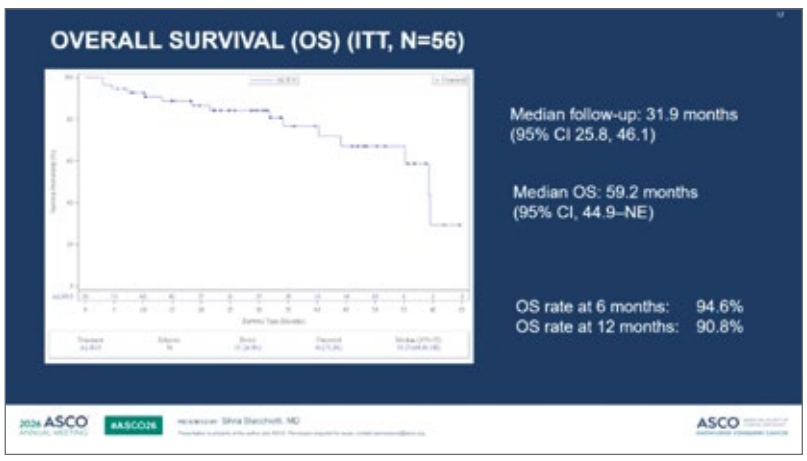


Рисунок 10. *Общая выживаемость в популяции ITT*

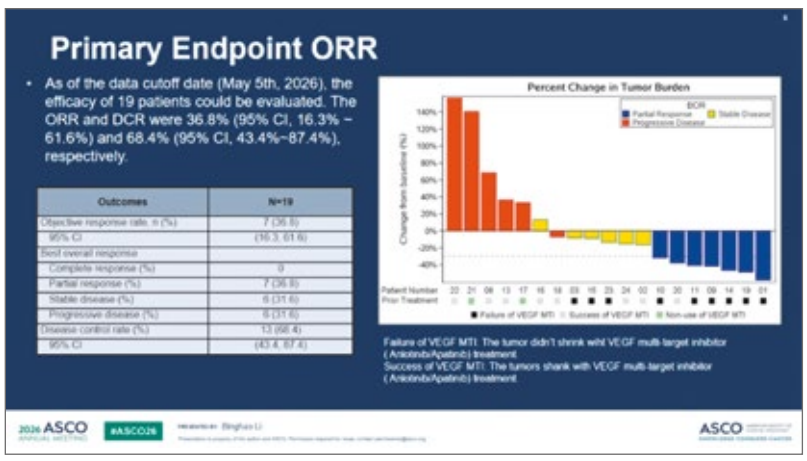


Рисунок 11. *Частота объективных ответов*

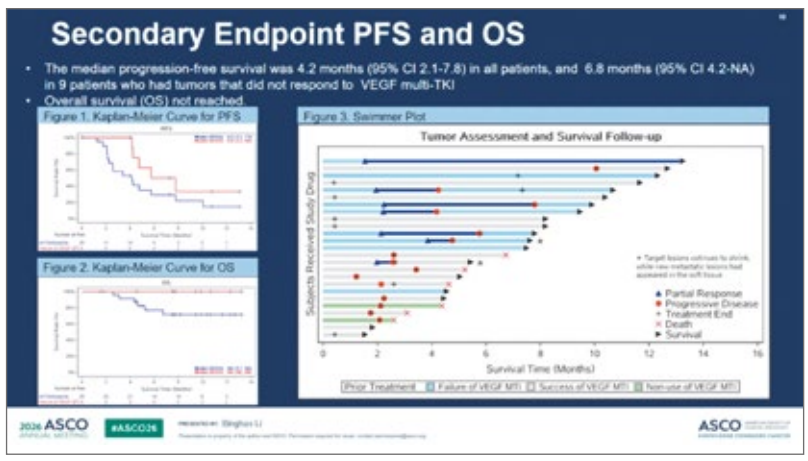


Рисунок 12. *ВБП и ОВ как вторичные конечные точки*

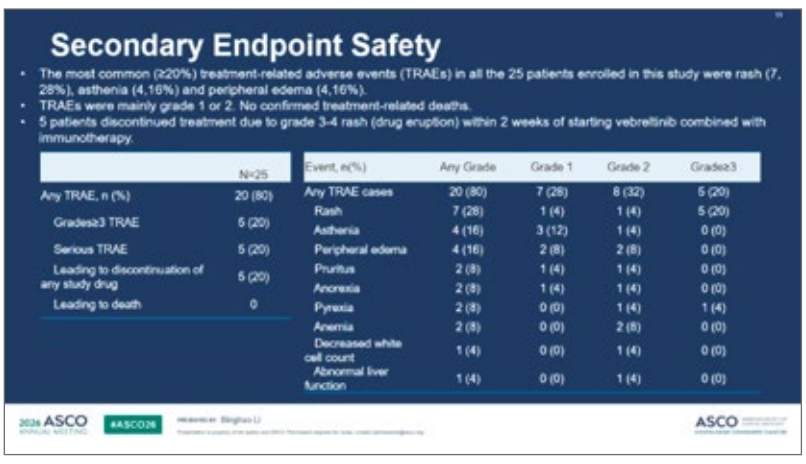


Рисунок 13. *Профиль токсичности*

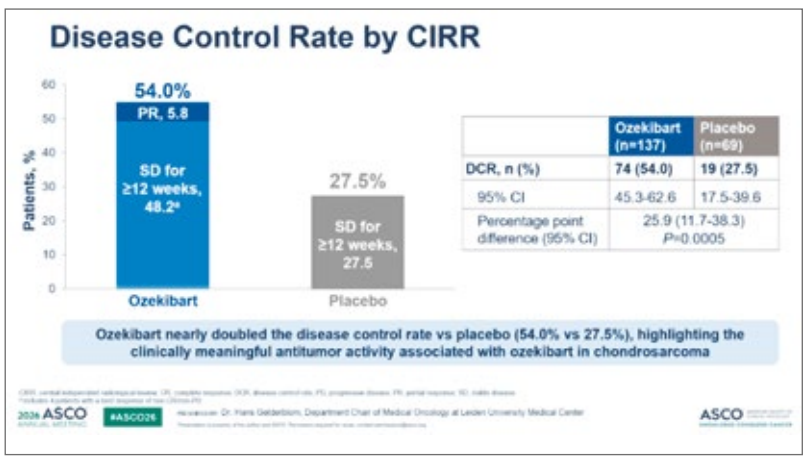


Рисунок 14. *Контроль над опухолью*

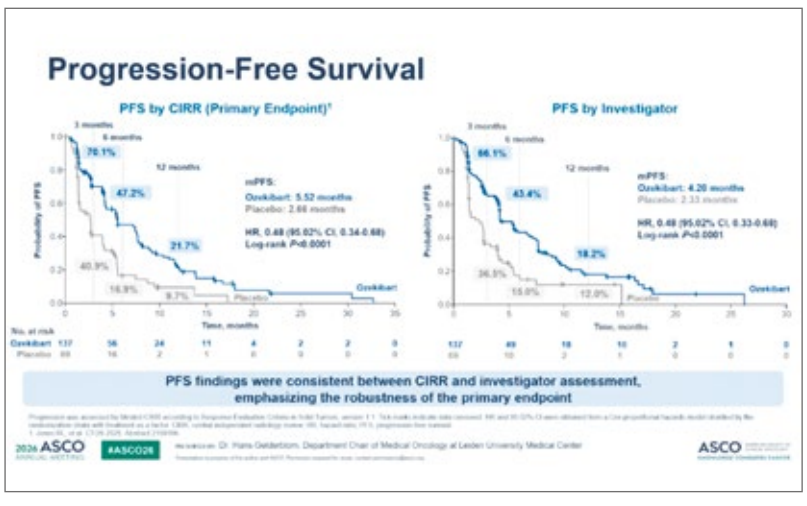


Рисунок 15. *ВБП по оценке исследователей и независимых экспертов*

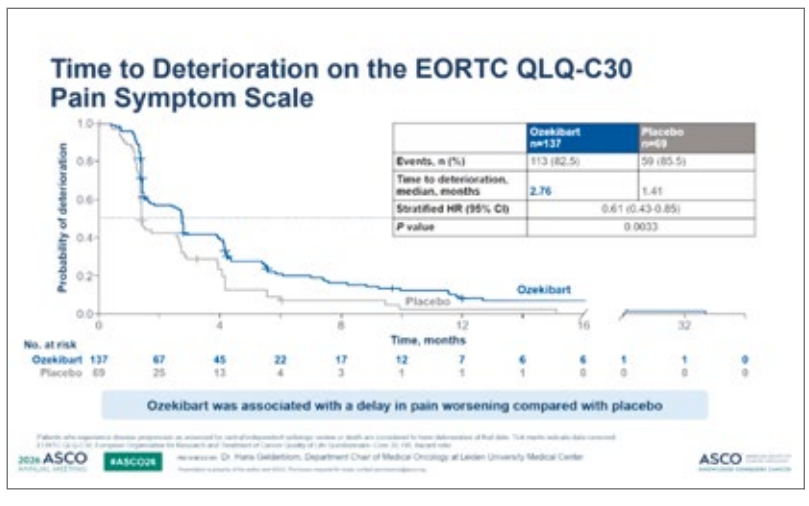


Рисунок 16. *Период до ухудшения состояния (по болевой шкале)*

Объединенный анализ исследований I и II фазы **afami-cel** у 153 пациентов с HLA-A*02-положительной, MAGE-A4-положительной распространенной синовиальной саркомой подтвердил значимую активность TCR-T-клеточной терапии. Частота объективного ответа составила 43,8%, медиана длительности ответа – 7,1 мес., при этом отдельные ответы сохранялись более 58 мес. Медиана ОВ в общей популяции составила 18,7 мес., а у пациентов с объективным ответом – 37,5 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями были синдром высвобождения цитокинов – 73,2%, тошнота – 64,1%, слабость – 45,8%, а также ожидаемые цитопении ≥3 степени после лимфодеплеции. К сожалению, сохраняется значительная ограниченность в доступности как самой методики, так и ее стоимости. Дополнительные факторы – это переносимость лечения, размер опухоли (чем меньше, тем лучше), а в дополнение – какова дальнейшая тактика?

В рандомизированном исследовании III фазы RINGSIDE варегацестат, пероральный ингибитор γ-секретазы, продемонстрировал выраженное преимущество над плацебо у пациентов с прогрессирующими десмоидными опухолями. ВБП была значимо выше в группе варегацестата (HR 0,16; 95% ДИ 0,07-0,38; p<0,0001), при этом медиана ВБП не была достигнута против 24,9 мес. в группе плацебо. Частота объективного ответа составила 55,7% против 9,1% (p<0,0001), включая 3 полных ответа. Однолетняя ВБП достигла 94,2% против 65,6%, двухлетняя – 88,9% против 56,7%. Нежелательные явления в большинстве случаев были 1-2 степени; однако снижение дозы потребовалось у 80% пациентов, а овариальная токсичность наблюдалась у 56% пременопаузальных женщин. В сравнении с нирогацестатом мы видим более быстрые эффекты, как клинические, так и рентгенологические. С учетом биологии самой опухоли сейчас самое время планировать исследования по продолжительности лечения, принимая во внимания его токсичность (в том числе овариальную дисфункцию).

В многоцентровом проспективном исследовании I/II фазы групп GEIS, ISG и FSG изучалась предоперационная комбинация трабектедина с лучевой терапией при резектабельных ретроперитонеальных L-саркомах. В исследование включены 56 пациентов, преимущественно с дедифференцированной липосаркомой; медиана размера опухоли составила 17 см. Рекомендуемой дозой трабектедина для II фазы стала 1,5 мг/м2 в сочетании с лучевой терапией 45 Гр за 25 фракций. Лечение по протоколу завершили 84% пациентов, операция выполнена у 91%, полная резекция достигнута у 96%. По критериям Choi частичный ответ отмечен у 26,7%, стабилизация – у 73,3%; по RECIST частичный ответ был редким – 2%, что подчеркивает значение оценки плотности опухоли при таком подходе. При медиане наблюдения 40 мес. 3-летняя ВБП

