



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ДЕКАБРЬ 2021 № 6 (46)

слово редактора



Николай Владимирович ЖУКОВ

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Дорогие коллеги!

2021 год не оправдал ожиданий, что вакцинация от COVID-19 позволит победить эту беду и сосредоточиться на нашей специальности. Однако в необоснованном оптимизме мы были не одиноки. Еще в апреле академик А.Л. Гинцбург уверенно говорил, что вакцины «Спутник», возможно, будет хватать на 5 лет или даже пожизненно. Оказалось, что и на год не хватает. В результате без усилий с нашей стороны онкология может уступить 2-е место в списке главных причин смерти в РФ инфекциям. Мы привыкаем к новой реальности. Доказательством тому — новый номер газеты с новостями юбилейного XXV Онкологического конгресса. Знаковое событие года для всех онкологов РФ прошло как всегда успешно, но очно для тех, кто подумал о себе и вакцинировался.

Рано или поздно COVID-19 отступит, но пока призыв остается прежним. Коллеги, берегите себя и пациентов — вакцинируйтесь или ревакцинируйтесь. Пусть вакцины не хватает на всю жизнь, а омикрон может пробить защиту. Но и противоопухолевое лечение тоже не обладает 100 %-й эффективностью. Когда речь идет о жизни и смерти, любой показатель выше нуля лучше, чем ноль. А вакцина защищает от смерти более чем на 95 %. Вспомните об этом и посоветуйте привиться больным, ведь вы же не раздумывая рекомендуете им адъювантную терапию ради дополнительных 5-10 % выживаемости.

С надеждой увидеть всех вас в следующем и многих других годах, с глубоким уважением, искренне ваш

Жуков Николай Владимирович

ПРОБЛЕМА В ЦИФРАХ

Структура заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований сегодня и прогноз на завтра

Согласно последним данным Американского онкологического общества (ACS), злокачественные новообразования (ЗНО) остаются одной из главных причин смертности во всех странах.

Каждый пятый человек в мире сталкивается с онкологическими заболеваниями в течение жизни, а умирают от них каждый восьмой мужчина и каждая одиннадцатая женщина.

РЕЙТИНГ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

В рейтинге ведущих онкологических заболеваний сейчас наблюдается смена лидеров. Так, к сегодняшнему дню заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) значительно превысила заболеваемость раком легких. И, как нам кажется, было бы крайне интересно понять причину таких изменений. Ведь рост заболеваемости РМЖ наблюдается сейчас даже в странах, для которых данная патология еще совсем недавно была нетипична. Причина — в резком изменении образа жизни и окружающей среды, что привело к увеличению распространенности факторов риска РМЖ (рис. 1).

При этом, в отличие от развитых стран, смертность от данной разновидности рака в странах с переходной экономикой растет на фоне значительно более низкой заболеваемости, что объясняется низкой выявляемостью РМЖ (как и ЗНО в целом) на ранних стадиях и недостаточной онкологической настороженностью.

В то же время при раке легкого в мире наблюдается обратная картина — снижение заболеваемости и смертности. И тому есть объективные причины. Как известно, рак

РИСУНОК 1. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



легкого напрямую связан с «табачной эпидемией», поразившей мир в XX веке. Однако принимаемые на уровне государств меры, направленные на борьбу с курением, дают свои плоды. Несмотря на то что сейчас до 80 % курильщиков проживают в странах с низким и средним уровнем доходов, возможность предотвращения развития рака легкого с помощью эффективной политики государства и системы здравоохранения позволяет добиться прогресса и в этих регионах. Таким образом, «монотипичность» большинства слу-

чаев заболевания и возможность целенаправленного социального (а не медицинского) воздействия на основной фактор риска позволяют добиться успеха без значимых финансовых вложений.

Однако РМЖ невозможно предотвратить подобным комплексом мер: в этом случае воздействовать с социально-экономических позиций намного сложнее, ведь у РМЖ отсутствует главенствующий этиологический фактор, устранение которого привело бы к сокращению заболеваемости.

ТРЕВОЖНЫЕ ПРОГНОЗЫ

К 2040 году ожидается 28,4 млн новых случаев онкологических заболеваний, что на 47 % больше, чем в 2020 году во всем мире. Подобная тенденция объясняется расширением факторов риска, связанных с глобализацией и растущей экономикой. Рост заболеваемости ЗНО способен привести к перегрузке системы здравоохранения, что может негативно отразиться на качестве диагностики и лечения в целом. Следовательно, основные силы

Окончание на с. 2 ▶

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

Google play App Store

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Структура заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний сегодня и прогноз на завтра

◀ Продолжение, начало на с. 1

сегодня должны быть брошены на профилактику развития ЗНО, особенно в странах с переходной экономикой. Ситуация именно в этих странах имеет решающее значение для глобальной борьбы со злокачественными новообразованиями. Вот что сказал об этом Фредди Брэй, глава отдела надзора за онкологическими заболеваниями Международного агентства по изучению ЗНО (IARC) и ведущий автор отчета ACS о структуре заболеваемости и смертности от ЗНО в 2020 году: «Проблема роста заболеваемости и смертности от ЗНО во всем мире связана как со старением, так и с низкими темпами прироста населения в развитых странах, а также с изменением распространенности и распределения основных факторов риска, в том числе ассоциированных с социально-экономическим развитием».

Важно отметить, что содержащаяся в отчете ACS информация, возможно, даже более оптимистична, чем действительность, так как не отражает влияния пандемии COVID-19, поскольку основана на данных о заболеваемости и смертности от онкологической патологии, собранных в предыдущие годы. Следовательно, полноценная картина масштабов данной проблемы неизвестна. Временная реорганизация системы здравоохранения в условиях пандемии COVID-19 может привести к краткосрочному снижению заболеваемости онкологической патологией, за которым последует рост числа случаев ЗНО, в первые выявленных на поздних стадиях, с последующим увеличением частоты летальных исходов.

КОРРЕКЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Столкнувшись с подобным кризисом, Европейское общество клинической онкологии вынуждено корректировать современные рекомендации по лечению ЗНО в условиях пандемии COVID-19. Сегодня такие расширенные рекомендации существуют для ведения пациенток с онкологическими заболеваниями в гинекологии. По мнению экспертов, необходимо строгое соблюдение мер профилактики и защиты в условиях высокого риска инфицирования медицинского персонала и пациентов на этапе амбулаторной и стационарной помощи. Рекомендуется сократить либо отложить расширенные, комбинированные или симультанные хирургические вмешательства, предполагающие длительное нахождение на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в условиях реанимационного отделения.

Реализация подобного подхода в странах с переходной экономикой, вероятно, будет способствовать росту заболеваемости и смертности вследствие развития и прогрессирования ЗНО, в том числе и РМЖ. Следовательно, первоочередная задача органов здравоохранения состоит не только в разработке эффективных мер профилактики онкологической патологии, но и в борьбе с пандемией COVID-19 с последующим возвращением к общепринятой практике онкологического скрининга и «доковидным» стандартам оказания помощи пациентам с ЗНО.

Роман Украинцев, Юлия Корнева



Действительно ли терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа может привести к ускорению прогрессирования опухоли?

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ

Общеизвестно, что наличие злокачественных новообразований (ЗНО) связано с нарушением работы иммунной системы (ИС), в частности так называемого иммунологического надзора за онкогенными вирусами или утилизацией атипичных клеток. Иммунные контрольные точки (ИКТ) являются частью естественного подавления избыточного, «неправильного» иммунного ответа. У здоровых людей этот механизм предотвращает развитие аутоиммунных реакций, а при развитии ЗНО блокирует противоопухолевую активность лимфоцитов, что позволяет новообразованию ускользнуть из-под надзора ИС. За открытие возможности воздействия на злокачественные новообразования путем подавления негативной иммунной регуляции в 2018 году двум ученым — Тасуку Хондзё (Япония) и Джеймсу Эллисону (США) — была присуждена Нобелевская премия по физиологии. Концепция получила дальнейшее развитие в новом направлении лечения опухолей — иммунотерапии (ИТ). Она направлена на подавление роста ЗНО посредством стимуляции противоопухолевого иммунного ответа — в отличие от классических методов лечения, предназначенных для непосредственной элиминации опухолевой массы.

Рост интереса к ИТ подкрепляется данными о ее эффективности, которая выражается в сохранении и продлении жизни пациентов. Речь прежде всего идет об ИКТ — анти-CTLA4, анти-PD1/анти-PD-L1 препаратах, которые уже применяются при лечении меланомы, рака легкого, почки, печени и многих других ЗНО — этот список постоянно расширяется. Однако, как показала практика, не все пациенты выигрывают от назначения ИТ — известны случаи обратного эффекта. У некоторых на фоне использования ИКТ вместо ожидаемого противоопухолевого ответа начинается внезапное прогрессирование заболевания с бурным ростом опухоли, значимо превышающим скорость прогрессирования до применения ИКТ, и резким ухудшением общего статуса. Такую неожиданно возникающую отрицательную динамику называют гиперпрогрессированием (значимое ускорение скорости прогрессии опухоли на фоне применения ИКТ).

ВСТРЕЧАЕТСЯ И ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ

Судя по данным литературы последних пяти-шести лет, гиперпрогрессирование на ИТ — не такая уж большая редкость. В работе 2017 года гиперпрогрессирование было зарегистрировано у 12 (9 %) пациентов

из 131 участника I фазы клинического испытания ИТ, проводившейся в качестве монотерапии. Метаанализ 24 исследований из баз MEDLINE и EMBASE с суммарным охватом 3109 пациентов показал, что частота гиперпрогрессирования варьирует от 5,9 % до 43,1 %, составляя в среднем 13,4 %. Еще в одном исследовании частота гиперпрогрессирования у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ИТ, составила 16 % и проявлялась развитием новых очагов поражения в легких и множественных отдаленных метастазов. Показатели выживаемости у таких пациентов были крайне низкими: медиана общей выживаемости (ОВ) составила лишь 3,4 месяца по сравнению с 13 месяцами в общей популяции испытуемых и с 5,4 месяца у пациентов с прогрессирующим заболеванием без применения ИКТ.

в ретроспективности их дизайна — для более детального и достоверного изучения гиперпрогрессирования необходимы специально разработанные проспективные исследования.

Впрочем, гиперпрогрессирование встречается не только на фоне ИТ. При анализе подгрупп в рамках уже упоминавшегося исследования среди больных НМРЛ гиперпрогрессирование наблюдалось у 5 % пациентов, получавших химиотерапию (ХТ) в монорежиме (большинству участников назначался препарат из класса таксанов). Правда, медиана ОВ при гиперпрогрессировании на ХТ была чуть выше, чем на ИТ — 4,5 месяца. Но тем не менее это в 2 раза меньше, чем в целом по подгруппе (8 месяцев).

ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ 2018 ГОДА ЗА ОТКРЫТИЕ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ НЕГАТИВНОЙ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ



Японский ученый-иммунолог, автор трудов по молекулярной идентификации цитокинов и белка PD1 **Тасуку Хондзё**



Американский иммунолог, специалист по иммунотерапии ЗНО, профессор Онкоцентра им. М. Д. Андерсона (Техас) **Джеймс Эллисон**

Авторы всех трех работ признают, что проводимые ими цифры нельзя считать истинной в последней инстанции — хотя бы потому, что сегодня все еще отсутствует не только единое определение гиперпрогрессирования (помимо упомянутого выше есть и такое: это ускоренный рост опухолевой массы на фоне ИТ), но и унифицированные критерии его констатации. Таким образом, нельзя сбрасывать со счетов как гипо-, так и гипердиагностику данного феномена. Недостаток проведенных анализов также заключается

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ

Иммунологические, генетические и молекулярные механизмы гиперпрогрессирования пока еще не изучены досконально. Исследователи связывают ускорение опухолевого роста с белком PD1. Расположенный на лимфоцитах PD1 при стимуляции его лигандом оказывает супрессивное воздействие на клетки, призванные защищать организм от возникновения и роста новообразования. Вот почему блокада PD1 на лимфоцитах имеет противоопухолевый эффект. Она рас-

тормаживает клетки иммунной системы, позволяя им ускорять пролиферацию и созревание для атаки на опухоль. Но, как показали исследования, клетки некоторых опухолей также экспрессируют PD1. И на них он также оказывает тормозящее воздействие. Только в этом случае данное торможение является позитивным, поскольку сдерживает опухоль от прогрессирования. Но при использовании анти-PD1 этот блок снимается, что может приводить к парадоксальному ускорению прогрессии опухоли за счет усиления пролиферации и ингибирования апоптоза ее клеток при использовании соответствующих ИКТ.

Также было показано, что гиперпрогрессирующие опухоли имеют ряд генетических особенностей. В клетках таких новообразований чаще выявляется амплификация генов *MDM2/MDM4*, *EGFR* и еще нескольких генов, расположенных на длинном плече 11-й хромосомы (11q13). После начала монотерапии анти-PD1/PDL1 у пациентов — носителей данных мутаций размеры опухоли значительно увеличиваются, ускоряется опухолевый рост и выявляются новые крупные метастазы. Темп прогрессирования ускоряется в среднем в 2 раза.

Существует теория, объясняющая гиперпрогрессирование особенностями иммунного опухолевого микроокружения. Предполагается, что росту опухоли на фоне ИТ способствует исходно выраженная макрофагальная, моноцитарная инфильтрация с высоким содержанием иммуносупрессивной популяции клеток CD33+/HLADR-/CD15+/CD14-. Есть данные о корреляции размеров попу-

ляции так называемых стареющих CD4+ клеток с высоким риском гиперпрогрессирования на ИТ.

В ряде научных исследований показано, что частота гиперпрогрессирования в среднем составляет 13,4 %. Однако авторы признают, что эту цифру нельзя считать окончательной из-за отсутствия единого определения гиперпрогрессирования и унифицированных критериев его констатации. А значит, нельзя сбрасывать со счетов как гипо-, так и гипердиагностику данного феномена

ДИСКУССИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

Феномен гиперпрогрессирования разбил мировое сообщество онкологов на несколько лагерей. Одни специалисты — и их пока большинство — считают, что гиперпрогрессирование является одним из вариантов естественного течения опухолевого процесса. Следовательно, его нужно рассматривать как результат невосприимчивости или резистентности к противоопухолевой терапии и придерживаться базовых действующих рекомендаций при формировании дальнейшей тактики ведения таких пациентов. Основным аргументом сторонников этой теории является регистрация гиперпрогрессирования не только на ИТ, но и на фоне других видов лечения.

Гиперпрогрессирование также следует отличать от псевдопрогрессирования — схожего феномена, который тоже сопровождается

увеличением размеров опухоли и/или появлением новых очагов по критериям RECIST после начала ИТ за счет лимфоидной инфильтрации, которая со временем самостоятельно разрешается на фоне продолжения лечения теми же препаратами. Данные о частоте встречаемости псевдопрогрессирования более или менее схожи с таковыми для гиперпрогрессирования (в среднем 13,9 %) — например, 0,6–5 % при НМРЛ и до 8,9 % при меланоме. Но это можно объяснить биологическими особенностями данных опухолей и наибольшим числом накопленных наблюдений, касающихся ИТ. За гиперпрогрессирование могут быть приняты и нежелательные явления (НЯ) иммунотерапии, такие как кумуляция жидкости

в естественных полостях (плевральной, брюшной, перикарде). Дифференцировать истинное прогрессирование от его имитации в таких случаях позволяет подтверждение опухолевого характера процесса, т.е. выявление злокачественных клеток в содержимом полостей. Если цитологическое исследование не подтверждает наличие опухолевых клеток в накопившейся жидкости, то соответствующий асцит, плеврит, перикардит и т.д. должны рассматриваться как связанные с применением препарата. Это позволяет принимать адекватные решения в отношении продолжения ИТ и дальнейшей тактики ведения пациентов в целом.

Все больше клиницистов сегодня склоняются к мнению, что гиперпрогрессирование не является уникальным именно для ИТ. Вполне вероятно, что это явление может быть связано и с другими методами лечения, включая ХТ и таргетную терапию, просто при каждом из этих вариантов оно запускается и реализуется с помощью разных механизмов. Специалисты считают целесообразными разработку единых критериев диагностики гиперпрогрессирования и уточнение набора молекулярно-генетических факторов, связанных с ним. Генетическое картирование могло бы помочь определить потенциальную вероятность гиперпрогрессирования при том или ином виде лечения и выбрать при необходимости другие схемы терапии. С учетом имеющихся данных эксперты сходятся во мнении, что возможная польза ИТ в онкологической практике значительно превышает риски, связанные с гиперпрогрессированием.

Екатерина Демьяновская, к.м.н.

ОПДИВО® + ЕРВОЙ®
(ниволумаб) (ипилимумаб)

ЧТОБЫ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ

Единственная двойная иммунотерапия *ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов

Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-№(000287)-(PI-RU)-220621.
*Регистрация на территории РФ - <http://grls.rosminzdrav.ru/>
На правах рекламы

000 «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.bms.com/ru

7356RU2100393 January 2021

ОПДИВО® + ЕРВОЙ®
(ниволумаб) (ипилимумаб)
КОМБИНАЦИЯ

Наблюдательная программа FORA: иммунотерапия меланомы в реальной практике

9 ноября 2021 года, в первый день работы XXV Российского онкологического конгресса, состоялся сателлитный симпозиум, вызвавший большой интерес у слушателей. На сессии освещались результаты первой в России наблюдательной программы применения иммунотерапии у пациентов с меланомой FORA. Итак, исследования реальной клинической практики — в чем их ценность для клинициста?

Открывая заседание, председатель Светлана Анатольевна Проценко, д. м. н. (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург) подчеркнула, что FORA действительно является первой в нашей стране наблюдательной программой в области иммунотерапии (ИТ) меланомы. Препарат пролголимаб (Фортека®) зарегистрирован в России в апреле 2020 года — таким образом, с учетом сроков проведения клинического исследования MIRACULUM сегодня накоплен 3-летний опыт наблюдения за пациентами с метастатической/неоперабельной меланомой, получавшими данный препарат. Предваряя выступления докладчиков, Светлана Анатольевна сообщила, что результаты MIRACULUM и реальная клиническая практика оказались практически идентичными. Такое совпадение данных исследования и реальной практики председатель назвала уникальной ситуацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ В ЦИФРАХ

Кандидат медицинских наук Кристина Вячеславовна Орлова (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва) начала свой доклад «Пролголимаб — данные реальной клинической практики в эпоху чек-пойнт ингибиторов: новое веяние или необходимость?» с обсуждения вопроса, действительно ли так важны данные реальной клинической практики (ДРКП). Спикер напомнила о международном опыте сбора ДРКП и выводах, касающихся клинических доказательств преимуществ и/или рисков применения медицинских продуктов на основании этих данных.

Согласно руководству FDA, ДРКП также являются достаточным основанием для внесения изменений в официальную документацию к продукту. Участников клинических исследований докладчик назвала «идеализированными пациентами», которые отличаются от реальных больных, с которыми врач сталкивается в ходе работы. Именно это стало отправной точкой для инициирования программы FORA, в которую включаются все пациенты на территории РФ с любым статусом ECOG и другими клиническими характеристиками, с морфологически подтвержденным диагнозом метастатической и/или неоперабельной меланомы кожи, слизистой, увеальной, метастатической меланомы без выявленного первичного очага (ВПО), которым была назначена терапия пролголимабом и проведено хотя бы одно введение препарата.

Основная цель наблюдательной программы FORA — описать безопасность препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования (1 мг/кг каждые две недели) у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике. У всех пациентов и в отдельных подгруппах оцениваются частота объективных ответов (ЧОО), частота достижения контроля за заболеванием, выживаемость без прогрессирования (ВБП: 6-месячная, 12-месячная, медиана

ВБП), общая выживаемость (ОВ: 6-месячная, 12-месячная, медиана ОВ). Учитывается, что первоначальную радиологическую оценку эффективности терапии препаратами на основе моноклональных антител (МКА) — блокаторами PD1 или CTLA4 — рекомендовано проводить не ранее чем через 12 недель после начала терапии, а повторные исследования — через 8–12 недель, если нет признаков выраженного клинического прогрессирования раньше этих сроков.

Терапия пролголимабом в реальных клинических условиях хорошо переносится, обладает контролируемой и предсказуемой токсичностью и эффективностью с достижением до 40 % объективных ответов при меланоме различной локализации, что соответствует данным регистрационного исследования

С октября 2020 по октябрь 2021 года в программу были включены 214 пациентов, для оценки доступны данные 108 больных, но предполагается, что всего в программу FORA будет набрано не менее 350 участников. Средний возраст участников составил 62 года. 77,1 % составили пациенты с меланомой кожи, а 6,9 % — с меланомой слизистых и увеальной меланомой, что позволяет делать выводы о применении пролголимаба при меланоме как часто встречающейся, так и редкой локализации. В 68,7 % случаев пролголимаб назначался в качестве первой линии терапии. У 78,5 % пациентов имелись отдаленные метастазы, в том числе в центральную нервную систему (ЦНС). Мутация гена *BRAF* была выявлена у 29 % участников. 36 % имели сопутствующие заболевания, в том числе аутоиммунную патологию (13 %), хроническую болезнь почек (ХБП, 7,8 %), гепатит В и ВИЧ-инфекцию (по 1,3 %).

Полный и частичный ответ на терапию пролголимабом был отмечен у 38,5 % участников с меланомой без ВПО и у 38,4 % пациентов с меланомой кожи. При увеальной меланоме частота частичных ответов составила 25 %. Контроля над заболеванием удалось достичь у 62,8 % пациентов с меланомой кожи. ЧОО на 1 и 2-й линиях терапии составила 38,4 %, среди всех пациентов — 36,1 %. ЧОО не зависела от уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), статуса ECOG и мутации в гене *BRAF*.

У 88 % пациентов не были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ) терапии, частота значимых НЯ (3–4-й степени) составила всего 2 %. Докладчик резюмировала, что терапия пролголимабом в реальных клинических условиях является хорошо переносимой, обладает контролируемой и предсказуемой токсичностью и эффективностью с возможностью достижения порядка 40 % объективных ответов у пациентов с меланомой различных локализаций, что соответствует данным регистрационного исследования.

По собственному опыту К.В. Орлова отметила высокую скорость наступления клинического эффекта пролголимаба. В подтверждение спикер привела клинический случай, когда за 6 месяцев терапии пролголимабом у пациента 84 лет с рядом коморбидных состояний массивный местно-распространенный первичный очаг меланомы кожи визуально значительно уменьшился в размерах, а за год терапии удалось достичь полной ремиссии заболевания. При этом НЯ не от-

мечалось, как и обострения сопутствующей патологии. Докладчик пригласила коллег принять участие в наблюдательной программе FORA и делиться своим опытом работы с препаратом пролголимаб у пациентов с метастатической/неоперабельной меланомой в условиях РКП.

ПАЦИЕНТЫ РАЗНЫЕ — РЕЗУЛЬТАТ ОДИН

Главный редактор нашей газеты, доктор медицинских наук Николай Владимирович Жуков (ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва) представил сообщение на тему «Больной на приеме и пациент из клинических исследований. Одно лицо или два разных человека?» Спикер смоделировал ситуацию, когда практикующий врач назначает пациенту препарат, основываясь на результатах клинических исследований III фазы. Можно ли рассчитывать на аналогичную пользу от применения препарата в реальной жизни, если пациент соответствует критериям включения в исследование лишь по виду, стадии и линии лечения злокачественного новообразования (ЗНО), обычно указываемым в показаниях к применению препарата?

Докладчик напомнил, что в исследования включаются не совсем обычные больные, зачастую в лучшую сторону отличающиеся от пациентов, с которыми врачи сталкиваются в рутинной практике. Для формирования однородной когорты участников дизайн клинических исследований строится с использованием критериев отбора, среди которых не только диагноз, стадия ЗНО и предлеченность больного, но и возраст, многочисленные лабораторные показатели, особенности биологии опухоли, сопутствующие состояния и т.д. В итоге в протокол включаются пациенты, отличающиеся от усредненной популяции. И нередко может оказаться, что реальный пациент, формально подходящий под показания к назначению

препарата, — совсем не тот больной, который включался в регистрационное исследование.

Н.В. Жуков привел данные, согласно которым около половины (45 %) пациентов с метастатической меланомой, получающих лечение в рамках рутинной клинической практики, не подошли бы даже под формальные критерии исследования III фазы, послужившего поводом для регистрации препарата, который они получают, причем зачастую под многие критерии одновременно. Кроме того, врачи, занимающиеся клиническими исследованиями, уже имеют определенный опыт и на основании собственных представлений могут не включать в протокол пациентов, которые, по их мнению, имеют высокую вероятность проявления токсичности и/или неудачи лечения, даже если этот пациент подходит под формальные критерии отбора. Но при этом в рутинной практике этот же врач вполне может назначить тот же самый препарат этим же пациентам.

При интерпретации результатов многоцентровых интернациональных исследований также нужно учитывать особенности популяций пациентов и работу систем здравоохранения в разных государствах, особенно если речь идет о показателе ОВ. Это иллюстрируется данными о различии в эффективности и безопасности одних и тех же препаратов у представителей различных этнических групп или в зависимости от региона проживания пациента (например Евросоюз/США против других стран мира) даже в рамках рандомизированных многоцентровых исследований.

В подтверждение спикер привел пример существенной разницы в показателях ОВ у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) по данным исследования Keynote 024 и исследований РКП применения ингибитора иммунных контрольных точек (ИИКТ) пембролизумаба. Аналогичная ситуация сложилась вокруг исследования CheckMate 067, в которое включались пациенты с метастатической меланомой: показатели 2-летней ОВ в протоколе и РКП отличались на 7 % в пользу клинического исследования.