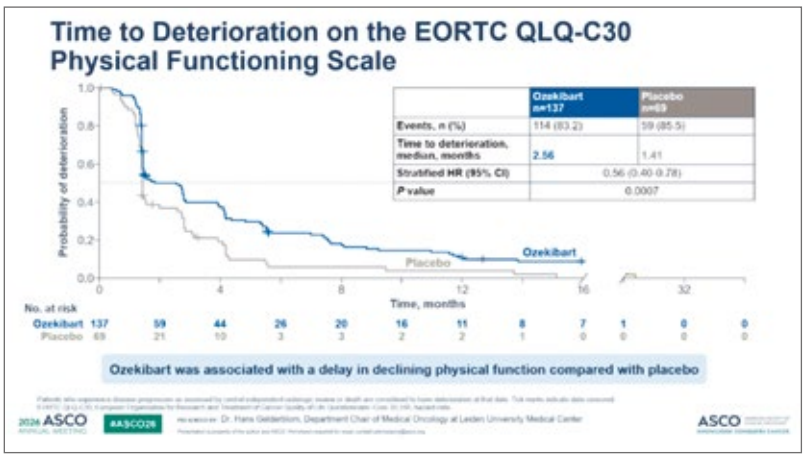


Рисунок 17. *Период до ухудшения состояния (функциональная шкала)*

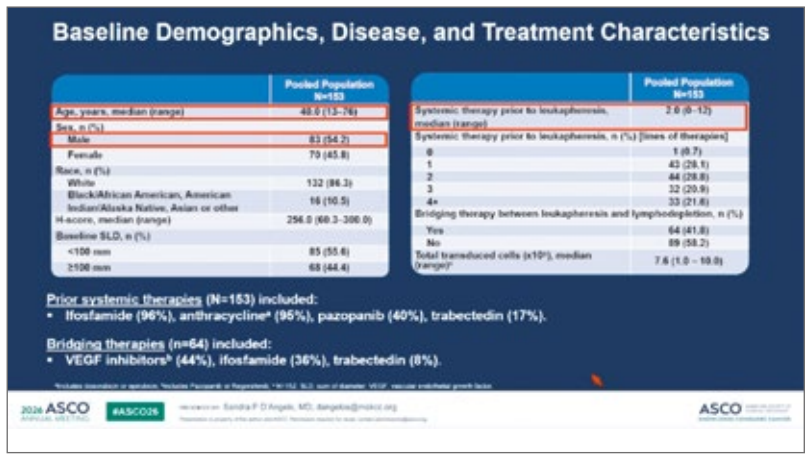


Рисунок 18. *Характеристики пациентов в исследовании*

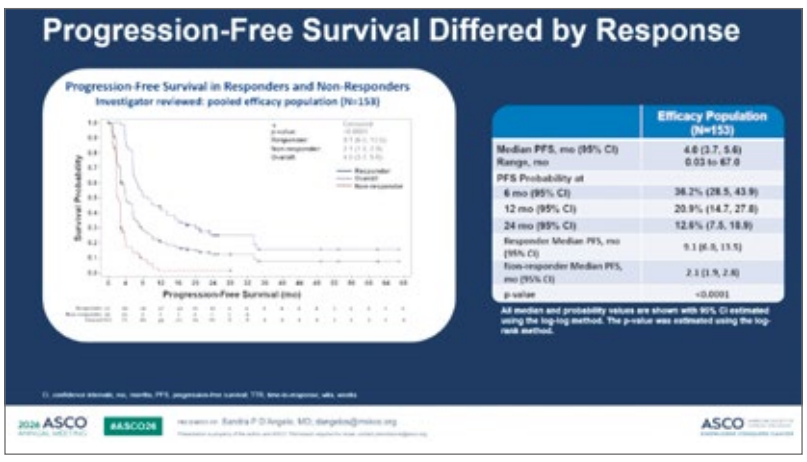


Рисунок 19. *ВБП в зависимости от ответа*

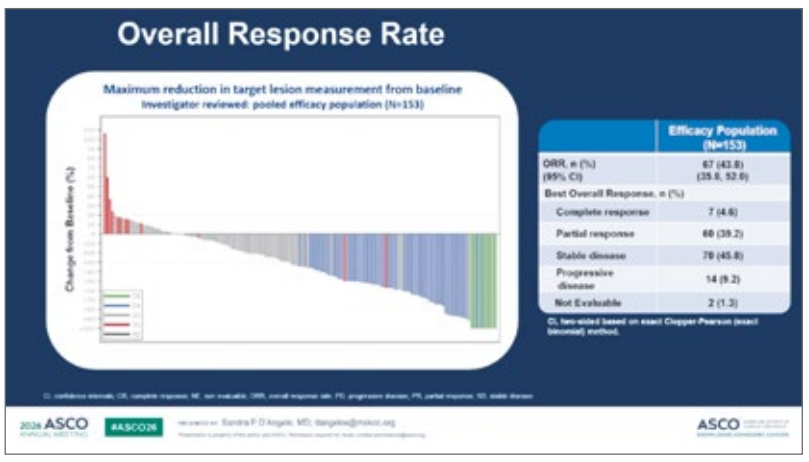


Рисунок 20. *Общая частота ответов*

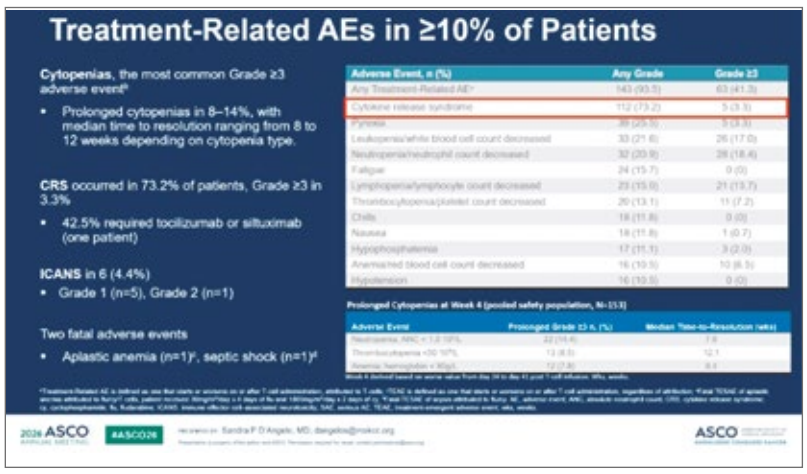


Рисунок 21. *Осложнения, связанные с лечением*

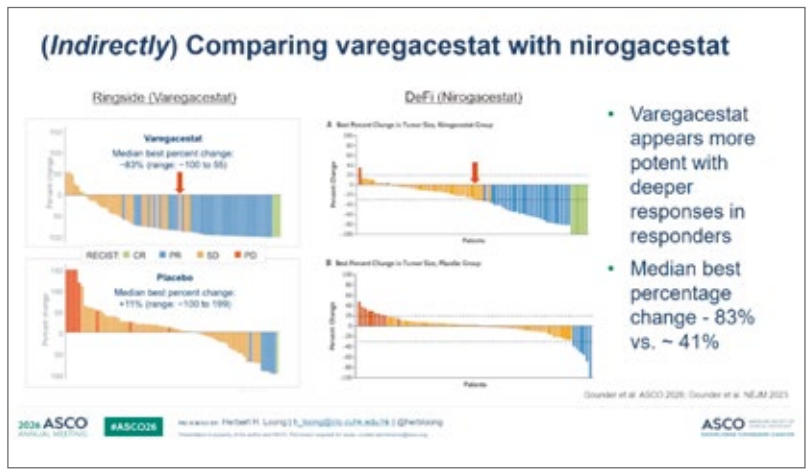


Рисунок 22. *Сравнительные результаты применения 2 препаратов*

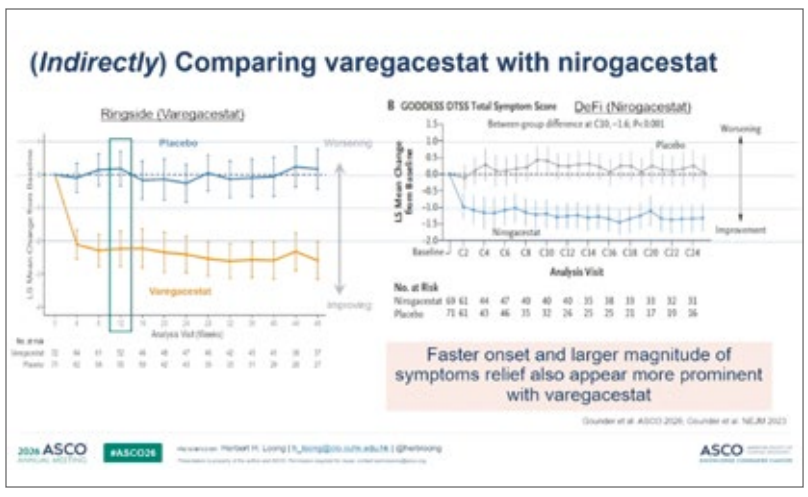


Рисунок 23. *Сравнительные результаты применения 2 препаратов*

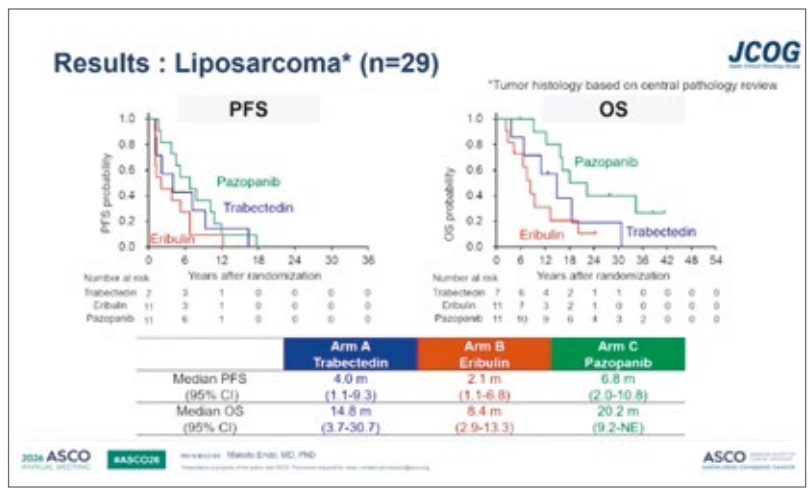


Рисунок 24. *Результаты по ВБП и ОВ в исследовании по липосаркоме*

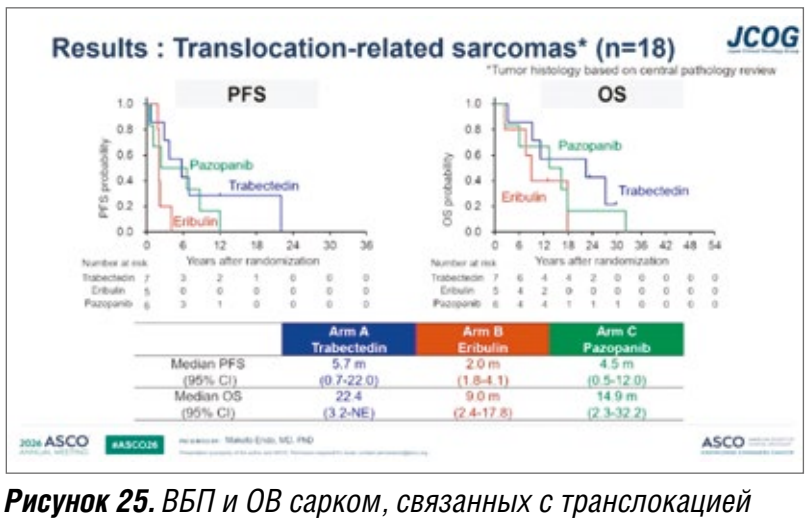


Рисунок 25. *ВБП и ОВ сарком, связанных с транслокацией*



Рисунок 29. *Основные результаты работы*

составила 70%, ОВ – 85%. Шероховатое исследование, набрано всего 5 случаев с лейомиосаркомой, адекватнее всего было бы исключить эти случаи. Проведение 3 циклов трабектедина перед удалением опухоли – также спорный вопрос, как и в целом концепция данного режима неоадъювантно. Но мы видим, что тренд в комбинации методов неоадъювантной терапии сарком продолжает набирать обороты.

Финальный анализ японского рандомизированного исследования II фазы 2ND-STEP/JCOG1802 сравнил трабектедин, эрибулин и пазопаниб во 2-й линии терапии распространенных сарком мягких тканей после доксорубицина. В исследование включены 120 пациентов. Медиана ВБП составила 2,9 мес. для трабектедина, 2,2 мес. для эрибулина и 3,8 мес. для пазопаниба; медиана ОВ – 14,7, 13,3 и 15,7 мес. соответственно. Контроль заболевания был наиболее высоким в группе пазопаниба – 64,9% против 50,0% для трабектедина и 37,1% для эрибулина. В подгруппе липосарком пазопаниб также показал наиболее длительные ВБП и ОВ – 5,2 и 18,0 мес. соответственно. На основании совокупности данных пазопаниб был выбран как наиболее перспективный препарат для дальнейшего сравнения с гемцитабином и доцетакселом в III фазе. В этом исследовании оговорок больше, чем самих выводов. В целом результаты соответствуют плюс/минус регистрационным для каждого из препаратов. Но… В каждую из групп попало по трети гистотипов с обозначением «other», а это может быть что угодно. Плюс в Японии для трабектедина регистрационная доза – 1,2 мг/м2, а для эрибулина и пазопаниба нет предпочтительного и исключающего назначения для липосаркомы соответственно. В целом ничего нового мы тут не увидели, и можно уже делать ставки, что выигравший пазопаниб провалится при сравнении с гемтаксом (особенно если такой же принцип набора по гистотипам сохранится).

Источники:

1. Dickson, et al. LBA2 – SARC041: A phase 3 randomized double-blind study of abemaciclib versus placebo in patients with advanced dedifferentiated liposarcoma. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. LBA2. DOI: 10.1200/JCO.2026.44.17_suppl.LBA2.

2. Wagner, et al. Безукластиниб с сунитинибом при распространенных GIST: исследование PEAK.

3. 11500 – Bezuclastinib plus sunitinib versus sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumors: Primary results from the phase 3 PEAK trial. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11500.

4. Jones, et al. Велзатиниб при распространенных GIST в 1-й и 2-й линиях.

5. 11501 – Velzatinib (IDRX-42) in first- or second-line advanced GIST by KIT mutation status: Subgroup analysis from the phase 1/1b Strate-GIST 1 study. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11501.

6. Stacchiotti, et al. Катеквентиниб при распространенной альвеолярной мягкотканной саркоме.

7. 11502 – Phase 3 APROMISS study: Single-agent catequentinib hydrochloride (AL3818) in patients with advanced alveolar soft part sarcoma. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11502.

8. Li, et al. Вебрелтиниб при распространенной светлоклеточной саркоме.

9. 11503 – Efficacy and safety of vebreltinib in advanced clear cell sarcoma: A multicenter phase 2 study, VEBrant. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11503.

10. Gelderblom, et al. Озекибарт при конвенциональной хондросаркоме.

11. 11504 – Tetravalent death receptor 5 agonist ozekibart (INBRX-109) in conventional chondrosarcoma: Secondary efficacy endpoints from the randomized pivotal phase 2 ChonDRAgon study. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11504.

12. D'Angelo, et al. Afami-cel при метастатической синовиальной саркоме.

13. 11505 – Pooled analysis of clinical outcomes of afamitresgene autoleucel in metastatic synovial sarcoma. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11505.

14. Gounder, et al. Варегацестат при прогрессирующих десмоидных опухолях.

15. 11506 – RINGSIDE: A randomized placebo-controlled phase 3 study of varedigestat in progressive desmoid tumors. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11506.

16. Alvarez, et al. Трабектедин с лучевой терапией при ретроперитонеальных L-саркомах.

17. 11507 – Trabectedin with concomitant radiation therapy in resectable retroperitoneal L-sarcoma: A multicenter prospective phase I/II study by GEIS, ISG, and FSG. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11507.

18. Endo, et al. Трабектедин, эрибулин и пазопаниб во 2-й линии терапии сарком мягких тканей.

19. 11508 – Final analysis of randomized phase 2 trial of second-line treatment for advanced soft tissue sarcoma: Comparison of trabectedin, eribulin, and pazopanib – 2ND-STEP, JCOG1802. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 11508.