Николай Владимирович сообщил, что данное явление очень часто наблюдается при изучении и дальнейшем применении ИИКТ и других вариантов лечения в онкологии. Таким образом, использование критериев отбора необходимо для масштабных клинических исследований, т.к. позволяет минимизировать влияние сторонних факторов, быстрее и лучше определить эффективность препарата, сгладить национальные особенности пациентов и зарегистрировать препарат сразу в нескольких странах мира. Но в результате популяция пациентов РКП может значительно отличаться по характеристикам от выборки клинического исследования.

Минимизировать эти влияния позволяют более широкие критерии отбора для исследований, меньшая степень самоцензуры доктора и проведение клинических исследований в той же стране, где планируется дальнейшее применение препарата. Именно так проводилось регистрационное исследование препарата пролголимаб (Фортека®): в него была включена только российская популяция. В силу доступности в рутинной практике на тот момент препаратов той же группы в исследование чаще включались более тяжелые пациенты (по остаточному принципу). Процедура взаимодействия производителя с регуляторами не усложнялась бюрократическими препятствиями, что снизило степень самоцензуры докторов в отношении отбора пациентов. Все это ожидаемо приблизило больных, включаемых в исследование, к реальной популяции российских пациентов с меланомой, подлежащих лечению с помощью ИИКТ.

Так был получен закономерный результат: данные в отношении ЧОО и контроля за заболеванием, а также о переносимости терапии в регистрационном исследовании MIRACULUM и наблюдательной программе FORA оказались практически идентичными. Н.В. Жуков выразил обоснованную надежду, что на этапе, когда сроки наблюдения за больными в исследовании MIRACULUM и программе FORA сравниваются, позволив оценить уже отдаленные результаты лечения в рамках наблюдательного исследования, мы еще раз убедимся, что пролголимаб в РКП работает так же эффективно, как это было показано в клиническом испытании.

КАЖДЫЙ ПАЦИЕНТ УНИКАЛЕН

Член-корреспондент РАН Евгений Наумович Имянитов (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург) в начале своего доклада «Ценность RWD/RWE (Real World Data/Real World Evidence)» призвал коллег помнить, что цель любого регистрационного исследования — регистрация препарата. Весь процесс оплачивается разработчиком данного лекарственного средства, и выполняются только те процедуры, которые необходимы для регистрации, что само по себе создает конфликт интересов. Последующие схемы лечения, как правило, не оцениваются. Большим недостатком выборки исследований спикер также назвал невключение в регистрационные протоколы пациентов с первично-множественными опухолями.

Благодаря измененному Fc-фрагменту пролголимаб препятствует фагоцитозу макрофагами активированных противоопухолевых Т-лимфоцитов, что позволяет отнести его к препаратам анти-PD1 нового поколения

Например, парадоксальная стимуляция роста опухоли без мутации в гене *BRAF* была показана в ходе пострегистрационной практики применения вемурафениба — ингибитора *BRAF*-киназы. Оказалось, что вемурафениб работает только при меланоме у пациентов, у которых заболевание было вызвано мутацией *V600E BRAF*. Если же у больного наблюдается множественный опухолевый процесс и часть популяции опухолевых клеток не несет мутацию *BRAF*, то в ходе лечения вемурафенибом и даб-

рафенибом может быть получена стимуляция скрытых опухолей без мутации. Выходом является назначение этих препаратов с MEK-ингибиторами, но к этому удалось прийти лишь в ходе реальной клинической практики.

Исследования не дают полного представления о НЯ 1–2-й степеней, т.к. они не влияют на ход исследования и не предполагают нерегулярной явки пациентов на визиты, между тем такие ситуации в рутинной практике не являются редкостью. Сегодня мы стремимся к персонализированному подходу в медицине, поэтому все большее значение приобретает работа в формате клинического случая, а не обобщенной выборки рандомизированного исследования. Каждый пациент, оказавшийся на приеме у онколога, может

быть тем самым уникальным больным, у которого будет обнаружена нетипичная для данной локализации опухоли мутация или редкий вариант множественных точечных мутаций. Один случай может изменить врачебную практику. На текущий момент накоплен и продолжает пополняться огромный массив данных, которые доступны врачам в электронном виде, однако располагать RWD недостаточно — нужно на их основе формировать выводы, т.е. RWE.

Докладчик подчеркнул ключевые отличия пролголимаба от ниволумаба и пембролизумаба. Ниволумаб и пембролизумаб также восстанавливают противоопухолевую активность Т-лимфоцитов, но особенностью их действия является привлечение макрофагов, которые могут уничтожать часть популяции активированных Т-лимфоцитов. Пролголимаб представляет собой генно-инженерное анти-PD1 антитело, которое в результате мутации в кодирующем его гене имеет измененный Fc-фрагмент, препятствующий привлечению макрофагов и фагоцитозу активированных противоопухолевых Т-лимфоцитов. Это, согласно мнению докладчика, позволяет отнести пролголимаб к препаратам анти-PD1 нового поколения.

Не соглашаясь с мнением предыдущего спикера о наличии опций для терапии меланомы, Е.Н. Имянитов объяснил включение в исследование MIRACULUM пациентов в более тяжелом состоянии, чем в других протоколах, фактическим отсутствием таких опций. При этом полученные результаты были не хуже, чем в исследованиях более «старых» препаратов той же группы: 3-летняя общая продолжительность жизни в исследованиях MIRACULUM (пролголимаб), Keynote 006 (пембролизумаб) и CheckMate 067 (ниволумаб) составила 55 %, 51 % и 52 % соответственно. И результаты проводимой на текущий момент наблюдательной программы FORA, по сути, воспроизводят данные регистрационного исследования пролголимаба MIRACULUM.

Ольга Безрукова, к. м. н.

ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить

Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%, 24-месячной ВБП 42% и 24-месячной ОВ 64%** в 1 линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи^{2,3}

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели⁴

FORTECA — FOR T-Effectors Cells (англ.) — для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

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

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

1. S.A. Tjulandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?», VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
3. Tjulandin S, Demidov L et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer. Vol. 149, P222-232, MAY 01, 2021.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®, Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

BICCAD

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU FOR.00008.10.03.2021
Реклама

Противоопухолевые препараты и качество жизни онкологических больных

Развитие онкологической науки актуализировало вопрос о соотношении продолжительности жизни больных со злокачественными новообразованиями и ее качества. Более 25 лет назад Американским обществом клинической онкологии (ASCO) предложено поставить качество жизни на второе по важности место (сразу после выживаемости) среди критериев эффективности лечения. На практике же не только врач, но и пациент зачастую вынуждены склонять чашу весов в одну или другую сторону. Объем информации для принятия решения до сих пор невелик, а ее соответствие критериям доказательной медицины оставляет желать лучшего.

ЖИТЬ ЛУЧШЕ ИЛИ ЛУЧШЕ ЖИТЬ

Еще в 1994 г. специалисты отделения клинической онкологии Медицинского центра Лейденского университета (Нидерланды) под руководством психолога Гвендолины М. Киберт одними из первых попытались количественно оценить, каким образом люди, страдающие злокачественными новообразованиями (ЗНО), делают выбор между количественными и качественными показателями жизненного периода. Оказалось, что даже в таких ситуациях не все ставят во главу угла исключительно продолжительность жизни. В опубликованной в журнале Quality of Life Research статье эти же исследователи отметили важность дальнейшего изучения влияния противоопухолевой терапии на различные аспекты качества жизни (КЖ). Эти сведения должны учитываться при оценке и разработке лекарственных средств (ЛС) и медицинских технологий. Спустя четверть с лишним века приходится с сожалением констатировать, что заявленная проблема далека от своего решения.

Исследовательская команда из Университета Торонто (Канада) во главе с д-ром Кельвином Чаном обнаружила, что лишь 14 % из 214 показаний, одобренных для противоопухолевых препаратов Управлением по контролю качества ЛС и пищевых продуктов США (FDA) с января 2006 по декабрь 2017 г., сопровождалась информацией о потенциальном влиянии на КЖ пациента, связанном с их приемом. Среди показаний, получивших одобрение Европейского агентства по ЛС (EMA) за аналогичный период, эта доля составила 26 % из 170. Авторы ориентировались на регистрационные исследования, опубликованные после утверждения препаратов; при этом временной точкой отсечения был октябрь 2019 г. К моменту ее достижения указанные показатели возросли до 40 и 58 % соответственно.

Ученые оценили также минимальные клинически значимые различия в изменении КЖ. На момент одобрения FDA соответствующих показаний только 3 % (7/214) из них были подтверждены его улучшением; с достижением точки отсечения это значение увеличилось до 6 % (13/214). Очень важно, что все показания касались некурабельных онкологических больных — тем весомее были доказательства улучшения КЖ.

Несколько ранее, в 2017 г., британские исследователи изучили характеристики 48 новых онкопрепаратов, одобренных EMA в 2009–2013 гг. Среди 68 показаний к применению как в лечебных, так и в иных (паллиативных) целях только 10 % указывали на возможность повышения

показателей КЖ. «Пугающе мало», — так прокомментировали результаты сами авторы.

О ЦЕННОСТИ ВРЕМЕНИ

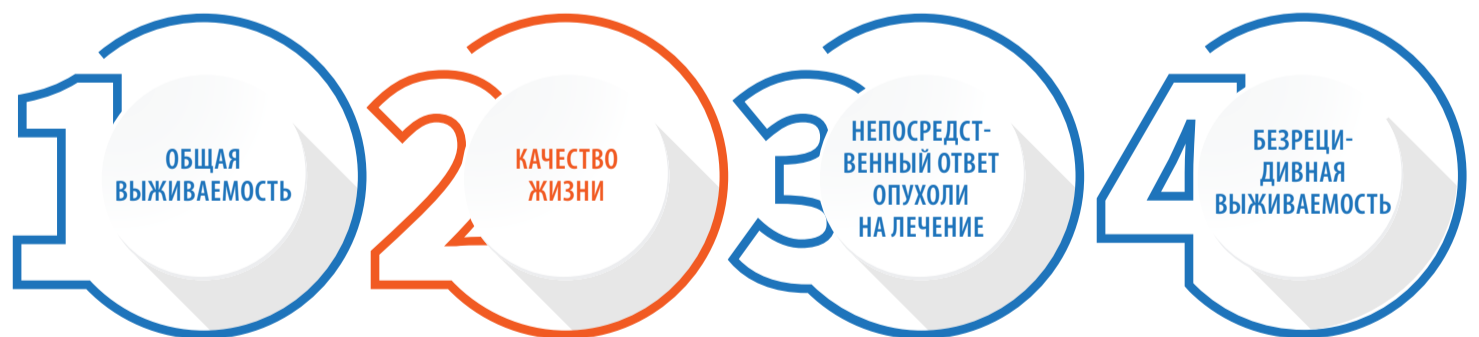
«Мы часто слышали от пациентов, что они ценят не только время, получаемое благодаря лечению, но и качество этого времени», — говорит д-р Чан. С ним соглашается д-р Эндрю Боттомли, помощник директора Европейской организации по изучению методов лечения рака (EORTC) и глава ее отдела в Бельгии: «Конечно, пациенты хотят жить не просто дольше, но и с хорошим качеством жизни». Крайнюю ограниченность сведений о КЖ на фоне приема ЛС, применяемых в онкологии, неоднократно подчеркивали и многие другие специалисты, в том числе д-р Винай Прасад, онкогематолог из Калифорнийского университета в Сан-Франциско (США).

справка

По определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни — это восприятие людьми своего положения в жизни в зависимости от культурных особенностей и системы ценностей. А в медицинском аспекте — это уровень благосостояния и удовлетворения теми аспектами жизни, которые наиболее подвержены влиянию болезни или ее лечения.

Таким образом, существует несоответствие между ожидаемым результатом лечения — именно в плане КЖ — и сложившейся системой разработки, оценки и одобрения онкологических препаратов. Одна из проблем заключается в том, что суррогатные конечные точки многих исследований — в частности, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — не оптимизированы в отношении такого аспекта, как потенци-

В 1996 ГОДУ ASCO УСТАНОВИЛА КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



альное улучшение КЖ. Кроме того, разрабатывающие новые ЛС компании не испытывают юридического давления, связанного с необходимостью включать данные о КЖ в регуляторные заявки для FDA или EMA. У производителей же отсутствуют весомые стимулы и мотивация, чтобы задаться вопросами: «Улучшается ли качество жизни на фоне терапии конкретным препаратом?» — и тем более «Если да, то насколько?»

Безусловно, нельзя считать нормальным положение, при котором ЛС даже с доказанным противоопухолевым действием продвигаются на фармацевтический рынок без учета особенностей влияния установленных и/или гипотетических побочных действий на разнообразные аспекты КЖ.

НЕДОСТАТОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Д-р Э. Боттомли полагает, что в сложившейся ситуации есть доля вины не только регуляторных органов. Ведь предоставляемые сведения относительно качества жизни нередко сами оказываются ненадлежащего качества. Между тем всегда необходимо четко описывать пациентам возможные ощущения и реакции при назначении им тех или иных медикаментов.

Около 10 лет назад FDA запустило проект изменения системы создания новых ЛС, получивший название «пациентоориентированная разработка лекарств». Приобретению им реальных очертаний во многом способствовало принятие в 2016 г. «Закона о лечении XXI века» — 21st Century Cures Act. План изначально предусматривал подготовку к 2021 г. 8 руководств об использовании агентством результатов, оцениваемых пациентами (PRO); 4 документа (один из которых уже вышел в свет) должны были касаться непосредственно разработки ЛС, ориентированных на пациента.

В клинических испытаниях уже наметились положительные тенденции. По сравнению с охарактеризованным ранее 2019 годом сегодня до 90 % рандомизированных клинических исследований противоопухолевых средств включают оценку КЖ, а 10 % из них позиционируют данный параметр в качестве основной конечной точки.

Наконец, еще один шаг в этом направлении сделала Европейская академия пациентов (EUPATI), разработавшая и активно внедряющая в жизнь руководство по участию пациентов в отраслевых исследованиях и разработке медицинских препаратов (<https://toolbox.eupati.eu/resources/руководство-по-участию-пациентов-в-от/?lang=ru>).

Однако, даже когда проект FDA завершится, разработчики лекарств не будут обязаны в строгом порядке предоставлять сведения о возможном КЖ при их применении. Чтобы содержание пациентского опыта закономерно включалось в информационное сопровождение фармацевтической продукции, потребуется изменение законодательства, считают большинство экспертов.

Конечной целью, по словам Боттомли, должна стать «полная программа международного руководства по гармонизации и стандартизации всей работы в области КЖ», которая будет официально одобрена регуляторами. Это позволит предоставлять уже готовые высококачественные данные относительно КЖ в соответствии с новыми правилами.

А ЧТО В РОССИИ?

Практика использования опыта пациентов, в том числе для оптимизации эффекта противоопухолевых препаратов, давно уже стала рутинной во многих странах. КЖ при медикаментозном лечении во многих случаях рассматривается как отдельный самостоятельный показатель. В России остро стоит сам вопрос мониторинга КЖ у получающих специфическую терапию, а проблема передачи пациентами соответствующих сведений лечащим врачам отодвинута на задний план. Это объясняется недостаточной разработкой коммуникативной составляющей и отсутствием соответствующей обратной связи в тандеме «врач — пациент». Конечно, во многом развитию такой связи воспрепятствовала пандемия новой коронавирусной инфекции.

Кроме того, в отечественной онкологической традиции само понятие «качество жизни» воспринимается несколько абстрактно, в большей степени в связи с непосредственно имеющимся ЗНО и со здоровьем в целом, нежели с действием препаратов. Российские онкологи значительно больше внимания уделяют динамике самого опухолевого процесса в сравнении с отслеживанием изменений КЖ. Это можно объяснить не всегда рациональной организацией лечебно-профилактической работы, в частности перегруженностью первичного онкологического звена, что не в последнюю очередь является одним из последствий печально известной «оптимизации» здравоохранения.

Где же может быть выход? Думается, основные надежды сегодня — на совершенствование цифровизации, дальнейший прогресс телемедицинских технологий при неизбежном возврате к доковидному состоянию. Необходимо большее количество исследований IV фазы, изучающих постмаркетинговую судьбу уже вышедших в свет лекарственных препаратов.

Юрий Никулин

Эра иммуноонкологии в онкоурологии: чего мы достигли?

Ответы на этот вопрос искали эксперты, собравшиеся на сателлитный симпозиум, организованный компаниями «Мерк» и «Пфайзер» в рамках XXV Российского онкологического конгресса. Специалисты сошлись во мнении, что главным достижением начавшейся всего несколько лет назад эры иммуноонкологии в онкоурологии стало успешное применение иммуноонкологических препаратов уже на первой линии терапии метастатического рака почки и мочевого пузыря, что позволило в первом случае увеличить общую выживаемость до трех с половиной лет, а во втором — более чем до двух лет. Причем эффективность иммуноонкологических препаратов значительно повышается, если они используются в комбинации с инновационными таргетными средствами.

ВЫГОДНАЯ КОМБИНАЦИЯ

Профессор МНИОИ им. П. А. Герцена и заместитель генерального директора по науке НИИЦ радиологии МЗ РФ Борис Яковлевич Алексеев представил доклад «Обзор обновленных данных клинического исследования Javeline Renal 101».

«В 2020 году в мире было зарегистрировано 431 288 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), среди них свыше 20 000 в России, — сообщил профессор Б.Я. Алексеев. — По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость раком почки сегодня увеличивается и будет расти дальше. В 2020 году в нашей стране было впервые выявлено 63,6 % случаев ПКР на I–II стадии, 14,8 % — на III стадии и 20,8 % случаев — на IV стадии. До 2006 года в лекарственной терапии этой опухоли применялись высокие дозы интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона альфа. Таргетные препараты (ими оказались сорафениб и сунитиниб) впервые начали использоваться в 2006–2007 годах, а иммуноонкологические — с 2019 года. Сначала это были ниволумаб и пембролизумаб, а затем и авелумаб (полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 против иммунной контрольной точки PD-L1) в комбинации с акситинибом (селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-1–3)».

Как заметил эксперт, существуют как минимум четыре патогенетических обоснования успешного применения в борьбе с метастатическим ПКР (мПКР) подобной комбинации, где оба препарата потенцируют действие друг друга. Во-первых, это стимуляция и активация Т-клеток через созревание дендритных клеток, а также активация NK-клеток и врожденного иммунитета. Во-вторых, речь идет об устранении супрессивного воздействия PD1-L1 на цитотоксический потенциал Т-клеток. В-третьих, это нормализация васкуляризации опухоли для увеличения Т-клеточной инфильтрации. Наконец, комбинация авелумаба и сунитиниба способствует изменению опухолевого микроокружения за счет уменьшения количества миелоидных клеток-супрессоров в популяции Treg. Так называются регуляторные Т-клетки, играющие главную роль в периферической иммунной толерантности.

Как добавил профессор Б.А. Алексеев, авелумаб имеет интактный участок, поэтому способен связываться с соответствующими рецепторами на NK-клетках и стимулировать их. Авелумаб — единственное моноклональное антитело, стимулирующее антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Оценка эффективности и безопасности комбинации авелумаба и акситиниба, сообщил докладчик, проводилась в III фазе открытого многоцентрового (298 центров во всем мире) исследования Javeline Renal 101. Первые его результаты были представлены еще на ESMO-2018. На ASCO-2019, 2020 и 2021 приводились новые данные. Причем во всех случаях речь шла о неокончательных результатах.

Молекула иммуноонкологического препарата авелумаб имеет интактный участок, поэтому он способен связываться с соответствующими рецепторами на натуральных лимфоцитах-киллерах (NK-клетках), стимулируя их. Авелумаб – единственное полностью гуманизированное моноклональное антитело, стимулирующее антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность

Пациенты со светлоклеточным мПКР были рандомизированы в группу получавших в первой линии терапии комбинацию авелумаба и акситиниба ($n = 442$) или только сунитиниб ($n = 444$). 560 из 886 (63,2 %) больных имели экспрессию PD-L1. Она оценивалась как окрашивание ≥ 1 % иммунных клеток в опухолевом образце с использованием ИГХ-теста. Считается, что экспрессия PD-L1 у больных мПКР сопряжена с худшим прогнозом и снижением эффективности таргетной терапии.

В 2019 году была достигнута выживаемость без прогрессирования (ВБП) как первичная конечная точка. В общей популяции пациентов медиана ВБП составила 13,8 мес в экспериментальной группе и 8,4 мес — в контрольной. А в популяции с экспрессией ≥ 1 % — 13,8 и 7,2 мес соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). Согласно обновленным данным, представленным в 2021 году, комбинация авелумаба и акситиниба продолжает демонстрировать значимое преимущество по показателю ВБП в сравнении с сунитинибом (ВБП составила 13,9 и 8,5 месяца соответственно, отличие достоверно).

В 2020 году была достигнута и так называемая ВБП2, то есть вторичная конечная точка. Она определялась как время от рандомизации до прекращения лечения следующей линии, второго объективного прогрессирования или смерти от любой причины — в зависимости от того, что произойдет первым. В общей популяции пациентов медиана ВБП2 составила 26,3 месяца в группе авелумаба и акситиниба и 17,8 месяца — в группе только сунитиниба. А в популяции с экспрессией ≥ 1 % —

26,3 и 19,4 мес соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Таким образом, подчеркнул Б.Я. Алексеев, при достижении обеих этих конечных точек проявилась общая закономерность: явное преимущество комбинации авелумаба и акситиниба, причем вне зависимости от экспрессии PD-L1.

Подобное преимущество сохранялось независимо от группы прогноза.

ВБП в экспериментальной группе при благоприятном, промежуточном и плохом прогнозах по критериям IMDC и MSKCC была больше, чем в опытной, на 29 %, 29 % и 55 % соответственно. Частота объективных ответов (ЧОО) при всех трех вариантах прогноза оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе. Таким образом, и по этому показателю комбинация двух препаратов сохранила свое превосходство над сунитинибом во всех прогностических группах. Применение комбинации авелумаба и акситиниба привело к удвоению ЧОО с 51,4 до 25,7 %, а также к увеличению длительности ответа на 4,2 месяца.

В 2021 году показатель HR (отношение рисков¹) для общей выживаемости еще не достиг статистической значимости в соответствии с запланированным. Однако прослеживается явная тенденция в пользу комбинированной терапии авелумабом и акситинибом (42,2 против 37,8 месяца в группе контроля).

Профиль безопасности комбинации авелумаба и акситиниба, рассказал эксперт, оказался сопоставимым с таковым у сунитиниба. В частности, нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести в обеих группах встречались у 95 и 96 % пациентов соответ-

ственно, а осложнения 3–5-й степени тяжести — у 56 и 55 %. Самыми частыми НЯ были диарея, гипертензия и слабость. В то же время в группе авелумаба и акситиниба противоопухолевая терапия почти в два раза реже отменялась по причине тяжелых осложнений, чем у пациентов, принимавших сунитиниб (7,6 % и 13,4 % соответственно).

«При подведении итогов еще не завершено в 2021 году исследования Javeline Renal 101, — заметил Б.Я. Алексеев, — становится очевидным, что в первой линии терапии мПКР комбинация авелумаба и акситиниба во всех группах риска продолжает демонстрировать высокую эффективность, превосходящую результаты сунитиниба. Подобная закономерность проявляется вне зависимости от экспрессии PD-L1. Очень надеюсь, что в 2022 году будет доказано: общая выживаемость (ОВ) как ключевой показатель лечения злокачественных новообразований в результате терапии данной комбинацией также достоверно выше, чем в контрольной группе».

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Кандидат медицинских наук Алексей Сергеевич Калпинский, уролог МНИОИ им. П.А. Герцена, выступил с докладом «От результатов клинических исследований к реальной практике». Поводом к выступлению стали результаты продолжающейся и сегодня 42-месячной терапии 11 пациентов со светлоклеточным мПКР в Онкологическом институте Герцена.

«Средний возраст этих больных, — сообщил докладчик, — составил 57 лет, шестеро из них — мужчины. Все перенесли нефрэктомии. Степень дифференцировки опухоли: у шести больных — 2-й степени, у остальных пяти больных — 3–4-й степени. Прогноз по шкале IMDC благоприятный у 18 % больных, промежуточный — у 45 % и плохой — у 36 %. Оценка общего статуса онкологического больного по шкале ECOG показала, что 10 из 11 пациентов имеют балл 0 (пациент полностью активен, способен выполнять всю привычную работу, как и до заболевания), 1 пациент мог выполнять только легкую работу (балл 1).

Два органа были поражены метастазами у 36 % больных, три — у 27 % и четыре — у 36 %. Все

Окончание на с. 8 ►

¹ Отношение риска события в определенный момент времени t в одной группе по сравнению с другой группой. Показатель относится к методам оценки выживаемости и оценивается с помощью регрессионного анализа. Отношение рисков связано с вероятностью того, что событие, не произошедшее к определенному моменту, случится в следующий интервал времени.

Эра иммуноонкологии в онкоурологии: чего мы достигли?

◀ Окончание, начало на с. 7

больные имели метастазы в легкие, 72 % — в лимфатические узлы, 45 % — в печень, по 18 % — в кости или надпочечник и по 9 % — в головной мозг, сальник и брюшину».

В ответ на применение комбинации авелумаба и акситиниба частичный ответ был получен у 63 % больных, стабилизация заболевания — у 37 %. Таким образом, контроль над прогрессированием опухоли был достигнут у всех пациентов, а среднее уменьшение размеров измеряемых очагов соответствовало 65 %.

ВБП составила 15 месяцев, медиана ОВ — 33 месяца. ВБП соответствовала данным проведенного клинического исследования, а часть больных до сих пор отвечают на терапию. По причине мПРП умерли 7 пациентов, однако 37 % больных еще живы на 42-месячной терапии. Частота НЯ 3–4-й степени оказалась относительно невысокой (45 %), что привело к переключению в терапии лишь у 2 % больных.