НОВОСТИ ASCO 2026: ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Алризомадлин ± лизафтоклакс при рецидивирующих/метастатических саркомах в педиатрии (абстракт 10012)

В исследовании APG115XC103 оценивали ингибитор MDM2 алризомадлин в монотерапии или в комбинации с ингибитором BCL-2 лизафтоклаксом у интенсивно предлеченных детей с рецидивирующей/метастатической рабдомиосаркомой, саркомой Юинга, нейробластомой и другими саркомами мягких тканей. В группе монотерапии 16 пациентов получали алризомадлин в дозах 30-90 мг/м2 через день; дозолимитирующей токсичности не отмечено, а рекомендуемая доза для комбинации составила 90 мг/м2. Основными нежелательными явлениями ≥3 степени были тромбоцитопения – 42,9% при монотерапии и 38,9% в комбинации, нейтропения – 28,6% и 33,3% соответственно. В комбинированной группе среди 10 оценимых пациентов частота объективного ответа составила 30%, контроль заболевания – 80%; зарегистрированы полный ответ при саркоме Юинга и частичные ответы при рабдомиосаркоме и нейробластоме. Интересные данные предварительной противоопухолевой активности двойного воздействия на MDM2/BCL-2 у детей с рефрактерными саркомами и нейробластомой [1].

Быстрая инфузия динутуксимаба при рецидивирующей/рефрактерной нейробластоме высокого риска (абстракт 10013)

Пилотное исследование RAPID показало осуществимость сокращенной инфузии динутуксимаба у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной нейробластомой высокого риска. Одиннадцать пациентов с медианой возраста 14 лет получали динутуксимаб 17,5 мг/м2/сут. в течение 4 дней в виде 2-4-часовой инфузии в комбинации с иринотеканом/темозоломидом или циклофосфамидом/топотеканом. Все пациенты достигли первичной конечной точки; медиана длительности инфузии составила 2 часа. Средний балл боли был низким – 0,4, а потребность в опиоидах снизилась на 78% по сравнению со стандартной инфузией до включения в исследование. Амбулаторное введение было проведено у 7 пациентов без госпитализации. Основными токсичностями 3 степени были повышение АЛТ и гипокалиемия – по 27%. Исследование поддерживает дальнейшую многоцентровую оценку быстрой инфузии динутуксимаба как способа снизить нагрузку лечения без потери переносимости [2].

Кабозантиниб как поддерживающая терапия при солидных опухолях ультравысокого риска в педиатрии (абстракт 10014)

В промежуточном анализе исследования CaboMain оценивался кабозантиниб в качестве поддерживающей терапии у пациентов с педиатрическими солидными опухолями ультравысокого риска после достижения контроля заболевания. Кабозантиниб назначали в дозе 40 мг/м2/сут. до 365 дней. Основная гипотеза заключалась в повышении 1-летней выживаемости без прогрессирования с исторически ожидаемых <25% до ≥45%. В промежуточный анализ вошли 13 пациентов, достигших 1 года от начала терапии; 8 из них сохраняли выживаемость без прогрессирования через 12 месяцев. Среди пациентов, достигших годичной ВБП, были больные нейробластомой, саркомой Юинга и остеосаркомой. Поскольку критерий промежуточной эффективности был достигнут, набор в исследование продолжается. Очередная работа о возможной пользе поддерживающей терапии, но по большей части – эффект еще одного ИТК, который может быть применен при рефрактерном течении сарком [3].

Олапариб + цераласертиб при рецидивирующей резектабельной остеосаркоме с поражением легких (абстракт 10015)

В исследовании II фазы изучали комбинацию ингибиторов PARP и ATR – олапариба и цераласертиба – у пациентов 12-40 лет с рецидивирующей остеосаркомой. Отдельная когорта включала пациентов с резектабельным заболеванием, ограниченным легкими, что позволило оценить не только клинические исходы, но и возможность получения парных образцов опухоли до и после лечения. В эту когорту вошли 10 пациентов; медиана возраста составила 19,3 года, медиана числа предшествующих линий терапии – 3. Семь пациентов (70%) прошли запланированную торакальную операцию с получением парных образцов. Через 12 месяцев без события оставались 4 пациента (40%); 12-месячная бессобытийная выживаемость составила 40±15,5%, общая выживаемость – 90±9,5%. Несмотря на широкий доверительный интервал и пересечение с историческим контролем, исследование демонстрирует возможность включения пациентов с резектабельными легочными метастазами остеосаркомы в ранние фазы клинических исследований с проведением предоперационной терапии и коррелятивных биомаркерных анализов [4].

Лучевая терапия метастатических очагов при рабдомиосаркоме высокого риска (абстракт 10002)

В проспективном исследовании RMS13 анализировали роль риск-адаптированной лучевой терапии метастатических очагов у детей с метастатической рабдомиосаркомой высокого риска. В исследование были включены 39 пациентов, медиана возраста составила 9,5 года; у 64% опухоли были FOXO1 fusion-positive, у 74% имелось поражение лимфоузлов, а у 67% счет Oberlin превышал 1. Пятилетняя бессобытийная выживаемость в общей группе составила 31,6%, при этом была существенно ниже у пациентов с Oberlin >1 – 16,2% против 61,5% при Oberlin ≤1. Основным паттерном неудачи оставалось отдаленное прогрессирование: 5-летняя кумулятивная частота отдаленного прогрессирования составила 54%, локального – 14,4%. Особое значение имела локализация метастазов: среди необлученных мягкотканных метастатических очагов рецидив возник в 41% случаев, тогда как среди костных очагов – только в 8%. Эти данные указывают, что мягкотканные метастазы при рабдомиосаркоме высокого риска могут требовать консолидирующей лучевой терапии даже при достижении полного ответа.

Полигенный риск-скор для прогнозирования антрациклин-ассоциированной кардиомиопатии у выживших после детского рака (абстракт 10003)

В исследовании COG-ALTE03N1 оценивали возможность улучшения прогноза антрациклин-ассоциированной кардиомиопатии у долгосрочно выживших после детского рака с помощью специфического полигенного риск-скора. В анализ включали пациентов, получавших антрациклины; обучающая выборка включала 106 случаев кардиомиопатии и 180 контролей, тестовая – 27 случаев и 44 контроля. Пациенты с кардиомиопатией получили более высокую кумулятивную дозу антрациклинов – медиана 330 против 240 мг/м2, и чаще подвергались лучевой терапии на грудную клетку – 24,8% против 19,2%. Добавление специфического для выживших после детского рака PRS-S к клинической модели улучшало прогностическую точность: AUC увеличилась с 0,63 до 0,70, p=0,04. При этом 85% случаев были отнесены к группе высокого риска, а скорректированная отрицательная прогностическая ценность составила 95,1%. В отличие от этого, полигенные риск-скоры сердечной недостаточности, разработанные для общей популяции, не улучшали клиническую модель. Полученные данные поддерживают использование специализированных генетических моделей риска для персонализации кардиологического наблюдения у пациентов, перенесших противоопухолевую терапию в детском возрасте.

Источники:

1. Zhang, et al. 10012 – Alrizomadlin (APG-115) alone or in combination with lisaftoclax (APG-2575) for the treatment of pediatric patients with relapsed/metastatic rhabdomyosarcoma (RMS) or other soft-tissue sarcomas (STSs). J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 10012.

2. Onyeama, et al. 10013 – RAPID: A pilot feasibility study of rapid infusion dinutuximab for patients with relapsed/refractory high-risk neuroblastoma. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 10013.

3. Shah, et al. 10014 – Interim analysis of CaboMain: A prospective single-arm phase II trial of cabozantinib as maintenance therapy for "ultra-high-risk" pediatric solid tumors. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 10014.

4. Forrest, et al. 10015 – A phase II study of olaparib and ceralasertib in patients with relapsed osteosarcoma: Efficacy in the resectable lung-only cohort and results of correlative biomarker studies. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 10015.

5. Mendelson, et al. 10002 – Irradiation of metastatic sites and outcomes in children with high-risk rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 10002.

6. Sharafeldin, et al. 10005 – Predicting anthracycline-related cardiomyopathy in childhood cancer survivors: Utility of survivor-specific polygenic risk score – COG-ALTE03N1. J Clin Oncol. 2026; 44 (suppl.16), abstr. 10005.

ASCO 2026. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЁННОГО НМРЛ С ИНСЕРЦИЯМИ 20 ЭКЗОНА EGFR

Общая распространенность мутаций EGFR составляет около 40% у пациентов азиатского происхождения и около 14% у пациентов европеоидного происхождения [1].

Инсерции в 20 экзоне EGFR являются третьим по частоте вариантом EGFR-мутаций при НМРЛ и составляют около 4–12% от всех EGFR-мутаций [2]. Данная молекулярная подгруппа исторически характеризуется меньшей чувствительностью к классическим ингибиторам тирозинкиназы EGFR по сравнению с более распространёнными мутациями del19 EGFR и L858R (21 ex). Стандартной терапией для местно-распространенного и метастатического НМРЛ с EGFR ex20ins ранее считалась платиносодержащая химиотерапия. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляла 5,7 месяцев (95% ДИ 3,0-10,9) [3]. При этом, медиана ВБП у пациентов с более распространенными мутациями EGFR (del19 и L858R) при применении таргетной терапии осимертинибом составила 18,9 месяцев (HR=0,46; p<0,0001), а медиана общей выживаемости (ОВ) - 38,6 месяцев (95% ДИ 34,5-41,8) [4].

Существенным шагом вперёд в лечении пациентов с EGFR exon20ins стало появление биспецифического антитела к EGFR и MET - амивантамаба.

В международном рандомизированном исследовании III фазы PAPILLON [5] - 308 пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией EGFR 20 экзоне, не получавших системную терапию ранее, распределили 1:1 в группу амивантамаб+химиотерапия (153 пациента) против группы, получивших только химиотерапию (155 пациентов). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). При прогрессировании в группе химиотерапии пациентам разрешался прием монотерапии амивантамабом.

Применение амивантамаба позволило достичь медианы ВБП в 11,4 месяца против 6,7 месяцев (HR=0,395, [95% ДИ 0,30-0,53]; P<0,001) (рис.1), а также существенно продлить медиану времени до начала следующей линии терапии (TTST, Time to Subsequent Therapy) в 17,7 месяцев против 9,9 месяцев соответственно (HR=0,35; [95% ДИ 0,25-0,49]; p <0,0001) [6].

Преимущество наблюдалось во всех заранее определённых подгруппах пациентов, включая больных с метастазами в головной мозг. Лечение сопровождалось более глубокими и длительными ответами на терапию.

Нейтропения, паронихии и кожная сыпь были наиболее частыми нежелательными явлениями, отмеченными не менее чем у 15% пациентов в любой из групп. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й степени тяжести и выше были:

- в группе амивантамаба с химиотерапией - нейтропения (33%), лейкопения (11%) и кожная сыпь (11%);
- в группе химиотерапии - нейтропения (23%), анемия (12%) и тромбоцитопения (10%).

Частота инфузионных реакций составила 42% в группе амивантамаба с химиотерапией и 1% в группе только химиотерапии.

На ASCO2026 были представлены результаты III фазы рандомизированного исследования WU-KONG28 [7], в котором сравнивали препарат савозертиниб с платиносодержащей химиотерапией (XT) в первой линии у пациентов с НМРЛ с инсерцией в 20 экзоне.

В данное исследование включили 324 пациента с морфологически подтвержденным местнораспространенным и метастатическим НМРЛ с подтвержденной мутацией в 20 экзоне, ранее не получавших лечение.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования, вторичными - общая выживаемость, частота объективного ответа, длительность ответа, изменение размеров опухоли, безопасность, фармакокинетика препарата.

Рандомизация происходила 1:1 - 163 пациента были включены в группу санвозертиниба (300 мг ежедневно внутрь) против платиносодержащей химиотерапии (карбоплатин AUC5 + пеметрексед 500 мг/м2, Q3W 6 циклов, далее поддерживающая терапия пеметрекседом), включающей 161 пациента.

Лечение санвозертинибом обеспечило статистически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования по сравнению с химиотерапией - 10,3 месяца против 7,5 месяца соответственно (HR=0,65; [95% ДИ 0,50-0,85]; p=0,0006) (рис.3).

Через 12 месяцев без признаков прогрессирования оставались 46,1% пациентов в группе санвозертиниба и 26,7% пациентов в группе химиотерапии.

Частота объективного ответа составила 58,9% в группе санвозертиниба и 31,1% в группе химиотерапии. Медиана максимального уменьшения размеров опухоли достигла 42,1% и 24,7% соответственно, а медиана длительности ответа составила 11,2 месяца (95% ДИ 8,2-13,9), против 7,1 месяца (95%ДИ 6,9-11,1) (рис.4).

Нежелательные явления 3-й степени и выше были зарегистрированы более чем у 75% пациентов, получавших санвозертиниб, наиболее частыми токсическими эффектами ≥3 степени были повышение уровня креатинина в сыворотке крови, диарея и анемия.

Современные достижения в лечении распространённого НМРЛ с инсерциями в 20 экзоне существенно расширили терапевтические возможности этой ранее неблагоприятной подгруппы пациентов. Несмотря на сопоставимую эффективность новых подходов по ключевым суррогатным конечным точкам, выбор терапии должен учитывать различия в механизме действия, последовательности применения и профиле токсичности. Таргетная терапия может рассматриваться как важная опция в последующих линиях, позволяя сохранить дополнительные терапевтические возможности.