«Таким образом, при лечении наших больных, — рассказал А.С. Калпинский, — комбинация авелумаба и акситиниба проявила себя как эффективный способ замедлить прогрессирование мПРП, и полученные результаты в целом оказались близки к результатам исследования Javeline Renal 101».

НОВЫЕ СТАНДАРТЫ

Основной темой доклада под названием «Стратегия терапии метастатической уротелиальной карциномы: как может измениться текущая клиническая практика?», который представил Вячеслав Борисович Матвеев, член-корреспондент РАН, профессор кафедры андрологии и урологии медицинского факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, стало применение иммуноонкологической терапии в борьбе с этим заболеванием.

«Рак мочевого пузыря (РМП), — рассказал профессор В.Б. Матвеев, — занимает 10-е место в мире среди злокачественных новообразований (ЗНО) по заболеваемости. В мире в 2020 году было поставлено 573 278 новых диагнозов РМП, а в России — 17 920. Распространенность этой опухоли повсеместно продолжает расти. Платиносодержащая химиотерапия (ХТ) является стандартом 1-й линии терапии метастатического РМП (мРМП). Контроль над заболеванием в результате такого лечения достигают 65–75 % больных. Наибольшая длительность такого лечения составляет 6 циклов. В результате достигается ВБП примерно 6–8 мес и ОВ 9–14 мес».

Проблема в том, что лишь 25–55 % пациентов, получивших химиотерапию мРМП, может быть назначена вторая линия лечения химиопрепаратами. Вот почему очень важно было найти противоопухолевые средства других классов, которые стали бы эффективным продолжением первой линии лечения.

Еще в конце прошлого десятилетия стало ясно, что ХТ усиливает противоопухолевую активность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Сама по себе она также обладает иммуногенным эффектом, что потенцирует действие иммуноонкологических лекарств.

В 2020 году на конгрессе ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования фазы III Javelin Bladder 100, по результатам которого в терапии мРМП

одну из ключевых позиций заняло анти-PD-L1 антитело авелумаб.

700 пациентов с распространенным уротелиальным раком без признаков прогрессирования после завершения 4–6 курсов ХТ были рандомизированы в две группы. В первой пациенты получали авелумаб в комбина-

цией с платиной, а во второй — авелумабом соответствовала ранее установленному в других клинических исследованиях профилю токсичности, который представляется благоприятным и управляемым.

«Результаты исследования III Javelin Bladder 100, — подытожил свое выступление

сказал о том, как согласно международным и российским клиническим рекомендациям следует проводить лекарственную терапию при метастатических вариантах рака почки, мочевого пузыря и простаты.

Американские, европейские и российские рекомендации по лечению мПРП на первой линии предлагают использовать разные препараты (табл.).

Рекомендации NCCN 2021 советуют применять после химиотерапии препаратами платины мРМП пембролизумаб или атезолизумаб, но только при условии экспрессии PD-L1 или для тех больных, кому противопоказана такая химиотерапия.

Иную схему лечения рекомендуют европейские эксперты. Согласно ESMO 2020 после химиотерапии мРМП больным, у которых не было прогрессирования, назначается авелумаб вне зависимости от экспрессии PD-L1.

В рекомендациях RUSSCO 2020 первая линия терапии мРМП описывается следующим образом. Если пациенту противопоказан цисплатин, следует применить гемцитабин и карбоплатин тогда, когда нет экспрессии PD-L1. Затем эти больные получают авелумаб. А когда экспрессия присутствует, назначается пембролизумаб либо атезолизумаб или в качестве альтернативного режима — гемцитабин и карбоплатин. Но после этого авелумаб уже не используется.

Если же цисплатин не противопоказан, проводится платиновая химиотерапия. Тем па-

Проблема в том, что лишь 25–55 % пациентов, получивших химиотерапию по поводу метастатического рака мочевого пузыря, может быть назначена 2-я линия лечения химиопрепаратами. Поэтому было так важно найти противоопухолевые средства других классов, которые стали бы эффективным продолжением 1-й линии лечения

ции с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) по выбору врача, а во второй — только НПТ. Поддерживающая терапия включала симптоматическое лечение, антибиотики и другие средства, кроме обладающих прямым противоопухолевым действием. В группе авелумаба позитивный PD-L1 статус имели 54 % больных, а негативный — 40 %.

Терапия авелумабом увеличила МОВ с 14,3 месяца в контрольной группе до 21,4 месяца и снизила риск смерти на 31 %, мВБП достоверно увеличилась с 2 до 3,7 месяца. Подобные эффекты проявились независимо не только от уровня экспрессии PD-L1, но и от геномного подтипа мРМП, в том числе базальноклеточного, люминального или другого.

профессор В.Б. Матвеев, — продемонстрировали обоснованность ранее существовавших предположений об усилении иммунного ответа после ХТ и потенцировании противоопухолевого эффекта при поддерживающей терапии авелумабом. На данный момент терапия авелумабом в качестве поддерживающей после первой линии ХТ рака мочевого пузыря — единственный вариант продолжительности жизни пациентов по сравнению с НПТ.

Авелумаб в качестве поддерживающей терапии первой линии пациентов с мРМП, у которых заболевание не прогрессировало при ХТ препаратами платины, представляет

ТАБЛИЦА. Выбор лекарственной терапии 1-й линии мПРП в клинических рекомендациях 2021 года США, Европы и России

Прогноз развития опухоли	Клинические рекомендации США NCCN 2021	Клинические рекомендации Европы ESMO 2021	Клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии 2021
Благоприятный	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб • леватиниб и пембролизумаб • сунитиниб • пазопаниб Другие режимы: • акситиниб и авелумаб	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб Другие режимы: • сунитиниб • пазопаниб • тивозаниб	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб • леватиниб и пембролизумаб • акситиниб и авелумаб Другие режимы: • сунитиниб • пазопаниб
Промежуточный	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб • леватиниб и пембролизумаб • ипилимумаб и ниволумаб • кабозантиниб Другие режимы: • акситиниб и авелумаб	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб • ипилимумаб и ниволумаб Другие режимы: • сунитиниб • пазопаниб • кабозантиниб	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб • леватиниб и пембролизумаб • акситиниб и авелумаб • ипилимумаб и ниволумаб Другие режимы: • кабозантиниб • акситиниб и авелумаб
Плохой	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб • леватиниб и пембролизумаб • ипилимумаб и ниволумаб • кабозантиниб Другие режимы: • акситиниб и авелумаб	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб • ипилимумаб и ниволумаб Другие режимы: • сунитиниб • пазопаниб • кабозантиниб	Предпочтительный режим: • акситиниб и пембролизумаб • кабозантиниб и ниволумаб • леватиниб и пембролизумаб • акситиниб и авелумаб • ипилимумаб и ниволумаб Другие режимы: • кабозантиниб • акситиниб и авелумаб

Если после ХТ, лечения авелумабом и НПТ общая МОВ составила около 25 месяцев, то после ХТ и лечения пембролизумабом она достигла 14 месяцев, атезолизумабом — 16 месяцев. А после назначения атезолизумаба или пембролизумаба в 1-й линии терапии без ХТ — 12–18 месяцев. Таким образом, в терапии мРМП авелумаб продемонстрировал преимущество по сравнению с другими ингибиторами контрольных точек.

собой инновационный подход к лечению распространенного уротелиального рака».

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«Клинические рекомендации в онкоурологии в 2021 году» — так назвал свое выступление профессор Дмитрий Александрович Носов, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии ФГБУ ЦКБ Управления делами Президента РФ. Эксперт рас-

сказал о том, как согласно международным и российским клиническим рекомендациям следует проводить лекарственную терапию при метастатических вариантах рака почки, мочевого пузыря и простаты. Как заметил Д. А. Носов, при метастатическом лечении рака предстательной железы, еще более распространенного онкоурологического заболевания, чем рак мочевого пузыря и почки, иммуноонкологические препараты пока не применяются.

Александр Рылов, к.м.н.

Достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) в режиме поддерживающей терапии у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой (УК) в первой линии¹

В ФОКУСЕ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

21,4 МЕСЯЦА

МОВ
БАВЕНСИО® + НПТ*



14,3 МЕСЯЦА

МОВ
ТОЛЬКО НПТ*

Краткая инструкция БАВЕНСИО®

РУ: ЛП-005886. МНН: Авелумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав.** 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D-маннитол, ледяная уксусная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций. **Показания к применению:** Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической карциномой Меркеля (МКМ); В комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых; В качестве монотерапии для поддерживающей терапии первой линии взрослых пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой (УК), заболевание которых не прогрессировало при индукционной химиотерапии первой линии на основе платины. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе; Детский возраст до 18 лет; Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Терапия должна назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб – 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутрь 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба – см. инструкцию по применению акситиниба. **Премедикация.** Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз не назначается по усмотрению врача. **Коррекция дозы.** Повышение или снижение дозы препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения. **Побочное действие.** НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто (≥1 % и <10 %) и очень часто (≥10 %): **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** – Очень часто анемия, часто лимфопения, тромбоцитопения, нечасто эозинофилия. **Нарушения со стороны иммунной системы** – нечасто Реакция гиперчувствительности, лекарственная реакция гиперчувствительности, редко анафилактическая реакция, реакция гиперчувствительности I типа. **Нарушения со стороны эндокринной системы** – часто гипотиреоз, гипертиреоз, нечасто надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный гипотиреоз, тиреоидит, аутоиммунный тиреоидит, редко Острая недостаточность коры надпочечников*, недостаточность функции гипофиза. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** – очень часто снижение аппетита, часто гипонатриемия, нечасто гипергликемия, редко сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа. **Нарушения со стороны нервной системы** – часто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, нечасто головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, редко синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы,** часто гипертензия, нечасто гиперемия кожи, гипотензия, редко миокардит. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения** – очень часто кашель, одышка, часто пневмонит, редко интерстициальная болезнь лёгких. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** – очень часто Тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе, часто колит, кишечная непроходимость, редко панкреатит, аутоиммунный колит, энтероколит, аутоиммунный панкреатит, энтерит, проктит. **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей** – нечасто аутоиммунный гепатит, редко острая печеночная недостаточность, печеночная недостаточность, гепатит, гепатотоксичность. **Реакции со стороны кожи или подкожных тканей** – часто сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, сухость кожи, нечасто экзема, дерматит, зудящая сыпь, псориаз, сыпь, эритематозная сыпь, эритема, генерализованная сыпь, пятнистая сыпь, папулезная сыпь, редко мультиформная эритема, гемморрагическая сыпь, витилиго, генерализованный зуд, эксфолиативный дерматит, пемфигоид, псориазоподобный дерматит, медикаментозная сыпь, красный плоский лишай. **Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани** – очень часто, боль в спине, артралгия, часто миалгия, нечасто миозит, ревматоидный артрит, редко артрит, полиартрит, олигоартрит. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – нечасто почечная недостаточность, нефрит, редко тубулоинтерстициальный нефрит. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** – очень часто утомляемость, повышение температуры тела, периферические отеки, часто Астения, озноб, гриппоподобное заболевание, редко Синдром системной воспалительной реакции. **Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований** – очень часто снижение массы тела, повышение уровней АСТ, АЛТ, часто Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, концентрации креатинина крови, нечасто повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы, редко повышение активности трансаминаз, снижение свободного тироксина, повышение тиреостимулирующего гормона в крови. **Травмы, интоксикации и осложнения манипуляции** – очень часто инфузионные реакции. **Инфекции и инвазии** нечасто пустулезная сыпь. **Особые указания.** Инфузионные реакции. У пациентов, получающих препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышения температуры тела, озноба, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышки, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпи. При развитии инфузионных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®. **Иммуноопосредованные реакции.** Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии. **Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бавенцио®.** **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7 (495) 937 33 04, Факс: +7 (495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru (Variation № 3 29.07.2021 SmPC ver 20 June 2019. (CCDS 5.0)).

*НПТ: наилучшая поддерживающая терапия

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383:1218-30.

RU-AVEBL-00049 от 23.09.2021

MERCK

Pfizer

Иммунотерапия опухолей грудной локализации

С 9 по 11 ноября в Москве в международном выставочном центре «Крокус Экспо» состоялась одно из самых значимых мероприятий в области онкологии — XXV Российский онкологический конгресс. В его рамках традиционно проходили мероприятия по узким направлениям онкологии. Особый интерес вызвал сателлитный симпозиум, посвященный иммунотерапии опухолей грудной локализации. Целью этой встречи экспертов стало обобщение информации о новых возможностях лечения распространенного немелкоклеточного рака легкого и злокачественной мезотелиомы — новообразования, которому зачастую не уделяется достаточного внимания.



АГРЕССОР В ЛЕГКИХ

В приветственном слове доктор медицинских наук Валерий Владимирович Бредер, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 13 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, напомнил, что рак легкого (РЛ) в нашей стране и в мире в целом является агрессивным заболеванием, лидирующим в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Ежегодно в России диагностируется более 60 тыс. новых случаев РЛ, а смертность сравнима с летальностью от рака молочной железы (РМЖ), колоректального рака, рака предстательной и поджелудочной железы вместе взятых.

Открывал научную часть симпозиума доклад профессора Луиса Паз-Ареса (Luis Paz-Ares), руководителя исследовательской группы торакальной онкологии (Университетская клиника имени 12 октября, Мадрид, Испания). Доклад назывался «Возможности двойной иммунотерапии в 1-й линии лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)». Спикер подчеркнул, что отдает предпочтение двойной иммунотерапии распространенного НМРЛ комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб», и обосновал свою позицию механизмом ингибирования основных иммунных контрольных точек (ИКТ) при применении этой схемы.

Ингибируя иммунную контрольную точку CTLA-4, ипилимумаб способствует активации и пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, а ниволумаб, блокируя контрольную точку PD-1, реализует цитотоксический эффект Т-клеток в отношении опухолевых клеток. Таким образом, с помощью ипилимумаба достигается распознавание опухолевых антигенов, а с помощью ниволумаба — цитотоксический эффект. Кроме того, применение комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» способствует успешному формированию иммунной памяти и выработке долгосрочно-го иммунного ответа.

Далее докладчик привел данные, подтверждающие действенность приведенного механизма в клинической практике. При лечении метастатической меланомы с назначением комбинации ниволумаба и ипилимумаба 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 52 %, а при применении только ипилимумаба — 26 %. При почечноклеточной карциноме ОВ в течение 4 лет составила 50 % у пациентов, получавших ниволумаб и ипилимумаб, и всего 36 % — у больных, которые получали сунитиниб.

В исследовании CheckMate-227 у пациентов с метастатическим или рецидивирующим НМРЛ без предшествующей противоопухолевой терапии и с экспрессией PD-L1 ≥ 1 %

применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ: медиана ОВ составила 17,1 месяца, в то время как в группе пациентов, получавших только химиотерапию (ХТ) препаратами платины, — 14,9 месяца. У пациентов с экспрессией PD-L1 < 1 % применение ниволумаба и ипилимумаба также давало существенное преимущество в 4-летней выживаемости: ОВ через 48 месяцев при применении данной комбинации препаратов составила 24 % против 13 % для ниволумаба в сочетании с ХТ и 10 % при назначении только ХТ.

Результаты исследований позволяют надеяться, что в ближайшие 2–3 года появится возможность улучшения результатов лечения у пациентов с резектабельным НМРЛ, в том числе на IIIВ стадии, с помощью пред- и постоперационного применения препаратов для иммунотерапии. Потенциально новой опцией лечения может оказаться неоадьювантный протокол «ниволумаб + ХТ»

Исследование CheckMate 9LA было выполнено на похожей выборке пациентов. При наблюдении в течение 12,7 месяца и более медиана продолжительности жизни составила 15,6 месяца в группе ниволумаба и ипилимумаба с двумя циклами ХТ и 10,9 месяца в группе ХТ. Достоверное снижение относительного риска смерти составило 34 % в группе с двойной иммунотерапией. Спикер подчеркнул разницу в длительности ответа опухоли на терапию: при применении комбинации через 12 месяцев от начала лечения ответ на ниволумаб и ипилимумаб сохранялся у 49 %, а на ХТ — лишь у 24 % пациентов. 2-летняя ОВ составляла 38 % и 26 % соответственно. При этом было показано, что позитивный эффект комбинации ниволумаба и ипилимумаба и двух циклов ХТ не зависел от экспрессии PD-L1 и морфологии опухоли. Кроме того, пользу от применения ниволумаба и ипилимумаба с двумя циклами ХТ получали даже пациенты с метастазами НМРЛ в головной мозг.

Доктор Паз-Арес озвучил результаты сравнительного изучения опухолевой мутационной нагрузки (tumor mutational burden, TMB) в плазме крови и ткани новообразования, проведенного в рамках исследования CheckMate 9LA (данные были представлены на Европейском конгрессе по раку легкого 25–27 марта 2021 года). Пациенты с высокой TMB получали более выраженное преимущество от лечения ниволумабом и ипилимума-

бом в сочетании с ХТ, чем только от ХТ. Это выражалось в более высоких значениях выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ: медиана ВБП составила 8,9 и 4,7 месяца, а медиана ОВ — 15,0 и 10,8 месяца соответственно.

Нежелательные явления (НЯ) во всех исследованиях были ожидаемо выше у пациентов, получавших ХТ. В основном они были представлены проявлениями кожной и гематологической токсичности, а также симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Большая часть НЯ у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба,

были первой-второй степени тяжести, позволяя продолжать лечение и сохраняя приемлемое качество жизни, что, по мнению спикера, является жизненно важным для пациентов.

Докладчик выразил уверенность, что именно применение двойной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом — как в сочетании с двумя циклами ХТ, так и без — представляет на текущий момент наилучшей опцией и перспективой для совершенствования лечения пациентов с НМРЛ. Эта позиция нашла отражение в целом ряде методических рекомендаций, среди которых рекомендации ESMO-2020 (European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии). В данном документе комбинация ниволумаба и ипилимумаба в сочетании с ХТ препаратами платины прописана как терапия первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ, опухолью любого гистологического строения, независимо от экспрессии PD-L1.

ПОТЕНЦИАЛЬНО РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЙ

Сообщением «Ранние стадии НМРЛ — может ли иммунотерапия изменить подходы к лечению?» сессию докладов продолжил В.В. Бредер. Докладчик отметил возрастающий интерес к неоадьювантным протоколам лечения раннего НМРЛ, а также наличие некоторых хороших данных и по адьювантной иммунотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1.

Так, на конгрессе ESMO-2021 были представлены результаты исследования Impower 010, в котором оценивалась эффективность адьювантной иммунотерапии после радикального хирургического лечения и ХТ у пациентов с IB–IIIA стадией рака легкого. Наилучшие результаты ОВ и ВБП были получены в группе пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 %. Однако таких пациентов было не более 50 % среди участников исследования. Кроме того, для PD-L1-негативных пациентов не было показано преимуществ.

Спикер напомнил, что улучшение показателей выживаемости при НМРЛ четко связано с достижением полного (pCR) и наибольшего (MPR) патоморфологического ответа опухоли. В настоящее время мы не располагаем предикторами ответа на ХТ при НМРЛ и ориентируемся на собственный опыт, в результате достичь MPR с помощью неоадьювантной ХТ удается не более чем у 20 % больных. Для pCR цифры еще скромнее — порядка 10 %. Между тем в небольших исследованиях показано, что назначение иммунотерапии с ХТ по неоадьювантному и периоперационному протоколу ассоциировалось с уровнем pCR 33 % и 63 %, а MPR — 57 % и 83 % соответственно.

В исследовании III фазы CheckMate-816 у пациентов с первично резектабельным НМРЛ стадии IB–IIIA и без активирующих мутаций EGFR или транслокаций ALK назначение ниволумаба в сочетании с ХТ в неоадьювантном режиме позволяло уменьшить стадию после радиологического контроля у 31 % пациентов (только ХТ — у 24 %). В группе «ниволумаб + ХТ» отмечалась более высокая частота объективных ответов. Но самым главным докладчик назвал более выраженный патоморфологический эффект в группе «ниволумаб + ХТ»: частота достижения pCR составила 24 %, а в группе только ХТ — всего 2,2 %. Разница частоты достижения pCR при назначении ниволумаба + ХТ и только ХТ присутствовала на всех стадиях НМРЛ, не зависела от гистологического строения опухоли и такого важного показателя, как экспрессия PD-L1. Докладчик подчеркнул, что pCR является принципиально значимым фактором прогноза и выживаемости.

Далее были представлены данные по безопасности применения ниволумаба в сочетании с ХТ. Оказалось, что в исследовании CheckMate-816 летальные исходы, связанные с лечением, в данной группе терапии отсутствовали и регистрировались только в группе пациентов, получавших ХТ. Принципиального различия по частоте НЯ в группах комбинированного режима и ХТ не было. В итоге выполнить оперативное лечение удалось у 83 % пациентов группы ниволумаба + ХТ, длительность операции составляла

приблизительно 3 часа. Из группы получавших только ХТ пациентов были прооперированы 75 %, операция в среднем занимала почти 4 часа. Причем в группе комбинированной терапии по сравнению с группой ХТ чаще применялся малоинвазивный доступ, чем торакотомия, чаще выполнялась лобэктомия, чем пневмонэктомия.

Важно, что на стадии IIIA удалось выполнить операцию 83 % пациентов из группы комбинированного лечения и только 72 % из группы ХТ. Ранние послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 2 пациентов, получавших ниволумаб и ХТ, и не были связаны с лечением. Спектр и частота поздних послеоперационных осложнений в течение 90 дней после вмешательства имели сравнимую частоту в обеих группах лечения, а также, как боль, тошнота, одышка, кашель, наблюдались чаще в группе ХТ.

В.В. Бредер отметил, что в настоящее время продолжается ряд исследований адъювантной и периоперационной иммунотерапии при резектабельном НМРЛ. Наибольший интерес вызывают такие конечные точки, как безрецидивная выживаемость, ОВ и, конечно, патоморфологический ответ опухоли. Обнадешивающие результаты предыдущих исследований позволяют надеяться, что в ближайшие 2–3 года появятся новые данные о возможностях улучшения результатов лечения пациентов с резектабельным НМРЛ, в том числе на стадии IIIB, с помощью пред- и постоперационного применения препаратов для иммунотерапии, таких как ниволумаб. В частности, потенциально новой опцией лечения может стать неоадъювантный протокол «ниволумаб + ХТ».

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА

Доктор медицинских наук, профессор Константин Константинович Лактионов, зав. отделением химиотерапии № 17 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ представил доклад на тему «Нерезектабельная мезотелиома — новые возможности иммунотерапии». Актуальность сообщения определяется тем, что достаточно долгое время пациенты со злокачественной мезотелиомой плевры имели весьма ограниченные возможности лечения. После появления в 2004 году схемы «пеметрексед + цисплатин» прошло более 10 лет, прежде чем в практике онкологов появился протокол «пеметрексед + цисплатин + бевацизумаб». Эта схема практически безальтернативно применялась на протяжении 5 лет, за это время у специалистов появилось понимание недостаточно высокой ее результативности. Поэтому внедрение в 2020 году комбинации ниволумаба и ипилимумаба специалисты приняли с большим воодушевлением, так как, несмотря на успехи ХТ, в 1-й линии терапии злокачественной мезотелиомы остаются нерешенные задачи. В среднем ОВ таких пациентов составляла около 9 месяцев. Появление опции иммунотерапии позволило увеличить эту цифру до 16 месяцев.

«В 2020 году, опираясь на результаты исследования CheckMate-743, мы внедрили новую стратегию лечения больных со злокачественной мезотелиомой — двойную иммунотерапию», — заявил докладчик. На сегодняшний день CheckMate-743 является единственным исследованием III фазы, в котором было показано увеличение ОВ на фоне иммунотерапии в первой линии у пациентов с неоперабельной злокачественной

мезотелиомой плевры. Дизайн этого исследования предполагал лечение до прогрессирования, развития непереносимой токсичности или до двух лет для группы иммунотерапии с последующим периодом наблюдения.

В качестве первичной конечной точки оценивалась ОВ, в контрольной группе пациенты получали химиотерапию. Медиана ОВ при назначении комбинации ниволумаба с ипилимумабом составила 18,1 месяца с достоверной разницей при сравнении с группой ХТ, в которой медиана ОВ составила 14,1 месяца. При такой агрессивной опухоли с неблагоприятным прогнозом, как злокачественная мезотелиома плевры, двойная иммунотерапия обеспечивала снижение риска смерти на 27 % (HR 0,73). Спустя 35,5 месяца наблюдения в группе двойной иммунотерапии в живых оставались 23 %, а в группе ХТ — всего 15 %. Преимущество получали все пациенты, независимо от пола, гистологического строения опухоли и уровня экспрессии PD-L1. Особенно явным было снижение риска смерти у пациентов с неэпителиоидной мезотелиомой — на 52 % (HR 0,48) и экспрессией PD-L1 ≥ 1 % — на 29 % (HR 0,71).

В качестве вторичных конечных точек в исследовании CheckMate-743 были выбраны ВБП, частота объективных ответов (ЧОО) и длительность ответа. В первые 7–8 месяцев лечения показатель ВБП был несколько ниже в группе двойной иммунотерапии, но уже через 12 месяцев он составлял 30 %, в то время как в группе ХТ — 25 %. Далее разница становилась все более ощутимой в пользу комбинации ниволумаба и ипилимумаба, и через 36 месяцев лечения ВБП

в группе комбинированной иммунотерапии составляла 13 %, а в группе ХТ — лишь 1 %. Таким образом, пациенты получают преимущество при длительном назначении двойной иммунологической блокады. ЧОО в группе двойной иммунотерапии была 40 %, в группе ХТ — 44 %, однако важно не только достижение объективного ответа, но и его удержание — здесь двойная иммунотерапия продемонстрировала значимое преимущество, т.к. длительность медианы объективного ответа в группе применения ниволумаба и ипилимумаба была практически в 2 раза выше, чем в группе ХТ (11,6 и 6,7 месяца соответственно). Объективные ответы через 36 месяцев в группе ХТ уже не сохранялись, а в группе ниволумаба и ипилимумаба доля пациентов, удерживающих ответ, составляла 28 %.