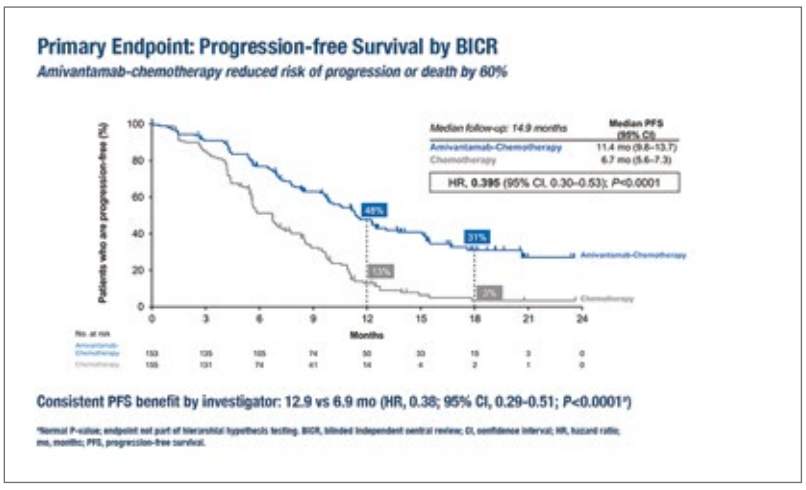


Рисунок 1. *Выживаемость без прогрессирования в исследовании PAPILLON на фоне приема амивантамаба в сочетании с химиотерапией по сравнению с применением только химиотерапии*

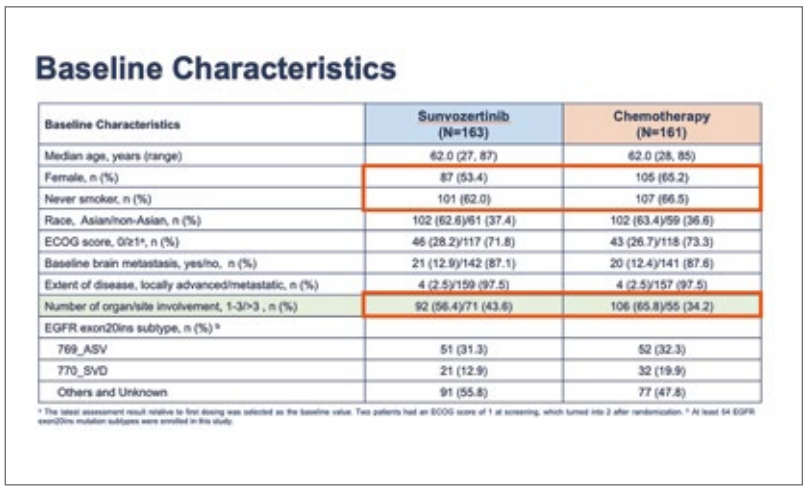


Рисунок 2. *Исходные характеристики пациентов*

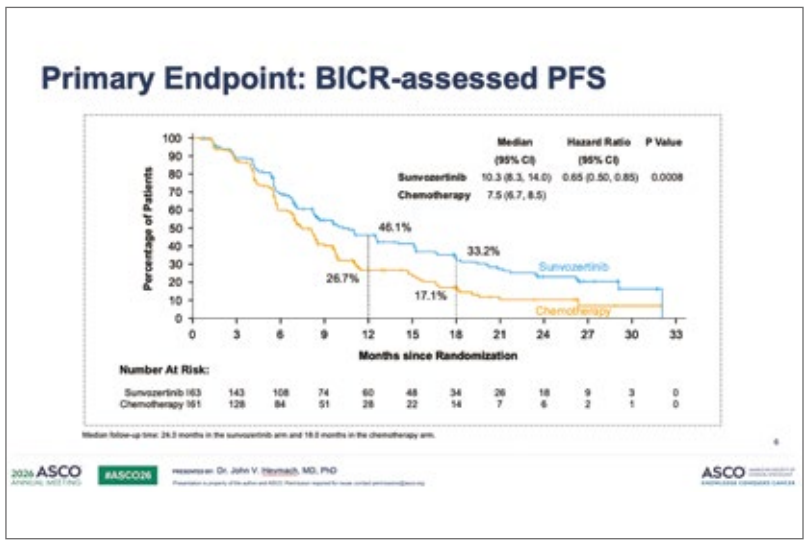


Рисунок 3. *Выживаемость без прогрессирования в исследовании WU-KONG28 на фоне приема санвозертиниба по сравнению с применением только химиотерапии*

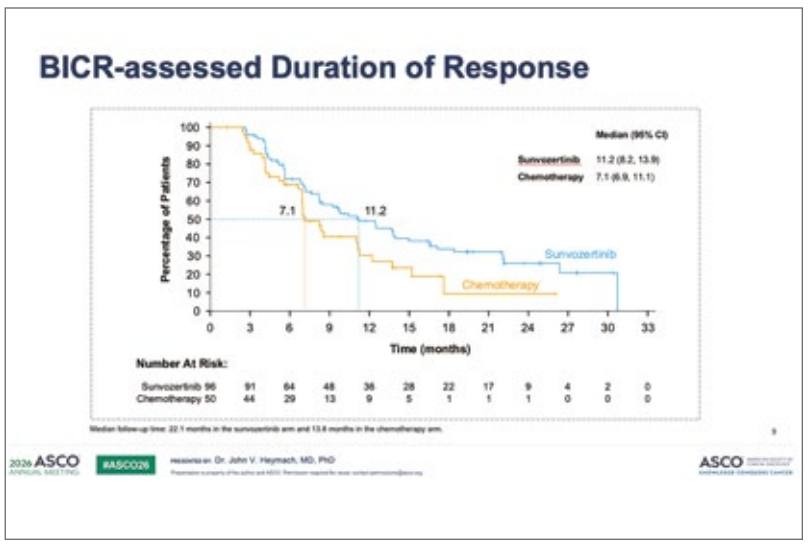


Рисунок 4. *Длительность ответа на фоне приема приема санвозертиниба по сравнению с применением только химиотерапии*

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 06. 2026

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

Источники:

1. *Zhang Y.-L., Yuan J.-Q., Wang K.-F. et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis // Oncotarget. — 2016. — Vol. 7, No. 48. — P. 78985–78993. — DOI: 10.18632/oncotarget.12587.*
2. *Burnett H., Emich H., Carroll C. et al. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review // PLOS ONE. — 2021. — Vol. 16, No. 3. — e0247620. — DOI: 10.1371/journal.pone.0247620.*
3. *Ou S.-H.I., Lin H.M., Hong J.-L., Yin Y., Jin S., Lin J., Mehta M., Nguyen D., Neal J.W. Real-world response and outcomes in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutations // Journal of Clinical Oncology. — 2021. — Vol. 39, No. 15 Suppl. — Abstract 9098. — DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9098.*
4. *Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. // N Engl J Med —2020. —Vol. 382, No. 1. — P. 41–50.— DOI: 10.1056/NEJMoa1913662.*
5. *Zhou C., Tang K.-J., Cho B.C. et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions // The New England Journal of Medicine. — 2023. — Vol. 389, No. 22. — P. 2039–2051. — DOI: 10.1056/NEJMoa2306441.*
6. *Zhou C., Tang K.J., Cho B.C. и соавт. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions // New England Journal of Medicine. 2023. Vol. 389, № 22. P. 2039–2051. DOI: 10.1056/NEJMoa2306441.*
7. *Zhou C., Greillier L., Liu G., John T., Xing L., Kowalski D., et al. First-line sunvozertinib in NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations // New England Journal of Medicine. 2026. Online ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2604461. Published online: 29 May 2026.*

Материал подготовила
Е.Рунова

ASCO 2026. PROTEUS TRIAL: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА «СТАРУЮ» ПРОБЛЕМУ

На ASCO 2026 онкоурологическим исследованиям посвящено большое внимание. Тем не менее, есть ли среди них те, которые способны изменить нашу реальную клиническую практику прямо сейчас, вопрос довольно дискутабельный. Первым на эту роль претендует исследование PROTEUS – рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности периоперационной терапии апалутамидом и андроген-депривационной терапией (АДТ) с последующей радикальной простатэктомией (РПЭ) против АДТ + РПЭ среди пациентов высокого риска локализованного или местнораспространенного рака предстательной железы (РПЖ).

Вопросу неоадъювантной терапии при локализованном РПЖ высокого риска посвящено не одно исследование [1]. В единственной работе III фазы (до презентации PROTEUS) – PUNCH trial – доцетаксел + АДТ + РПЭ сравнивался с РПЭ среди пациентов высокого риска. Первичной конечной точкой явилась 3-летняя биохимическая выживаемость без прогрессирования (бВВП). Исследование оказалось негативным: проведение неоадъювантной химиогормонотерапии (ХГТ) не продемонстрировало улучшение 3-летней бВВП (p=0,11). Одной из причин подобного результата, по мнению авторов, явилось проведение спасительной лучевой терапии (ЛТ) +/- АДТ до достижения первичной конечной точки. При этом отмечены статистически значимые различия в клинически важных вторичных конечных точках в пользу ХГТ: бессобытийной выживаемости (БСВ) (ОР 0,61; 95% ДИ 0,48-0,78), безметастатической выживаемости (БМВ) (ОР 0,70; 95% ДИ 0,51-0,95), общей выживаемости (ОВ) (ОР 0,61; 95% ДИ 0,40-0,94) [2].

Исследования по изучению ингибиторов андрогенного сигнала (ИАС) + АДТ в периоперационном варианте достаточно гетерогенны как по критериям включения (высокий риск +/- промежуточный), экспериментальной лечебной группе (монотерапия ИАС или комбинированный подход), так и длительности неоадъювантного и адъювантного этапов. Первичной конечной точкой в большинстве из них служила частота полного патоморфологического ответа (pCR = ypT0) и достижение минимальной резидуальной болезни (MRD) (резидуальная опухоль ≤5 мм в наибольшем измерении при ≤ypT2) [3].

В PROTEUS включены пациенты с локализованным РПЖ высокого риска согласно критериям NCCN или местнораспространенным процессом, все рандомизированы в 2 группы – 6 курсов апалутамида + АДТ до и после РПЭ (АПА+АДТ) или 6 курсов АДТ до и после РПЭ. Факторами стратификации явились – cN-статус (cN0 vs cN1), балл по Глисону (7 vs 8-10) и регион. Проведение адъювантной и спасительной ЛТ возможно согласно локальной практике центра. Детальнее дизайн исследования представлен на рисунке 1.

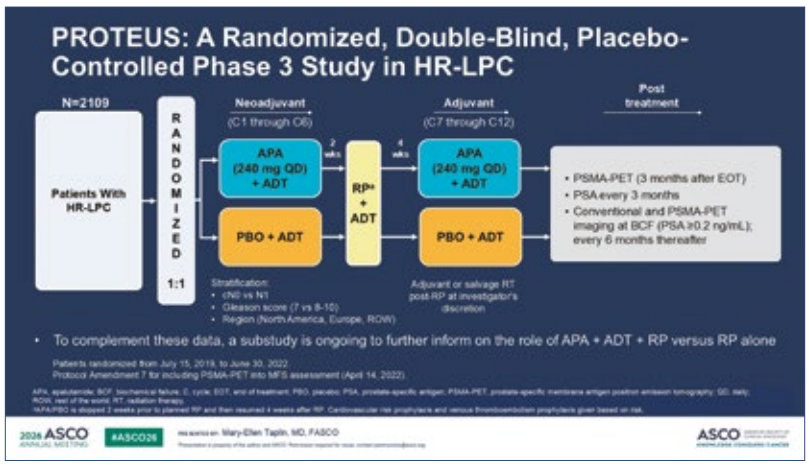


Рисунок 1. *Дизайн исследования PROTEUS*

В исследовании две первичных конечных точки – pCR/MRD и БМВ (время от рандомизации до появления отдаленных метастазов согласно стандартным методам визуализации (КТ/МРТ) или ПЭТ/КТ с ПСМА или смерти от любой причины). Стоит обратить внимание, что проведение ПЭТ/КТ с ПСМА стало возможным лишь с 2022 года (набор в исследование начат в 2019 году). Вторичные конечные точки (указаны в иерархическом порядке): БСВ, время до первой последующей терапии, время до отдаленных метастазов по КТ/МРТ и ПЭТ/КТ с ПСМА, отсутствие данных за опухолевый процесс к 4м годам, БМВ по КТ/МРТ, время до роста ПСА у пациентов с восстановленной концентрацией тестостерона.

Обе группы пациентов сбалансированы по основным признакам. Восемь баллов и более по Глисону у 95% пациентов, ≥cT3 у 35%, cN1 у 12 пациентов в каждой из групп, уровень ПСА ≥20 нг/мл у 38,5% и 41,5% среди пациентов АПА+АДТ и АДТ.

В исследовании достигнуты обе первичные конечные точки. Частота pCR/MRD девятикратно выше в группе АПА+АДТ, чем в контрольной группе (8,9% vs 1,0%; ОШ 10,17, p <0,0001). При незапланированном анализе по оценке резидуальной опухолевой нагрузки (опухоль ≤0,25 см3 при ≤ypT2, N0) также показано преимущество АПА+АДТ (30,6% vs 11,7%; p <0,0001) (рис. 2).

Периоперационная терапия АПА + АДТ продемонстрировала снижение риска развития отдаленных метастазов и смерти на 20% в сравнении с монотерапией АДТ (5-летний показатель: 78,2% vs 73,5%; ОР 0,80; 95% ДИ 0,67-0,96, p=0,02) (рис. 3).

Эффективность комбинации ИАС+АДТ продемонстрирована в следующих вторичных точках:

- БСВ – медиана, 57,1 мес. vs 38,4 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,63-0,80, p <0,0001);
- Время до первой последующей терапии – медиана, 74,2 мес. vs 41,5 мес. (ОР 0,65; 95% ДИ 0,57-0,73, p <0,0001) (рис. 4);
- Время до отдаленных метастазов по КТ/МРТ и ПЭТ/КТ с ПСМА – 5-летний показатель, 82,8% vs 76,2% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,83, p=0,0002);
- Отсутствие признаков заболевания к четырем годам – 21,9% vs 18,3% (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,01-1,55, p=0,04);
- БМВ согласно стандартным методам визуализации – 5-летний показатель, 87,1% vs 83,9% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,67-1,07, p=0,15) (рис. 5);
- Медиана времени восстановления концентрации тестостерона после завершения однолетнего периода терапии составила в группе АПА+АДТ 8,1 мес., а в группе АДТ – 6,6 мес. В связи с отсутствием различий в вышеуказанном пункте оценка выживаемости до роста ПСА среди пациентов с восстановленным тестостероном носит незапланированный характер (на 5-летнем отрезке у трети пациентов не развивается ПСА-рецидив).

Медиана длительности терапии в обеих группах составила 11 мес. Нежелательные явления (НЯ) 3-4 степени отмечены у 27,5% пациентов в группе АПА+АДТ и 18,9% в группе АДТ. В группе комбинации в несколько раз чаще требовалась редукция дозы препаратов (11,2% vs 2,3%) и перерывы в лечении (12,2% vs 4,4%).

Среди НЯ особого интереса очевидно превалировала сыпь в группе АПА+АДТ (3-4 степени: 5,9% vs 0,3%). Детальнее на рисунке 6.

А что по общей выживаемости? Авторы не представили информацию о важнейшей конечной точке в презентации и довольно скромно упомянули о ней в тексте статьи, опубликованной в NEJM [4]. Далее цитата в переводе автора заметки: «При медиане наблюдения 5 лет и общей смертности 8,5% анализ ОВ в группе АПА+АДТ по сравнению с АДТ показал ОР смерти 1,08, что ниже заранее установленного порога неприемлемого уровня вреда». При погружении в дополнительные материалы обнаружено, что установленным пороговым значением ОР ОВ явилось 1,15 при неприемлемом уровне вреда 1,3. Довольно сложная конструкция для восприятия клиницистом (а можно ли этим данным верить?).

Пора ли утвердить периоперационную терапию апалутамидом стандартом для пациентов с РПЖ высокого риска? Лишь статистически - да, но есть нюансы:

1. Не все пациенты высокого риска обладают одинаковым прогнозом.