Обобщая приведенные данные, спикер констатировал, что по истечении 3 лет от начала терапии каждый третий пациент, получавший ниволумаб и ипилимумаб, удерживал объективный ответ на лечение. Причем отмена терапии из-за НЯ не ухудшала общую эффективность лечения: медиана длительности ответа после прекращения двойной иммунотерапии составила 20 месяцев и спустя более 3 лет после отмены практически у каждого третьего пациента эффективность двойной иммунотерапии сохранялась. Докладчик сделал вывод, что данные исследования CheckMate-743 позволяют рассматривать комбинацию ниволумаба и ипилимумаба как стандарт 1-й линии терапии нерезектабельной злокачественной мезотелиомы плевры независимо от гистологического варианта опухоли.

Екатерина Демьяновская, к. м. н.

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONC today



Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика

Доступна также десктопная версия

Реклама

«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки противораковых организаций в партнерстве с юридической компанией «Факультет медицинского права»



Габай Полина Георгиевна
к.ю.н., адвокат, учредитель юридической компании «Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов

«Час онкологии с Полиной Габай» – регулярный цикл видеоэфиров, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

ВРЕМЯ ЭФИРОВ: каждую вторую среду месяца 18.00–19.00 по московскому времени Youtube-канал «Вместе против рака»

СПОНСОР МЕСЯЦА: 

Реклама

Иммунотерапия рака желудка и пищевода

Под таким названием в рамках XXV Российского онкологического конгресса прошел сателлитный симпозиум компании «Бристол Майерс Сквибб». Участвовавшие в нем эксперты обсудили результаты последних клинических исследований терапии метастатического рака пищевода, желудка и пищеводно-желудочного перехода иммуноонкологическими препаратами ниволумаб и пембролизумаб. Результаты этих научных работ легли в основу новых стандартов лечения перечисленных выше злокачественных новообразований в первой и последующих линиях терапии, в которой иммуноонкологическим препаратам теперь принадлежит ключевая роль.



ЭСТАФЕТА УСПЕХА

С докладом на тему «Иммунотерапия при раке пищевода» выступил доктор медицинских наук А.А. Трякин — заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением №2 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова в структуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.

Алексей Александрович напомнил слушателям, что первый доказанный опыт успешного применения в терапии метастатического рака пищевода (мРП) ниволумаба и пембролизумаба, выступающих блокаторами рецепторов иммунной контрольной точки PD-1, был получен в 2019 году. В том же году результаты этих исследований были представлены на конгрессах ASCO и ESMO. В терапии 2-й линии плоскоклеточного мРП с гиперэкспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 применение пембролизумаба по сравнению с химиотерапией таксанами увеличивало общую выживаемость (ОВ) на 31 %, а применение ниволумаба в сравнении с таксанами — на 23 %. Таким образом, эти два анти-PD-1 антитела стали новым стандартом 2-й линии терапии мРП.

«Однако, если говорить о 1-й линии лечения мРП, — продолжил докладчик, — уже несколько десятилетий единственным вариантом здесь оставалась комбинированная химиотерапия (ХТ), а именно цисплатин с фторпиримидинами или таксаны с производными платины. На ESMO-2020 были представлены результаты исследования KEYNOTE-590, показавшего, что у пациентов с мРП и гиперэкспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 * добавление пембролизумаба к химиотерапии 1-й линии достоверно увеличивает частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ, что нашло отражение в клинических рекомендациях Минздрава России.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы KEYNOTE-590 участвовали 749 пациентов. Из них у 73 % пациентов был плоскоклеточный мРП, а у 27 % — аденокарцинома пищевода. Исследуемая группа получала пембролизумаб в комбинации со стандартной

химиотерапией (ХТ) цисплатином и 5-фторурацилом, а контрольная — только ХТ.

По сравнению с контрольной группой в результате добавления пембролизумаба к ХТ у пациентов независимо от гистологии было выявлено достоверное увеличение ОВ, ЧОО и ВБП. Причем участники с наличием экспрессии PD-L1 ≥ 10 % получили наибольшую выгоду от добавления пембролизумаба. Например, при плоскоклеточном раке со столь высокой экспрессией PD-L1 ОВ увеличилась с 8,8 до 13,9 месяца, ЧОО — с 45 % до 60 %, ВБП — с 5,8 до 6,3 месяца, причем с уменьшением вероятности риска смерти на 43 %.

УСПЕШНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ

Эстафету успешной интеграции иммунотерапии в 1-й линии лечения мРП подхватил ниволумаб. В исследовании CheckMate 648, представленном на ASCO-2021, пациенты с метастатическим плоскоклеточным раком пищевода рандомизировались в три группы. Участникам первой назначалась только ХТ цисплатином и 5-фторурацилом. Во второй применялась ХТ теми же препаратами вместе с ниволумабом. Участники третьей группы получали ниволумаб и ипилимумаб (ингибитор цитотоксического антигена CTLA-4, расположенного на поверхности Т-лимфоцитов).

У пациентов с экспрессией PD-L1 TPS ≥ 1 %** в группе «ниволумаб + ХТ» отмечалось достоверное улучшение показателей ЧОО с 20 % до 54 %, ВБП — с 4,4 до 6,9 месяца и ОВ — с 9,1 до 15,4 месяца. Такие результаты превращают данный режим в новый стандарт 1-й линии терапии плоскоклеточного рака пищевода.

«Двойная комбинация ниволумаба + ипилимумаба, — продолжил А.А. Трякин, — также показала преимущество по сравнению с одной только ХТ. Однако в заметно меньшей степени, чем ниволумаб + ХТ. Это ограничивает применение режима двойной иммунотерапии без включения ХТ лишь когортой пациентов с противопоказаниями к химиотерапии».

В исследовании CheckMate 649, куда включались пациенты с аденокарциномой пище-

вода, пациенты получали комбинацию ниволумаба с ХТ или ниволумаб и ипилимумаб, также наибольшую пользу от иммунотерапии получили пациенты с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 . Например, если ЧОО в группе «ниволумаб + ХТ» при экспрессии CPS ≥ 1 составила 54 %, то в общей группе участников — только 47 %. Если риск смерти в группе ниволумаб + ХТ при экспрессии CPS ≥ 1 сократился по сравнению с группой ХТ на 46 %, то в общей группе участников — лишь на 36 %.

Добавление ниволумаба к ХТ или применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба, продолжил докладчик, не привело к клинически значимому росту токсичности. В частности, в группах «ниволумаб + ХТ», «ниволумаб + ипилимумаб», а также в группе ХТ нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались у 47, 32 и 36 % пациентов соответственно (различия не достоверны). Также недостоверными оказались различия между числом пациентов этих групп (соответственно 9, 13 и 5 %), которые прекратили лечение по причине тяжелых нежелательных явлений.

ОДИН В ПОЛЕ ВОИН

«Важный вопрос, — подчеркнул А.А. Трякин, — остался без ответа после исследования CheckMate 648: насколько ниволумаб эффективен в качестве монотерапии при мРП? Ответ был получен в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы CheckMate 577».

Ниволумаб назначался в качестве адъювантной терапии в течение одного года больным с аденокарциномой пищевода или пищеводно-желудочного соединения II–III стадии, в исследовании участвовали 794 пациента. Все пациенты до включения в исследование получили неoadъювантную химиолучевую терапию с последующей резекцией опухоли (так называемую тримодальную терапию). Применение ниволумаба в адъювантном режиме продлило ВБП в 2 раза — с 11,0 месяца в контрольной группе (только ХТ) до 22,4 месяца в группе монотерапии этим иммуноонкологическим препаратом. Переносимость ниволумаба в группе монотерапии оказалась сопоставимой с ХТ.

Данное достижение в результате терапии ниволумабом примечательно, подчеркнул докладчик. Ведь только 25–30 % пациентов с указанной онкопатологией добиваются полной ремиссии после тримодального лечения. У оставшихся 70–75 % больных метастатический рак продолжает прогрессировать. До публикации результатов исследования

CheckMate 577 для этих пациентов не существовало никакого лечения с доказательной базой.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В клинических рекомендациях Минздрава РФ 2021 года по лечению рака пищевода применение ниволумаба и пембролизумаба описано следующим образом: как монопрепарат ниволумаб используется в течение года в адъювантной иммунотерапии пациентов с плоскоклеточным раком или аденокарциномой, которым после проведенной химиолучевой терапии выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0 и не достигнут полный лечебный патоморфоз.

В режиме паллиативной химиотерапии ниволумаб применяется на 1-й линии лечения пациентов с аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 вместе с оксалиплатином и капецитабином. Или же в этих условиях ниволумаб может комбинироваться с оксалиплатином, кальция фолинатом и 5-фторурацилом.

Когда же речь идет о 1-й линии терапии больных с плоскоклеточным раком и экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 , следует использовать пембролизумаб в комбинации с цисплатином и фторурацилом. Комбинация ниволумаба и химиотерапии для 1-й линии лечения плоскоклеточного мРП будет включена в последующие обновления рекомендаций.

Во второй и последующих линиях лечения пациентов с плоскоклеточным раком могут назначаться как пембролизумаб (при PD-L1 CPS ≥ 10), так и ниволумаб (при PD-L1 TPS ≥ 1 %).

ВАРИАНТ ВЫБОРА

В докладе «Иммунотерапия рака желудка и пищеводно-желудочного перехода» тему лечения опухолей ЖКТ ниволумабом и пембролизумабом продолжила кандидат медицинских наук Наталья Сергеевна Бесова, ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

«В последние 10 лет в нашей стране наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком желудка (РЖ), — сообщила Н.С. Бесова. — Тем не менее в России, как и в большинстве стран мира, эта опухоль продолжает занимать 4-е место в структуре заболеваемости и смертности по причине ЗНО. Средний возраст россиянина при постановке такого диагноза составляет 68 лет. Выявляемость на поздних (III и IV) стадиях остается очень высокой (22 % и 40 % соответственно) среди всех случаев впервые выявленного РЖ. В течение первого года заболевания погибают 45 % пациентов».

При разных типах злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе при раке пищевода, используются различные алгоритмы оценки экспрессии PD-L1 для определения чувствительности опухолей к ниволумабу, пембролизумабу и другим иммуноонкологическим препаратам.

* Combined Positive Score (CPS) — число окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных клеток опухоли, умноженному на 100.

** Tumor Proportion Score (TPS) — доля экспрессирующих PD-L1 жизнеспособных опухолевых клеток (с полным или частичным мембранным окрашиванием любой интенсивности) в общем количестве опухолевых клеток.

До 2020 года успехи иммунотерапии РЖ были скромными, пояснила эксперт, а первый опыт применения ниволумаба относится еще к 2017 году. По результатам исследований ATTRACTION-2 и CheckMate-032 ниволумаб в монотерапии вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 стал рассматриваться как вариант выбора в поздних линиях лечения РЖ. Основанием для этого стало небольшое (около 2 месяцев), но достоверное увеличение ОВ на фоне терапии ниволумабом по сравнению с плацебо.

В 2018–2019 гг. прошли исследования эффективности пембролизумаба при РЖ, известные как KEYNOTE-061 и KEYNOTE-062. В первом из них приняли участие 592 пациента с распространенной и неоперабельной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода, прогрессирующей после химиотерапии препаратами платины и фторпиримидинов. 490 включенных в исследование пациентов имели любые значения экспрессии PD-L1, а остальные — CPS ≥ 1 . Исследуемая группа получала пембролизумаб, контрольная — паклитаксел.

Медиана ОВ составила 9,1 месяца в группе пембролизумаба и 8,3 месяца в группе паклитаксела (различия недостоверно). Не было отмечено достоверной разницы и в показателях ВБП и ЧОО, хотя ответы на пембролизумабе были длительнее (18,0 против 5,2 мес). Пациенты с CPS ≥ 5 и более имели преимущество при применении пембролизумаба.

В исследовании KEYNOTE-062 участвовали 763 пациента с метастатической HER2-негативной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода (281 пациент с CPS ≥ 1). Первая группа получала пембролизумаб, вторая — пембролизумаб + ХТ, третья — плацебо + ХТ.

Монотерапия пембролизумабом в качестве первой линии лечения не уступала, но и не превосходила в ОВ стандартную ХТ.

И только у больных с CPS ≥ 10 различия в общей выживаемости достигли клинической значимости. Комбинация пембролизумаба с ХТ не продемонстрировала дополнительных преимуществ в ОВ. На фоне обоих вариантов терапии РЖ пембролизумабом ЧОО и ВБП достоверно не увеличивались по сравнению с использованием одной лишь ХТ.

FDA зарегистрировало пембролизумаб только как препарат для лечения метастатического РЖ у больных, которым уже проводилось два или более курсов химиотерапии либо они получали трастузумаб, если речь шла о HER2-положительных пациентах.