В ретроспективный анализ EMPaCT включено 1360 пациентов высокого риска с локализованным РПЖ (наличие хотя бы одного из следующих факторов: ПСА >20 нг/мл, cT3-T4, 8-10 баллов по Глисону), которым проведена РПЭ [5]. Далее пациенты распределены в 3 группы в зависимости от количества факторов риска (ФР): благоприятный прогноз – 1 ФР, промежуточный – 2 ФР, небла-

Продолжение на следующей стр.

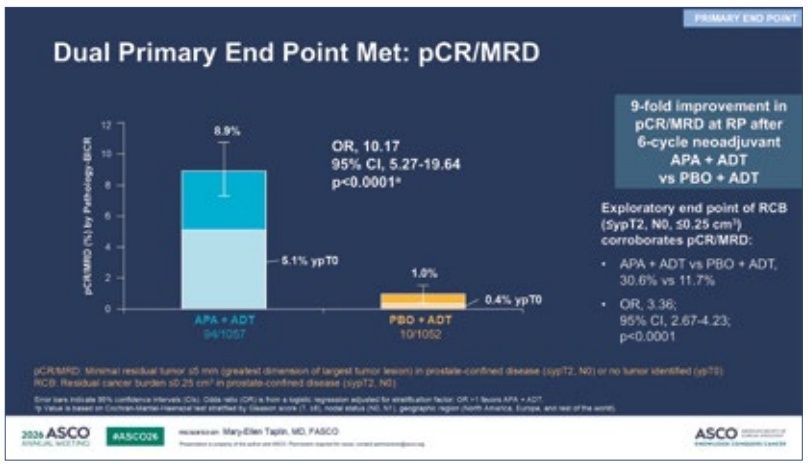


Рисунок 2. *Первичная конечная точка исследования (1/2) – pCR/MRD*

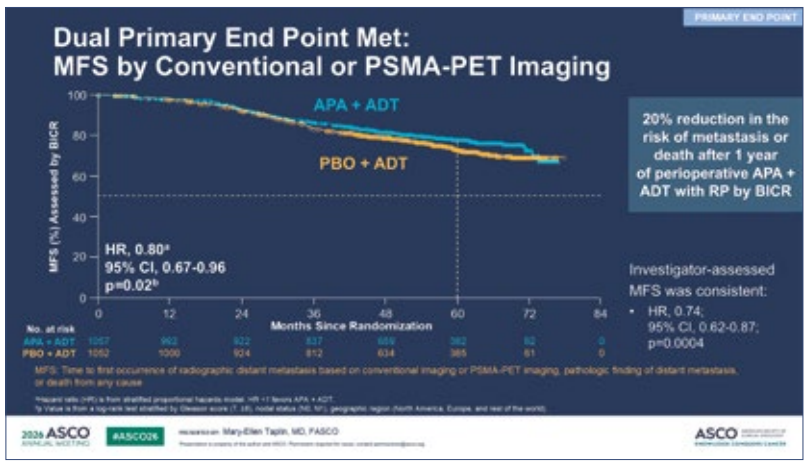


Рисунок 3. *Первичная конечная точка исследования (2/2) – безметастатическая выживаемость*

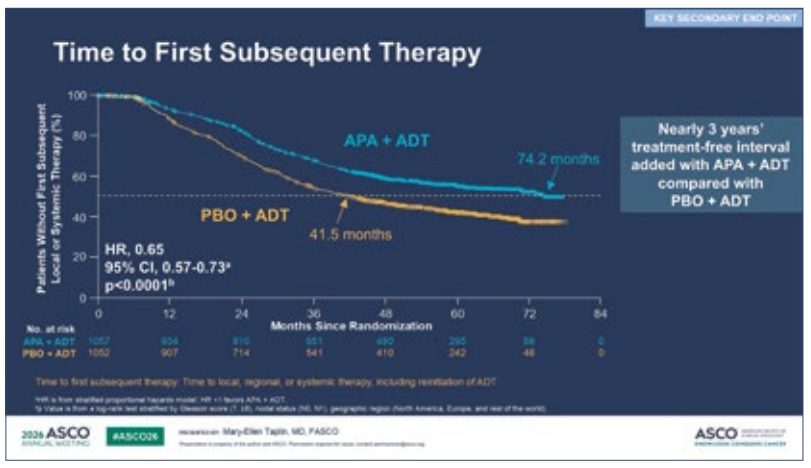


Рисунок 4. *Вторичная конечная точка – время до первой последующей терапии*

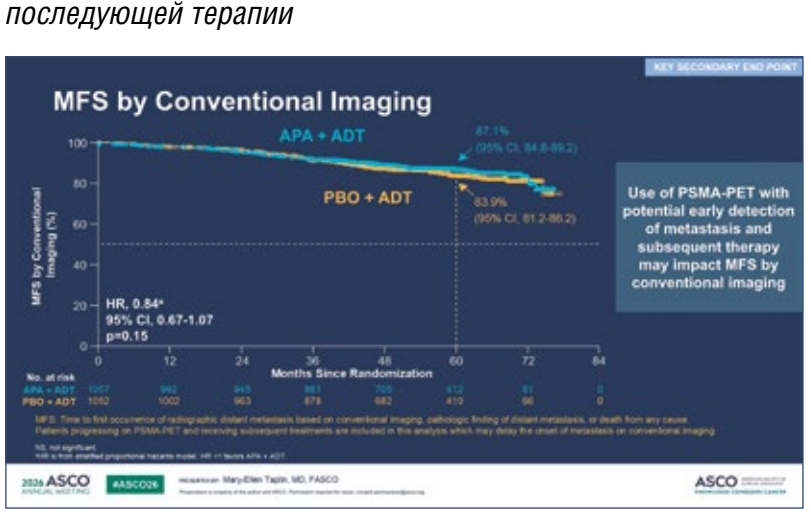


Рисунок 5. *Безметастатическая выживаемость согласно стандартным методам визуализации*

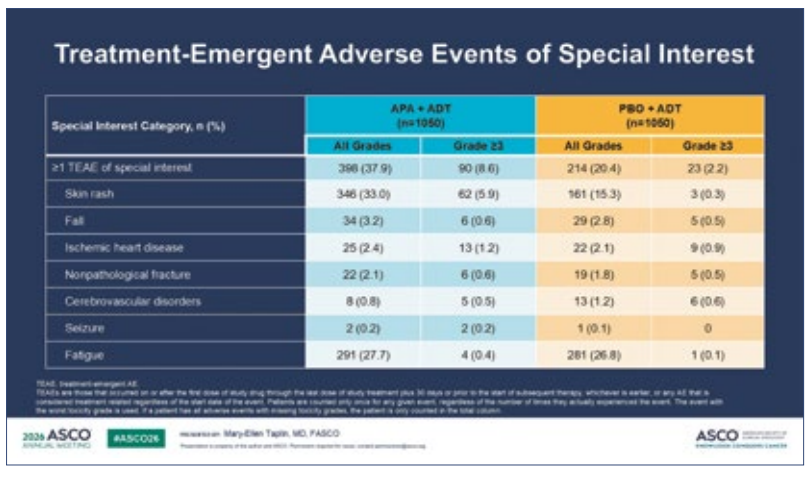


Рисунок 6. *Нежелательные явления особого интереса*

Начало на предыдущей стр.

гоприятный – 3 ФР. Пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость составила 97%, 88,8% и 73,3% (p <0,0001) для вышеуказанных групп соответственно (рис. 7). Кажется, что периоперационную гормональную терапию разумнее использовать для пациентов промежуточного и неблагоприятного прогнозов. Интересно увидеть подобный поданализ в дальнейшем в рамках данного проспективного исследования.

2. АДТ перед РПЭ для пациентов высокого риска не является стандартной опцией.

На текущий момент неоадъювантная гормонотерапия не рекомендована пациентам, являющимися кандидатами для РПЭ [6]. Решение о необходимости АДТ принимается только после РПЭ при наличии ФР. В настоящий момент продолжается набор во вторую часть исследования PROTEUS, в котором АПА+АДТ с последующей РПЭ сравнивается с РПЭ без предоперационной АДТ.

3. Необходим ли адъювант пациентам, достигшим pCR/MRD?

Как и в других работах по периоперационному лекарственному подходу (дурвалумаб + GC vs GC и энфортумаб-ведотин+пембролизумаб vs GC при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря,) остается неясным роль адъюванта в случае достижения полного патоморфологического ответа. Данную немногочисленную когорту пациентов (8,9%) следует рассмотреть, как кандидатов для де-эскалации

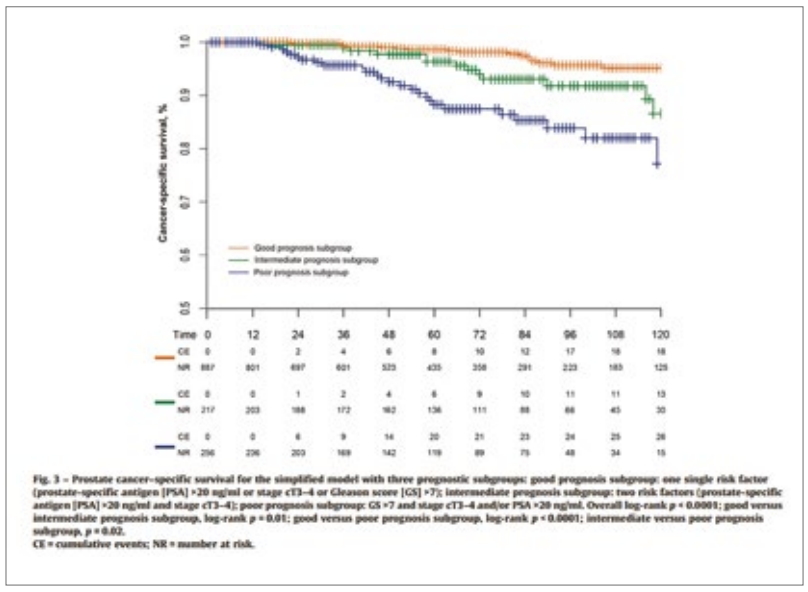


Fig. 3 – Prostate cancer-specific survival for the simplified model with three prognostic subgroups: good prognosis subgroup: one single risk factor (prostate-specific antigen [PSA] >20 ng/ml or stage cT3–4 or Gleason score [GS] >7); intermediate prognosis subgroup: two risk factors (prostate-specific antigen [PSA] >20 ng/ml and stage cT3–4); poor prognosis subgroup: GS >7 and stage cT3–4 and/or PSA >20 ng/ml. Overall log-rank $p < 0.0001$; good versus intermediate prognosis subgroup, log-rank $p = 0.01$; good versus poor prognosis subgroup, log-rank $p < 0.0001$; intermediate versus poor prognosis subgroup, $p = 0.02$.
CE = cumulative events; NR = number at risk.

Рисунок 7. *Опухоль-специфическая выживаемость в исследовании EMPaCT*

терапии.

4. Безметастатическая выживаемость – суррогат ОВ в эру ПЭТ/КТ с ПСМА?

Известный факт, что безметастатическая выживаемость является валидированной промежуточной конечной точкой для ОВ при локализованном РПЖ [7]. Данный вывод получен при проведении метаанализа индивидуальных данных пациентов из рандомизированных исследований по поводу локализованного РПЖ, где стандартными методами визуализации явились КТ/МРТ/ОСГ. Продемонстрирует ли БМВ подобную прогностическую значимость при ПЭТ/КТ с ПСМА? Тема для дальнейших исследований. При оценке БМВ только стандартными методами визуализации статистически значимых различий не отмечено. Вероятно, с целью увеличения число метастатических событий в протокол добавили ПЭТ/КТ с ПСМА. Получилось! Использование уже обоих методов визуализации уже позволило показать различия в БМВ.

5. Немаловажным значением обладает качество жизни пациентов в процессе периоперационной терапии. На ASCO 2026 эта информация не представлена. Есть ощущение, что этот анализ мы увидим позднее.

6. Что в итоге по общей выживаемости?

В исследовании STAMPEDE (M0), сравнившем абиратерона ацетат+АДТ+ДЛТ vs АДТ+ДЛТ у пациентов высокого и очень высокого риска, также первичной конечной точкой служила БМВ. При медиане наблюдения 6 лет показано преимущество комбинированной гормонотерапии как в отношении БМВ (ОР 0,53; p <0,0001), так и ОВ (ОР 0,60; p <0,0001)[8]. При медиане наблюдения 5 лет в PROTEUS показана только БМВ. Может, подождать результата по ОВ?

Результаты исследования PROTEUS являются знаковыми в периоперационном подходе при локализованном РПЖ высокого риска или местнораспространенном процессе, ведь это первое позитивное РКИ III фазы в данной области. Принимая во внимание растущую экономическую нагрузку при одобрении каждой новой опции, токсичность лечения, неоднозначное отношение к БМВ необходимо тщательно отбирать кандидатов для данного подхода (на основе клинико-патоморфологических ФР?), к тому же сохраняется интрига в отношении ОВ.

Источники:

1. J. Gómez Rivas et al., "Current Status of Neoadjuvant Treatment Before Surgery in High-Risk Localized Prostate Cancer," Cancers, vol. 17, no. 1, p. 99, 2025, doi: 10.3390/cancers17010099.

2. J.A. Eastham et al., "Cancer and leukemia group B 90203 (Alliance): Radical prostatectomy with or without neoadjuvant chemohormonal therapy in localized, high-risk prostate cancer," Journal of Clinical Oncology, vol. 38, no. 26, pp. 3042–3050, 2020, doi: 10.1200/JCO.20.00315.

3. A. Al-Khanaty, D. Hennes, M.L. Perera, N. Lawrentschuk, D.G. Murphy, and R.S. Eapen, "Neoadjuvant Systemic Therapy in High-risk Localised Prostate Cancer: Current Evidence and Future Directions," European Urology Focus, vol. 12, no. 1, pp. 24–27, 2025, doi: 10.1016/j.euf.2025.11.016.

4. M.-E. Taplin et al., "Perioperative Apalutamide in High-Risk Localized Prostate Cancer," N. Engl. J. Med., May 2026, doi: 10.1056/NEJMoa2603878.

5. S. Joniau et al., "Stratification of High-risk Prostate Cancer into Prognostic Categories: A European Multi-institutional Study," European Urology, vol. 67, no. 1, pp. 157–164, 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.020.

6. D.E. Spratt et al., "NCCN Guidelines Version 5.2026 Prostate Cancer," NCCN, 2026. Available online: www.nccn.org/home (accessed on 14 June 2026).

7. W. Xie et al., "Metastasis-free survival is a strong Surrogate of overall survival in localized prostate cancer," Journal of Clinical Oncology, vol. 35, no. 27, pp. 3097–3104, 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.73.9987.

8. G. Attard et al., "Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol," The Lancet, vol. 399, no. 10323, pp. 447–460, 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5.

Материал подготовил
Э.Исраелян

НОВОСТИ ESTRO 2026

Часть 1





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

Черчик Алексей
Врач, радиационный онколог, Paul Scherrer Institute, Швейцария

Очередной конгресс Европейского общества терапевтических радиационных онкологов состоялся в Стокгольме (Швеция) и за 5 дней (с 15 по 19 мая) представил огромное количество интересной информации. ESTRO уже давно перестало быть просто европейским обществом. По статистике конгресса на ESTRO 2026 уже в первый день было более 10 тыс. участников из более чем 100 стран мира. Интересно посмотреть и на страны бывшего СНГ: Россия — 17 участников, Беларусь — 12, Армения — 12, Грузия — 31, Азербайджан — 8, Казахстан — 16. Для сравнения: Швейцария — 674, Германия — 672, Нидерланды — 941, Великобритания — 737, США — 416. Эти цифры отлично демонстрируют, что современная радиационная онкология — это уже не история отдельных стран. Это огромная международная сеть, где протоколы, исследования, контуринг, медицинская физика, AI, адаптивная лучевая терапия, протонная терапия и многое другое обсуждаются одновременно людьми со всего мира. При этом разрыв в интеграции всё ещё очень заметен, особенно с учетом количества участников из стран СНГ и постсоветского пространства. Но сам факт, что специалисты присутствуют, публикуются, выступают и участвуют в дискуссиях, уже важен.

Опухоли головного мозга

Голландское **исследование GOLD:** на пленарной сессии авторы представили финальные результаты рандомизированного многоцентрового исследования, где сравнивали стандартный протокол Stupp с ультракоротким курсом химиолучевой терапии при впервые выявленной глиобластоме. Идея выглядела очень привлекательно: сократить лечение с 6 недель до 2 недель без потери эффективности. Но итог получился довольно жёстким.

Пациентов рандомизировали в группу стандартного лечения (60 Гр за 30 фракций + одновременный и адъювантный темозоломид) и группу экспериментальную (6 фракций по 6 Гр на опухоль, 6 фракций по 4 Гр на клинический объём + темозоломид). Включены пациенты со впервые выявленной глиобластомой, индексом Карновского ≥70, опухоль ≤6 см. Основная цель исследования: доказать, что короткий курс не хуже стандартного по общей выживаемости.

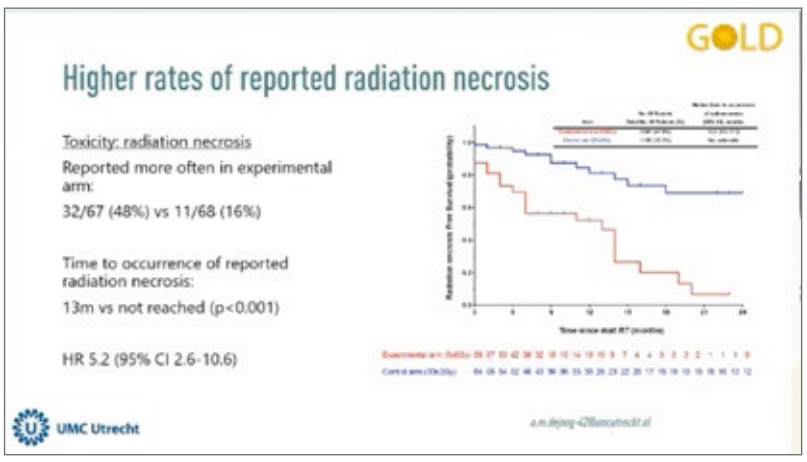


Рисунок 2. *Частота радиационного некроза в группах*

Увы, экстремальное гипофракционирование при глиобластоме не прошло проверку временем. Общая выживаемость: 13 месяцев в группе гипофракционирования против 21 месяца в стандартной группе. Доказать сопоставимую эффективность не удалось. И самое интересное: в первые 6 месяцев кривые почти не отличались, но дальше выживаемость начала резко расходиться в пользу стандартного лечения.

Выживаемость без прогрессирования тоже оказалась хуже: 9 против 10 месяцев. Цифры, касающиеся частоты развития радионекроза, уже реально заставляют напрячься: 48% в экспериментальной группе против 16% в стандартной.

Согласно опросникам качества жизни, у пациентов экспериментальной группы раньше наступало клинически значимое ухудшение состояния. Авторы полагают, что самая вероятная причина худших результатов — недостаточная биологическая доза. В пересчете эквивалентная доза на опухоль составила примерно 48 Гр, а на клинический объём - около 28 Гр. Для глиобластомы это критично. Кроме того, суммарная доза темозоломида также оказалась ниже на фоне облучения. Основной вывод: на сегодняшний день: 6×6 Гр с темозоломидом нельзя рассматри-

Продолжение на следующей стр.

вать как альтернативу стандартному протоколу Stupp у пациентов с хорошим функциональным статусом. Слишком высокая цена за сокращение лечения: хуже общая выживаемость, хуже контроль над опухолью, больше радионекрозов, раньше ухудшается качество жизни. Стандартные 60 Гр за 30 фракций пока остаются стандартом для подходящих пациентов. А умеренное гипофракционирование 40 Гр за 15 фракций сохраняет свою нишу у пожилых и ослабленных пациентов.

Исследование GLORIA: двойная блокада восстановления сосудов после лучевой терапии при глиобластоме. Немецкие авторы представили результаты исследования GLORIA — одной из самых необычных и биологически интересных работ по глиобластоме за последнее время. Идея исследования довольно красивая с точки зрения радиобиологии. Что происходит после лучевой терапии при ГБМ? Даже если опухоль хорошо отвечает на лечение, через некоторое время она начинает восстанавливать сосудистую сеть. Именно это считается одним из ключевых механизмов рецидива. Раньше пытались блокировать этот процесс только через VEGF (например, бевацизумабом), но это давало улучшение контроля заболевания без выигрыша в общей выживаемости. Авторы показали, что двойное воздействие VEGF и CXCL12 работают как два разных и независимых механизма восстановления сосудов. А значит, логично пытаться блокировать оба фактора одновременно.
В исследовании на фоне лучевой терапии применяли NOX-A12 (препарат, блокирующий CXCL12) и бевацизумаб (блокада VEGF), то есть фактически проводили двойное подавление восстановления сосудов после облучения. При этом речь идёт о больных MGMT-неметилированной глиобластомой — одной из самых тяжёлых групп пациентов, которые хуже отвечают на темозоломид и имеют особенно плохой прогноз.
Авторы сравнили результаты лечения в группах: лучевая терапия + NOX-A12 и лучевая терапия + NOX-A12 + бевацизумаб. Добавление бевацизумаба дало:

- медиану выживаемости без прогрессирования 9,1 месяца против 5,7 месяца;
- медиану общей выживаемости 19,9 месяца против 12,7 месяца.

Для MGMT-неметилированной ГБМ это очень серьёзные цифры. Два пациента пережили 2-летний рубеж, был 1 полный ответ и 4 частичных ответа. Также на перфузионной МРТ было зафиксировано снижение опухолевого кровотока, что хорошо укладывается в саму биологическую концепцию работы. Ещё один очень интересный момент: чем выше экспрессия CXCL12 в опухоли, тем лучше пациенты отвечали на лечение NOX-A12. Это потенциально очень важная история про будущий биомаркер для отбора пациентов. Но здесь важно не улететь в избыточный оптимизм, хотя бы потому что исследование очень маленькое. Ключевая группа: всего 6 пациентов. Нет рандомизации. Нет прямого сравнения со стандартом. Сравнения проводились с историческими контрольными группами. Поэтому пока это скорее: не смена стандарта, а очень сильное proof-of-principle того, что сама концепция может работать. И, честно говоря, на фоне довольно долгого застоя в лечении глиобластомы такие биологически обоснованные подходы выглядят намного интереснее очередных попыток «немного усилить» темозоломид.

Первичная лимфома центральной нервной системы: возможно, важна не высокая доза на весь мозг, а буст на остаточную опухоль. На ESTRO 2026 представлен интересный мультицентровой анализ немецких авторов по лучевой терапии при первичной лимфоме центральной нервной системы. Долгое время логика была простой: чем выше доза облучения всего головного мозга — тем лучше контроль заболевания. Но проблема в том, что вместе с дозой растёт и риск тяжёлой нейротоксичности: ухудшения памяти, когнитивные нарушения, проблемы с вниманием, снижение качества жизни, особенно у пожилых пациентов. И поэтому главный вопрос последних лет звучит так: можно ли уменьшать дозу облучения всего головного мозга без потери эффективности? Авторы проанализировали данные 166 пациентов из 9 немецких центров, причём пациенты были очень разными: кто-то получал лучевую терапию впервые, кто-то после химиотерапии как консолидацию, остальные уже при рецидиве заболевания. Сравнивали разные дозы облучения всего головного мозга: 20–29 Гр, 30–36 Гр и более 36 Гр. Главный вывод исследования - повышение дозы на весь головной мозг НЕ улучшало выживаемость, ни при первичном лечении, ни после химиотерапии, ни при рецидиве статистически значимой разницы не получили. Но дальше начинается самое интересное. Авторы посмотрели не только общую дозу на мозг, но и результаты подведения буста на остаточную опухоль - и здесь картина изменилась очень сильно. У пациентов, которые получали буст, медиана общей выживаемости составила 37.3 месяца, без буста - всего 11 месяцев. При рецидиве разница тоже была огромной - 9.2 месяца против 2.7 месяцев.
В многофакторном анализе именно буст оказался независимым фактором улучшения выживаемости - не возраст, не функциональный статус, не размер опухоли, а именно дополнительное прицельное облучение остаточного очага. При этом количество очагов и объём опухоли не влияли на результаты в группе буста. Это очень важный момент.
Фактически исследование предлагает следующую идею: микроскопическое заболевание в головном мозге не требует очень высокой дозы на весь мозг - но макроскопическая остаточная опухоль требует более высокой локальной дозы. То есть вместо того, чтобы увеличивать дозу на весь мозг и повышать риск нейротоксичности, возможно, разумнее использовать более щадящее облучение всего мозга и отдельно воздействовать на остаточную опухоль бустом. Практически авторы предлагают подведение 23.4 Гр на весь головной мозг как менее токсичный режим плюс буст при наличии остаточной опухоли. Честно говоря, на фоне постоянного страха перед нейрокогнитивной токсичностью эта стратегия выглядит вполне рационально. Но важно не переоценивать результаты: это ретроспективный анализ без рандомизации с очень неоднородной группой пациентов и без полноценной оценки нейротоксичности. Поэтому пока это не смена стандарта, но это очень сильный сигнал, что будущее лучевой терапии при первичной лимфоме центральной нервной системы может быть не в бесконечном повышении дозы на весь мозг, а в более точной и селективной эскалации дозы на остаточную опухоль.

Рак молочной железы

FAST-Forward: недавно в Lancet Oncology опубликованы 10-летние результаты исследования, и они, по сути, окончательно закрепляют 26 Гр за 5 фракций как новый стандарт при раннем раке молочной железы. Напомним: в исследование включено 4087 пациенток из 97 центров Великобритании. Авторы сравнили 3 лечебных схемы: 40 Гр за 15 фракций / 3 недели vs 26 Гр за 5 фракций / 1 неделю vs 27 Гр/5 фракций (набор в нее был прекращен рано). Главный вопрос: можно ли лечить за 1 неделю без потери эффективности и без увеличения поздней токсичности? Ответ спустя 10 лет: да. Десятилетняя частота рецидива в той же молочной железе в группе 40 Гр/15 фракций составила 3.6%, в группе 26 Гр/5 фракций - 2.1%, короткий курс оказался не хуже. Что важно: поздняя токсичность через 10 лет тоже практически одинаковая - 13.1% против 14.4%. Группа 27 Гр/5 фракций продемонстрировала большую частоту фиброза, уплотнений и уменьшения объема молочной железы, именно поэтому в клиническую практику вошли именно 26 Гр, а не 27. Интересны данные по подмышечным лимфоузлам: даже при облучении лимфоузлов результаты обнадёживающие, хотя подгруппа была небольшой. Фактически сейчас мы видим завершение огромного перехода в лучевой терапии молочной железы: 5 недель → 3 недели → 1 неделя. И самое интересное: радиобиологически это тоже выглядит очень логично. Авторы снова подтверждают низкое значение α/β для рака молочной железы, то есть опухоль хорошо отвечает на гипофракционирование. Для пациентов это означает меньшее число поездок на лечения, более быстрое возвращение к обычной жизни; для системы здравоохранения - меньше нагрузка на радиотерапевтические центры в плане очередности. И всё это без ухудшения онкологических результатов через 10 лет.
На ESTRO 2026 британские авторы представили дополнительный анализ FAST-Forward по частоте лимфостаза руки после облучения, анализ основан на данных опросников как пациенток, так и врачей, и постарались оценить факторы, ассоциированные с отеком. Не было выявлено связи между индивидуальными дозиметрическими параметрами и частотой развития лимфедемы. В целом частота лимфостаза составила около 13%, чаще осложнение наблюдалось после аксиллярной лимфодиссекции и лучевой терапии в сравнении с БСЛУ, поэтому авторы всячески поддерживают деэскалацию хирургии на подмышечной зоне для снижения риска отека.

Исследование RAPCHEM, 10 лет наблюдения: можно ли уменьшать объёмы лучевой терапии после системного лечения при N1 раке молочной железы? Данные этого нидерландского исследования были весьма ожидаемы в сообществе. Честно говоря, это одна из тех работ, которые очень хорошо показывают, как современная лучевая терапия постепенно уходит от принципа «облучить всё на всякий случай». В чём была идея исследования? Пациентки изначально имели ранний рак молочной железы cT1–2 N1, но не более 3 подозрительных узлов по данным визуализации. Все пациентки получали первичную системную терапию, были оперированы, а вот дальше объём лучевой терапии определяли уже НЕ по исходной стадии, а по тому, что осталось в лимфоузлах после лечения. То есть фактически лучевая терапия была адаптирована к ответу опухоли. Пациентки с ypN0 расценивались как больные с низким риском рецидива. После органосохраняющей операции им проводилось только облучение молочной железы, после мастэктомии — вообще отказ от лучевой терапии. У пациенток с промежуточным риском имелись вовлеченные лимфоузлы ypN1, им проводилось облучение молочной железы или грудной стенки, и если не выполнялась полная аксиллярная диссекция, в зону облучения добавляли уровни 1–2 подмышки. У пациенток с высоким риском было выявлено массивное поражение лимфоузлов — ypN2+, им проводили облучение молочной железы или грудной стенки плюс уровни 3–4 подмышки с внутренними маммарными узлами или без них. Всего в анализ было включено 838 пациенток, из них 291 имели низкий риск, 370 — промежуточный, 177 — высокий. И через 10 лет результаты выглядят очень впечатляюще. Частота локорегионарных рецидивов всего 2.9%. Если учитывать случаи с синхронными отдалёнными метастазами - 7.8% И самое важное: значимых различий между группами риска не получили. То есть даже при деэскалации объёмов результаты оставались очень хорошими.
Самая интересная часть доклада — роль молекулярного подтипа. Авторы показали, что риск рецидива гораздо сильнее зависел не от объёма лучевой терапии, а от биологии опухоли. Независимыми факторами риска оказались трижды-негативный подтип (отношение рисков 2.80) и HER2-положительный гормон-отрицательный подтип (отношение рисков 3.35). Очень красивая находка авторов: характер рецидивов принципиально различался по гормональному статусу. При гормон-положительных опухолях рецидивы распределялись довольно равномерно: 21 ранний и 20 поздних. При гормон-отрицательных опухолях практически всё происходило рано: 23 из 24 рецидивов возникли в первые 5 лет. И это ещё раз очень хорошо показывает: биология опухоли всё больше начинает определять стратегию наблюдения и лечения. Что особенно важно в этой работе? Лучевая терапия была адаптирована ТОЛЬКО по ответу лимфоузлов, без учёта молекулярного подтипа, геномных факторов и других био-

Продолжение на следующей стр.

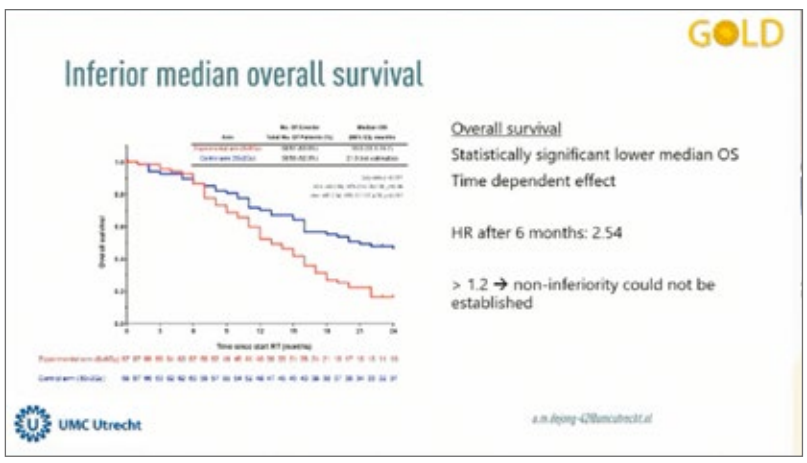


Рисунок 1. *Показатели ОВ в группах*

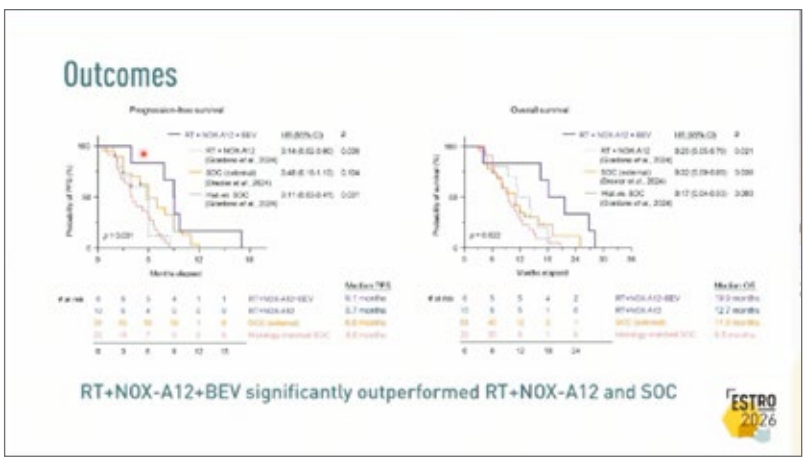


Рисунок 3. *Результаты исследования GLORIA*

Начало на предыдущей стр.

логических маркеров. И даже при таком подходе результаты оказались очень хорошими. Потенциал для дальнейшей персонализации лечения может быть ещё больше. Главный вывод исследования: у пациенток с cT1–2N1 и не более чем 3 подозрительными лимфоузлами и хорошим ответом после первичной системной терапии адаптация объёмов лучевой терапии по патоморфологическому ответу лимфоузлов выглядит безопасной даже через 10 лет наблюдения. И, возможно, следующий большой шаг — это интеграция в принятие решений не только ответа лимфоузлов, но и молекулярного подтипа опухоли.

Нужен ли **буст на ложе опухоли после органосохраняющей операции** в 2026 году? Похоже, далеко не всем. На ESTRO 2026 представили очень интересный анализ голландских авторов, который ставит под сомнение одну из самых «автоматических» процедур в радиотерапии рака молочной железы: рутинное назначение буста после органосохраняющего лечения. Ещё несколько лет назад такие выводы звучали бы довольно радикально. Исторически буст действительно имел значение: дополнительное облучение ложа опухоли снижало риск местного рецидива примерно на 50% в относительных цифрах, особенно у молодых пациенток. И поэтому долгие годы логика была довольно простой: «если есть хоть какой-то риск — лучше добавить буст». Но проблема в том, что современная онкология молочной железы уже совсем не та, что была 15–20 лет назад. Сегодня системная терапия намного эффективнее, местных рецидивов стало значительно меньше, а «цена» дополнительного облучения стала заметнее, ведь буст — это не безобидная эскалация. Это дополнительный риск фиброза, ухудшение косметического результата, ретракция тканей. При этом выигрыша по общей выживаемости буст не дает. Анализ авторов основан на данных очень крупного регистра Нидерландов. Включены результаты лечения 34 504 пациенток, которые перенесли органосохраняющую операцию и получили облучение всей молочной железы, 15 953 - без буста, 17 321 — с бустом. Медиана наблюдения составила 8.3 года. Авторы опирались на критерии экспертной встречи в Ассизи 2024 года. Там предложили довольно практичную концепцию: буст имеет смысл только тогда, когда он способен снизить риск рецидива более чем на 3% за 10 лет, то есть если абсолютная польза минимальна, то токсичность может перевешивать выигрыш. Какие факторы риска учитывали: возраст <40 лет, III степень злокачественности, трижды-негативный рак молочной железы, отсутствие адекватной системной терапии, трижды-негативный или HER2-положительный рак без полного ответа после неоадъювантной химиотерапии. Интересно, что в реальной клинической практике врачи уже интуитивно эскалировали лечение именно этим пациенткам. Например, в возрасте <40 лет буст получали 92% больных, при III степени злокачественности — 84%, при трижды-негативном подтипе — 77%.

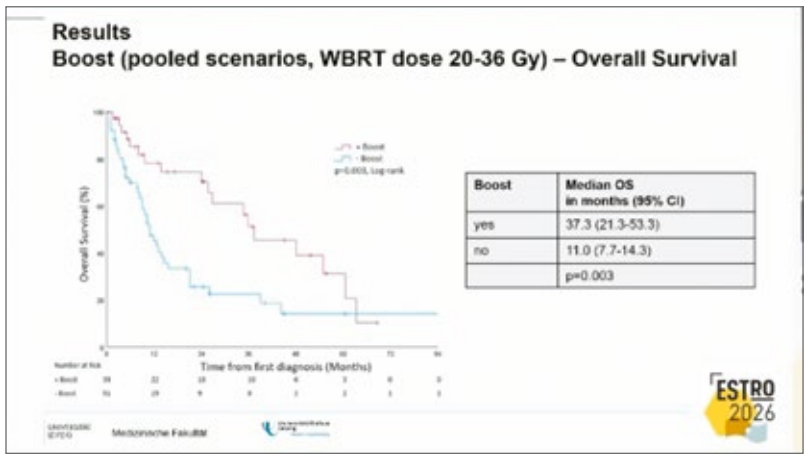


Рисунок 4. *Общая выживаемость в зависимости от добавления буста либо отказа от него*

В итоге общая частота рецидивов в той же молочной железе - всего 1%. Это очень низкая цифра. У пациенток с 0–2 факторами риска через 10 лет: 1.2% без буста, 1.2% с бустом - никакой разницы вообще. И это, пожалуй, главный вывод всей работы. В эпоху современной системной терапии буст для значительной части пациенток может быть просто избыточным лечением. У пациенток высокого риска, то есть с 3 и более факторами риска, результаты уже выглядели менее идеальными через 10 лет: рецидивы отмечены у 2.7% без буста, 3.3% с бустом. Парадокс: даже при подведении буста результаты не были лучше. Но важно понимать: это не значит, что буст «вредит». Скорее всего, в этой группе была более агрессивная биологию опухоли, а не проблемы с самой лучевой терапией. Ещё один очень важный момент — края резекции. Даже у пациенток с очагово положительными краями результаты были удивительно хорошими: 10-летние рецидивы в группе без буста 1.8%, 1.3% - с бустом. Главный вывод исследования: современная системная терапия настолько улучшила контроль заболевания, что абсолютная польза буста для многих пациенток стала очень маленькой. Именно поэтому сейчас фокус постепенно смещается с «буст всем» на «кому буст действительно нужен?» На сегодняшний день данные исследования говорят: у пациенток с 0–2 факторами риска отказ от буста выглядит безопасным, а вот у пациенток высокого риска вопрос остаётся открытым.

Аблативная лучевая терапия вместо операции при раннем раке молочной железы. На ESTRO 2026 Симона Шайтелман из онкологического центра MD Anderson представила результаты проспективного исследования II фазы. Изучали возможность заменить операцию аблативной лучевой терапией в сочетании с эндокринной терапией у тщательно отобранных пациенток с ранним раком молочной железы. Были включены пациентки с благоприятной биологией опухоли: унифокальный рак молочной железы cT1, гормонально-положительный подтип, HER2-отрицательный подтип, без лимфоваскулярной инвазии, не лобулярный рак. Дополнительно учитывали данные Oncotype: для пациенток в возрасте 40–49 лет - Oncotype 0–20, 50 лет и старше - Oncotype ≤25. Сначала пациентки получали эндокринную терапию 3 месяца, затем проводилась аблативная лучевая терапия: 37.5 Гр за 5 фракций через день на опухоль + 2 см на клинический объём мишени. У большинства пациенток планирование и лечение выполнялись с использованием магнитно-резонансной визуализации. Через 6–12 месяцев после лучевой терапии выполнялась вакуум-ассистированная прицельная биопсия. Если полного морфологического ответа не было, пациентке рекомендовалась операция.

В исследование включили 20 пациенток с медианой возраста 70.5 лет, медианный Oncotype - 10.5 баллов, медианный Ki-67 - 6%, рецептор эстрогена положительный у 100%, рецептор прогестерона положительный у 90%, степень злокачественности I у 65%, II - у 35%. Вакуум-ассистированную биопсию прошли 19 из 20 пациенток. Полный морфологический ответ подтверждён у 10 из 19 пациенток - 53%. Полный или почти полный ответ по шкале Миллера–Пэйна - у 89%. Частота и выраженность ответа увеличивалась со временем: через 6 месяцев полный ответ был у 46%, через 12 месяцев — у 63%. Двенадцать пациенток отказались от хирургического вмешательства. При медиане наблюдения 44.9 месяца контроль опухоли составил 100%, трёхлетняя выживаемость без прогрессирования — 92%. Единственная смерть была связана с сердечно-сосудистой причиной, а не с раком молочной железы.

С полным ответом были связаны более высокий уровень рецептора эстрогена, более высокий уровень рецептора прогестерона, более старший возраст. Также важным оказался ответ опухоли на первые 3 месяца эндокринной терапии: чем меньше был объём опухоли перед аблативной лучевой терапией и чем сильнее опухоль уменьшалась на фоне эндокринной терапии, тем выше была вероятность полного ответа. Это может стать инструментом отбора пациенток для нехирургического подхода.

Токсичность: умеренный фиброз у 4 пациенток, умеренный отёк у 2, умеренное уплотнение и деформация молочной железы - у 1 пациентки после криоаблации. Не было отмечено телеангиэктазий, болевого синдрома, переломов рёбер. Уровень сожаления о выбранной тактике оставался низким в течение 36 месяцев наблюдения.

Это первое проспективное исследование по применению аблативной лучевой терапии с эндокринной терапией и отказом от операции при раннем раке молочной железы с благоприятной биологией, продемонстрировавшее высокий уровень полного морфологического ответа, отсутствие прогрессирования у пациенток без операции и приемлемую токсичность. Но поскольку исследование маленькое, говорить о новой стратегии лечения рано, но это основание для более крупного многоцентрового исследования.

Рак предстательной железы

Исследование PACE-NODES: что происходит с токсичностью, если к 5-фракционной лучевой терапии рака простаты добавить облучение тазовых лимфоузлов? На ESTRO 2026 представили первые результаты исследования III фазы PACE-NODES — одного из самых ожидаемых исследований по ультрагипофракционированию при раке простаты высокого риска. Главный вопрос: можно ли безопасно выполнять 5-фракционную терапию не только на простату, но и на тазовые лимфоузлы? Пациентов рандомизировали 1:1 в группы облучения: только простаты в дозе 36.25 Гр за 5 фракций и простаты с тазовыми лимфоузлами, 36.25 Гр за 5 фракций на простату и 25 Гр за 5 фракций на тазовые лимфоузлы. Было набрано 1166 пациентов из 47 центров. Пациенты группы высокого риска имели T3a–T4 и/или Gleason 8–10 и/или ПСА >20 нг/мл. Андрогенная депривационная терапия проводилась в течение 12–36 месяцев. Интересный момент: ректальные спейсеры использовались только у 5% пациентов, а фидуциальные маркеры — у 14%, то есть исследование очень хорошо отражает реальную клиническую практику, а не «идеальные» условия крупных академических центров.

Терапию удалось выполнить по плану у 96% в группе облучения только простаты и у 89% - в группе простата + тазовые лимфоузлы. Главная проблема лечения - невозможность соблюсти дозовые ограничения на органы риска. Острая желудочно-кишечная токсичность: ≥II степени в группе только простаты составила 21.3%, простата + тазовые лимфоузлы - 28%. Но важно: пик симптомов был на 2-й неделе, а к 12 неделям различия практически исчезали. Токсичность ≥III степени: 1.6% vs 2.2%, то есть тяжёлых осложнений больше не стало. Различий в мочеполовой токсичности между группами не получили: ≥II степени - 40.2% в группе облучения только простаты, 35.8% — простата + лимфоузлы. По опроснику EPIC-26 через 4 недели пациенты отметили нарушение функции кишечника чаще при облучении лимфоузлов: 55% vs 66%. При этом урологические симптомы, сексуальная функция, гормональные симптомы и качество жизни в целом существенно не различались. Главный вывод авторов: добавление облучения тазовых лимфоузлов к 5-фракционной терапии технически выполнимо, безопасно в многоцентровом формате. Остается главный вопрос: даст ли облучение тазовых лимфоузлов выигрыш по биохимическому контролю и выживаемости? Именно эти результаты в будущем определят, станет ли такой подход новым стандартом для пациентов высокого риска.

Исследование PIVOTALboost: что происходит с токсичностью, если добавить в объем облучения тазовые лимфоузлы при умеренно гипофракционированной IMRT при раке простаты? На ESTRO 2026 представили вторичный анализ токсичности исследования III фазы PIVOTALboost — одного из крупнейших современных исследований по тазовому облучению при раке простаты высокого риска. Всего включено 1069 пациентов из 39 центров Великобритании. Пациентов рандомизировали 1:1 в группу облучения только простаты в дозе 60 Гр за 20 фракций против группы простата + тазовые лимфоузлы (на простату — 60 Гр за 20 фракций, на тазовые лимфоузлы — 47 Гр за 20 фракций). Все пациенты также получали гормональную терапию в течение не менее 6 месяцев. Среди пациентов высокий риск имели 91–94%: cT3–T4 - около 72%.

Острая кишечная токсичность: именно здесь различия были наиболее заметны. Токсичность II–III степени в группе только простаты - 15%, в группе простата + тазовые лимфоузлы - 30%. Пик симптомов пришелся на 3–4 неделю лечения, но к 18 неделям различия практически исчезали. Тяжёлая токсичность: единичные случаи III степени в группах, тогда как IV степени не было. В отношении поздней кишечной токсичности результаты уже были гораздо спокойнее. Через 6–24 месяца в группе только простаты - 8.5% против группы простата + тазовые лимфоузлы 10.8%. Статистически значимых различий не получили. Таким образом, добавление тазовых облучения лимфоузлов увеличивало раннюю кишечную токсичность, но не приводило к росту поздних осложнений.

Урологическая токсичность: острые осложнения II–III степени составили 46% в группе только простаты и 50% — простата + лимфоузлы. Поздняя урологическая токсичность: 20.6% vs 24.6%, также без статистически значимых различий. Авторы отдельно отмечают: исходный уровень мочевых симптомов у пациентов был очень высоким ещё ДО лечения, что ожидаемо для пожилой популяции высокого риска.

Главный вывод авторов: добавление облучения тазовых лимфоузлов к умеренно гипофракционированной IMRT (47 Гр за 20 фракций) выполнимо, безопасно и не увеличивает позднюю токсичность. Интересный момент всей ESTRO-сессии по простате: упомянутые исследования PIVOTALboost, PACE-NODES, а также PCS-XI фактически показали одну и ту же тенденцию: расширение поля на тазовые лимфоузлы при раке простаты высокого риска возможно в разных режимах фракционирования — от 20 фракций до 5 — с приемлемым профилем токсичности. И снова главный вопрос: даст ли это выигрыш по биохимическому контролю и выживаемости.

IMMORTAL TIME BIAS В ОНКОЛОГИИ



Шило Полина Сергеевна
Врач-онколог клиники Лахта, исполнительный директор Высшей школы онкологии, исполнительный директор Центра инновационных кооперированных клинических исследований в онкологии, Санкт-Петербург

В литературе регулярно встречаются выводы такого рода: у пациентов, у которых на фоне анти-PD-1 терапии развились иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ), общая выживаемость выше, чем у пациентов без них. Интерпретация напрашивается сама: токсичность отражает активацию иммунитета, а следовательно – указывает на эффективность лечения. Эта мысль нередко влияет на клинические решения. Однако значительная часть подобного эффекта может объясняться не биологией, а структурой анализа – систематической ошибкой, которая в международной литературе обозначается термином immortal time bias (ошибкой «бессмертного времени»).

Что такое «бессмертное время»

Рассмотрим гипотетический пример. Требуется проверить, продлевает ли жизнь ведомственная медаль «За выслугу 25 лет». Сотрудников делят на награжденных и ненагражденных и сравнивают продолжительность жизни. Награжденные живут дольше. Следует ли отсюда, что медаль продлевает жизнь?

Очевидно, нет. Чтобы получить медаль за 25 лет выслуги, необходимо прожить эти 25 лет. Все, кто умер раньше, не успели ее получить и были автоматически отнесены к группе «без медали». Награжденные – по определению те, кто уже прожил долго; их «преимущество» сформировалось задолго до награды и не связано с ней.

Период между точкой отсчета (началом работы) и моментом награждения и есть «бессмертное время». На его протяжении награжденный гарантированно жив – в противном случае он не попал бы в группу награжденных. Фактически из выборки заранее отобраны выжившие, после чего констатируется, что они прожили дольше.

Как это переносится в онкологию

Пример с иНЯ устроен так же. Чтобы у пациента развилось иммуноопосредованное нежелательное явление на третьем месяце терапии, он должен дожить на лечении до третьего месяца. Пациент, умерший от стремительного прогрессирования на первом месяце, не успевает развить иНЯ и попадает в группу «без токсичности». В результате группа «с иНЯ» исходно состоит из пациентов с большей продолжительностью жизни – не вследствие защитного действия токсичности, а потому что ее развитие требует времени (рис.1).

При отсчете выживаемости от начала терапии это «бессмертное время» засчитывается группе «с токсичностью». Преимущество регистрируется, но имеет искусственное происхождение.

Суть ошибки можно сформулировать в одном предложении: наблюдение частично определяет, в какую группу попадет пациент, однако выживаемость анализируется так, как если бы принадлежность к группе была известна в день начала терапии.

Почему ошибку трудно заметить

Сложность состоит в том, что биологический механизм здесь правдоподобен: иНЯ действительно отражают активацию иммунитета, операция после ответа действительно может приносить пользу, молекулярно-подобранная терапия действительно может быть эффективной. Наличие правдоподобного биологического объяснения снижает критическое внимание к структуре анализа. Тем не менее, биологическая правдоподобность не заменяет аналитическую корректность. Immortal time bias не требует, чтобы экспозиция была биологически незначимой, – достаточно того, что экспозиция определяется уже после начала наблюдения.

Четыре типичных сценария в онкологии

Один и тот же механизм проявляется в разных клинических контекстах. Ниже приведены четыре наиболее распространенных.

1. Токсичность как прогностический признак. Рассмотренный выше случай: иНЯ, гипотиреоз, сыпь, гепатит на фоне иммунотерапии; для развития события необходимо дожить до него. Величину смещения удается оценить количественно. В метаанализе 29 исследований анти-PD-(L)1 терапии работы, использовавшие landmark-анализ (см. ниже), демонстрировали более слабую связь, чем работы без него: отношение рисков для общей выживаемости 0,61 против 0,41 [1]. Значительная часть «защитного» эффекта токсичности исчезала при корректном учете «бессмертного времени». Так, например, в проспективной когорте на основе регистра REISAMIC связь иНЯ с выживаемостью была статистически значимой в одной модели и отсутствовала при landmark-анализе с точкой на 12 неделях [2].

2. Вмешательство после ответа. Операция после неоадъювантного ответа, метастазэктомия, локальная консолидация после контроля болезни. Группа вмешательства формируется постфактум: чтобы дойти до операции, пациент должен ответить на терапию и дожить до нее. Пациенты с ранним прогрессированием или смертью автоматически попадают в группу «без операции». При анализе рака молочной железы IV стадии по крупным базам данных наивная модель давала отношение рисков 0,54 в пользу удаления первичной опухоли; после применения корректных методов оценка смещалась к диапазону 0,67-0,84, то есть эффект существенно уменьшался [3].

3. Таргетная терапия после молекулярного профилирования. Пациент должен дожить до момента, когда вернется результат NGS, состоится молекулярный консилиум, будет найден препарат и начато лечение. Не доживший до этого попадает в группу «без подобранной терапии». Этим частично объясняется «успех» прецизионной онкологии в наблюдательных исследованиях. Показательно, что рандомизированное исследование ROME, в котором время отсчитывалось корректно по дизайну, продемонстрировало улучшение частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости [4].

4. Группы, выделенные по длительности лечения. Сравнение по числу циклов, по «лечению за пределами прогрессирования», по «длительным респондерам». Цикличность здесь особенно очевидна: большее число циклов требует большей продолжительности жизни без прогрессирования. В крупном исследовании иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого сравнивали фиксированную длительность (около двух лет) с продолжением терапии. Авторы использовали landmark на 760-м дне и не обнаружили различий в общей выживаемости [5]. Без landmark наивное сравнение продемонстрировало бы преимущество длительной терапии исключительно потому, что эти пациенты по определению прожили дольше.



Рисунок 1. *Механизм возникновения «бессмертного времени» на примере иммуноопосредованной токсичности. Чтобы попасть в группу «с иНЯ», пациент должен дожить до развития события; умершие рано автоматически оказываются в группе «без иНЯ». В результате группа «с иНЯ» исходно обогащена пациентами с большей продолжительностью жизни.*

Хрестоматийный пример из другой области

Наиболее наглядный случай полного изменения направления эффекта относится к кардиологии. В когортном исследовании статинов наивный анализ показал «защитный» эффект (отношение рисков 0,74), тогда как корректный пересчет с учетом времени изменил его на противоположный (1,97) [6]. Эффект не только исчез, но и сменил направление. Это указывает на то, что бессмертное время способно не только завышать оценку эффекта, но в отдельных случаях изменять его направление.

Распространенность проблемы

Речь не о редком явлении. Систематический обзор исследований на основе Национальной базы данных по раку (NCDB) показал, что около 38% работ не учитывали «бессмертное время» и, вероятно, переоценивали эффект лечения [7]. Ошибка распространена в наиболее активно публикуемых разделах онкологии.

Пять вопросов для распознавания ошибки

При чтении статьи или подготовке собственной работы целесообразно ответить на пять вопросов.

1. Когда определяется экспозиция?
Если в ходе наблюдения – это основание для настороженности.

2. Возможно ли было отнести пациента к группе в день начала терапии?
Если нет – сравнение «от старта» структурно уязвимо.

3. Совпадают ли точка отсчета и момент определения принадлежности к группе?
При наличии интервала между ними его необходимо учитывать.

4. Какие меры приняты в отношении «бессмертного времени»?
Landmark-анализ, модель с время-зависимой ковариатой, эмуляция целевого исследования? При их отсутствии выводы требуют осторожной интерпретации.

5. Не превышает ли формулировка вывода того, что позволяет анализ?
Термины «предиктор пользы» и «биомаркер эффективности» нередко избыточны там, где установлена лишь ассоциация.

Что такое landmark-анализ

Наиболее доступный метод коррекции – landmark-анализ. Его принцип состоит в следующем: выбирается фиксированная точка (например, 12 недель от начала терапии) и в анализ включаются только пациенты, дожившие до нее. Среди этих пациентов проводится разделение на группы по экспозиции и сравнение последующей выживаемости. Тем самым устраняется исходное смещение: все участники гарантированно дожили до точки отсчета, и «бессмертное время» отсутствует. Ограничение метода – исключение пациентов, не доживших до landmark, и сужение исследуемого вопроса. Тем не менее, это корректнее, чем приписывать одной из групп несуществующее преимущество.

Существуют и более сложные инструменты – модели с время-зависимыми ковариатами и эмуляция целевого исследования (target trial emulation). Принципиально, что метод выбирается исходя из поставленного вопроса, а не наоборот.

Коррекция «бессмертного времени» не означает, что любая выявленная связь является артефактом. Ошибка, как правило, приводит к переоценке эффекта, но не всегда создает его при отсутствии истинной связи. В части исследований связь сохраняется и после корректного анализа и может отражать реальные биологические механизмы. Следует различать две ситуации: завышение оценки эффекта вследствие «бессмертного времени» и исчезновение эффекта после коррекции. Обе встречаются, и их смешение ослабляет аргументацию.

В сухом итоге

Когда экспозиция представляет собой не исходную характеристику пациента, а событие, наступившее в ходе наблюдения, простое сравнение «от старта» систематически смещено в пользу группы с этим событием. Прежде чем принять вывод о том, что токсичность обладает защитным действием, операция увеличивает продолжительность жизни, а длительная терапия превосходит короткую, необходимо ответить на вопрос: не сравниваются ли в действительности пациенты, дожившие до определенного события, с пациентами, не дожившими до него.

В доверительном интервале между биологической правдоподобностью и статистической корректностью нередко обнаруживается «бессмертное время».

Литература:

1. Dall'Olio FG, Rizzo A, Mollica V, et al. Immortal time bias in the association between toxicity and response for immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Immunotherapy. 2021; 13 (3): 257-270.

2. Kfoury M, Najean M, Laparra A, et al. Analysis of the association between prospectively collected immune-related adverse events and survival in patients with solid tumor treated with immune-checkpoint blockers, taking into account immortal-time bias. Cancer Treat Rev. 2022; 110: 102452.

3. Duchesneau ED, Jackson BE, Webster-Clark M, et al. The timing, the treatment, the question: comparison of epidemiologic approaches to minimize immortal time bias in real-world data using a surgical oncology example. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022; 31 (11): 2079-2086.

4. Marchetti P, Malapelle U, Bironzo P, et al. Genomically matched therapy in advanced solid tumors: the randomized phase 2 ROME trial. Nat Med. 2025; 31 (10): 3514-3523.

5. Sun L, Bleiberg B, Hwang WT, et al. Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non-small cell lung cancer. JAMA Oncol. 2023; 9 (8): 1075-1082.

6. Levesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. BMJ. 2010; 340: b5087.

7. Newman NB, Brett CL, Kluwe CA, et al. Immortal time bias in National Cancer Database studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020; 106 (1): 5-12.

10-12 ДЕКАБРЯ 2026 / МОСКВА

XXX РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС 2026



РЕГИСТРАЦИЯ

НМИЦ ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. Блохина

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ RUSSCO

АОР Ассоциация Онкологов России

rosoncoweb.ru

RUSSCO 15