«Что же касается 1-й линии терапии метастатического РЖ, — продолжила Н.С. Бесова, — то ниволумаб оказался единственным на сегодня иммуноонкологическим препаратом, который в апреле 2021 года FDA зарегистрировало для такого лечения. Причем зарегистрировало в комбинации с ХТ и вне зависимости от экспрессии PD-L1. Основанием для этого послужили результаты исследований CheckMate 649 и ATTRACTION-4».

Данные открытого рандомизированного исследования CheckMate 649 были озвучены на ESMO-2020 и ASCO-2021. Больные местнораспространенным, нерезектабельным или диссеминированным РЖ в качестве 1-й линии лечения получали ниволумаб в комбинации с химиотерапией (FOLFOX или XELOX), ниволумаб вместе с ипилимумабом или только химиотерапию (789, 409 и 833 пациента соответственно).

Статистический анализ, сказала эксперт, предполагал иерархический дизайн. Первоначально требовалось показать улучшение ОВ в группе с CPS ≥ 5 , далее — с CPS ≥ 1 и потом уже на всех пациентах. Соответственно, первичными конечными точками исследования были медианы ОВ и ВБП (МОВ и МВБП) у пациентов при CPS ≥ 5 . В то же время ЧОО, медианы ОВ и ВБП у пациентов при CPS ≥ 1 ,

CPS ≥ 10 и во всей группе являлись вторичными конечными точками.

Через год после начала лечения у пациентов с CPS ≥ 5 медиана ОВ в группе ХТ с ниволумабом составила 14,1 месяца против 11,1 месяца в группе только химиотерапии. Таким образом, добавление ниволумаба к стандартной ХТ позволило снизить риск смерти на 29 % и увеличить медиану ОВ на 3,3 месяца.

Примечательно, что комбинация ниволумаба с ХТ позволила статистически значимо увеличить медиану ОВ как у пациентов с CPS > 1 (с 11,3 до 14 месяцев), так и в общей группе — с 11,6 до 13,8 месяца. Добавление ниволумаба к ХТ также продемонстрировало значимое увеличение медианы ВБП во всех подгруппах независимо от показателя CPS.

В подгруппе пациентов с CPS ≥ 5 комбинация ниволумаба и ХТ позволила достичь ЧОО в 60 % случаев против 45 % в контрольной группе (различия достоверно). Медианы времени до достижения ответа в группах были равными и составили 1,5 месяца. В то же время медиана длительности ответа в группе с ниволумабом была выше (9,5 месяца), чем в контрольной группе (7 месяцев). Все позитивные эффекты комбинации ниволумаба и ХТ нарастали с увеличением продолжительности наблюдения.

Добавление ниволумаба к ХТ несколько увеличило частоту серьезных НЯ 3–4-й степени — с 10 % до 17 %. Побочные эффекты послужили причиной прекращения терапии у 9 % и 18 % пациентов в контрольной группе и группе ниволумаба и ХТ соответственно.

У больных, получавших ниволумаб + ипилимумаб, не было обнаружено преимуществ перед ХТ ни в отношении ОВ, ни в отношении ВБП. Причем отсутствие противоопухолевого эффекта у такой комбинации проявилось во всех подгруппах независимо от уровня экспрессии PD-L1 CPS.

В исследовании 3-й фазы ATTRACTION-4 у ранее не получавших терапию пациентов с местнораспространенным неоперабельным HER2-отрицательным РЖ изучалась целесообразность добавления ниволумаба к первой линии ХТ по схеме SOX или CapeOX. Было продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы ВБП без увеличения медианы ОВ. Это позволило снизить риск прогрессирования болезни на 32 %. В результате добавления ниволумаба ЧОО выросла с 48 до 58 %, а медиана длительности ответа — с 8,7 до 12,9 месяца.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«Клинические рекомендации Минздрава РФ по лечению РЖ 2021 года, — подытожила свое выступление Н.С. Бесова, — предлагают применять ниволумаб и пембролизумаб следующим образом. В 1-й линии лечения ниволумаб следует использовать в комбинации с оксалиплатином и капецитабином или с оксалиплатином, лейковорином и 5-фторурацилом. Рекомендуются режимы 2-й и последующих линий терапии РЖ включают пембролизумаб либо ниволумаб».

Таким образом, за последние три года радикально изменились способы лекарственной терапии метастатического рака пищевода, рака желудка и пищеводно-желудочного перехода. Режим «ниволумаб + ХТ» стал надежным стандартом 1-й линии лечения таких пациентов. Сегодня ниволумаб — ведущий иммуноонкологический препарат для терапии РЖ. Вселяет оптимизм тот факт, что с удлинением периода наблюдения за пациентами, получавшими данный препарат, сохраняется клинически значимое преимущество в ОВ, ВБП и ЧОО, а ответы на лечение становятся все более длительными. Хочется верить, что новые клинические исследования еще больше усилят позиции иммуноонкологических препаратов на первой линии борьбы с этими опухолями ЖКТ.

Александр Рылов, к. м. н.



НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО — СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

ГАЗЕТЫ

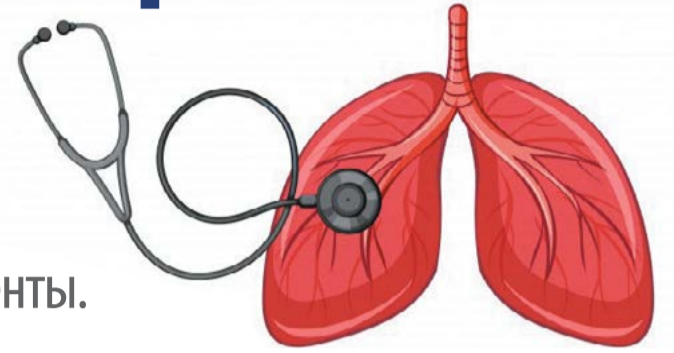
Урология сегодня
Онкология Сегодня
СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
Акушерство и гинекология
Московская Эндокринология СЕГОДНЯ
Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ
ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
ОНКО ПАТОЛОГИЯ
ТАЗОВАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ
ОНКО КЛИНИЦИСТ
ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
Российский Биотерапевтический Журнал
СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Некурящие — тоже на скрининг?

Курение, как известно, — один из главных факторов риска рака легкого. Тогда почему же в программы скрининга этого злокачественного новообразования исследователи из Тайваня предлагают включать некурящих? Давайте выслушаем их аргументы.



ВСЕ НА ТОМОГРАФИЮ!

На прошлогодней Международной конференции по раку легкого (World Conference on Lung Cancer, WCLC) были представлены озадачивающие результаты работы ученых из Тайваня. Речь идет об исследовании TALENT (Taiwan Lung Cancer Screening in Never-Smoker Trial), в котором проанализировали данные компьютерно-томографического (КТ) скрининга рака легких (РЛ) никогда не куривших жителей Тайваня. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что, возможно, эту категорию граждан тоже необходимо подвергать скринингу на РЛ наряду с теми, кто курит или курил в прошлом. Такое мнение от лица команды исследователей высказал доктор медицинских наук Пан-Чир Янг, профессор Тайваньского университета и академик Китайской академии наук (Academia Sinica, Наньган, Тайбэй). Академик Янг обеспокоен появлением новых данных об увеличении частоты встречаемости РЛ среди людей, которые никогда не курили, и считает вполне логичным их включение в скрининговые программы.

Более половины случаев РЛ в Тайване регистрируются у людей, которые никогда не прикасались к сигарете. А если говорить о женщинах, то 93 % пациенток с РЛ не являются потребителями табака. Популярность курения не коррелирует с частотой РЛ. В Тайване распространенность курения среди мужчин резко снизилась в последние годы, а среди женщин была и остается невысокой. Но при этом заболеваемость РЛ (в частности аденокарциномой) продолжает расти. На вопрос о том, почему так происходит, отвечает исследование TALENT, показавшее, что в формировании РЛ первоочередную роль может играть генетическая детерминанта.

ВИНОВАТА НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

В исследование TALENT вошли более 12000 участников от 55 до 70 лет, наблюдавшихся в 17 медицинских центрах Тайваня с февраля 2015 по июль 2019 года. Средний возраст пациентов составил 61,2 года. Участники исследования никогда не курили (93,3 %) или бросили курить более 15 лет назад. Помимо этого для включения в программу TALENT они должны были отвечать как минимум еще одному признаку, который организаторы исследования считали фактором риска:

- семейный анамнез (наличие РЛ у родственников);
- пассивное курение;
- хроническое заболевание легких (туберкулез или хроническая обструктивная болезнь легких);
- приготовление пищи посредством жарки, в том числе без вентиляции.

Среди включенных в исследование преобладали пациенты с отягощенным семейным анамнезом (у 46,4 % участников имелся РЛ у родственников первой линии, у 3,0 % —

второй линии и 0,5 % — третьей линии) и пассивным курением — 83,2 % случаев. Хроническими заболеваниями легких страдали 9,8 %, а 36,7 % вошедших в данное исследование часто готовили жареную пищу, причём 1,8 % участников делали это без вытяжки.

Всем пациентам, включенным в исследование, исходно выполнили рентгенографию органов грудной клетки (РГ ОГК). При отсутствии значимых рентгенологических находок исследовали образцы крови и мочи на биомаркеры РЛ и проводили КТ ОГК. Вопрос о биопсии решался индивидуально. Она выполнялась лишь тем пациентам, у которых на КТ обнаруживались очаги повышенной плотности диаметром >6 мм или с феноменом «матового стекла» диаметром >5 мм. Если же

анамнезом заболевания — 3,2 % против 2,0 % у участников без отягощенной наследственности. Авторы исследования TALENT пришли к выводу, что РЛ у одного из ближайших родственников следует считать ключевым фактором риска развития данного заболевания у пациента. Наличие РЛ у сестры увеличивало риск на 78 %, у брата — в 2 раза. Относительный риск был несколько ниже, если родственником, страдавшим РЛ, оказывалась мать, и незначительным, если болел отец. Если РЛ диагностировался у нескольких кровных родственников, это значительно увеличивало риск. Другие его факторы (пассивное курение, хронические заболевания легких и приготовление жареной пищи) не были достоверно связаны с частотой развития рака легкого.



У этой китаянки с сигаретой и ее некурящих соотечественниц риск заболеть раком легкого одинаков. 93 % пациенток с этим диагнозом в Тайване никогда не прикасались к сигарете. Курящая женщина в Тайване — редкость, да и из мужчин мало кто курит, но заболеваемость раком легких растет из-за генетической предрасположенности

на РГ ОГК выявлялось очаговое поражение, проводилась КТ с контрастированием, а затем уже биопсия.

Находки, подозрительные в отношении РЛ, были выявлены у 17,4 % пациентов; в 3,4 % случаев проводилась биопсия. В результате РЛ обнаружился у 313 (2,6 %) участников исследования. В 95 % случаев это оказались ЗНО стадий 0–IA. Напомним, что в ранее проведенных исследованиях частота выявления РЛ у некурящих была значительно ниже — 1,1 % (NLST) и 0,9 % (NELSON).

Значительно более высокая распространенность РЛ наблюдалась у лиц с семейным

ВРЕМЯ ПОКАЖЕТ

Результаты исследования TALENT не могли остаться незамеченными в профессиональной онкологической среде. Доктор Уго Пасторино, заведующий отделением торакальной хирургии Национального онкологического института (Istituto Nazionale dei Tumori, Милан, Италия), высоко оценил новые доказательства в пользу ранее недооцененных причин повышенного риска развития РЛ. Профессор Пасторино допустил необходимость пересмотра категорий пациентов, которых необходимо направлять на скрининг РЛ в Азии (или, по крайней мере, в Восточной Азии). Вместе с тем он отметил, что необходимы дополнительные исследования

по биологии РЛ у некурящих. «В настоящее время нет данных длительного наблюдения и показателей смертности среди участников исследования, — отметил ученый. — Учитывая долю пациентов, которым были проведены инвазивные процедуры, может оказаться, что более чем у 40 % из них РЛ в дальнейшем не подтвердится».

На своей страничке в Twitter Стивен В. Лю, доктор медицинских наук, заведующий отделением торакальной онкологии Университета Джорджауна (Вашингтон, округ Колумбия), оставил такой комментарий по данному поводу: «Хотя семейный анамнез фигурирует в исследовании как потенциальный фактор риска РЛ, этот вывод следовало бы подтвердить посредством определения генетических характеристик опухоли».

Доктор Девика Дас, доцент кафедры гематологии и онкологии Университета Алабамы (Бирмингем, США), сочла исследование коллег с Тайваня чрезвычайно интересным, учитывая рост частоты выявления аденокарциномы среди некурящих. Доктор Дас согласилась, что необходимы дальнейшие исследования этой проблемы, в том числе долгосрочные, с подробным изучением биологических параметров РЛ среди участников.

Лилян Ли, юрист и адвокат, работающая с больными РЛ (Австралия), заявила, что исследование TALENT проливает новый свет на факторы риска развития данного ЗНО. «Будучи никогда не курившей азиаткой с раком легкого, я считаю перспективными результаты этого исследования и жду их с нетерпением», — сказала Лилян. Безусловно, с меньшим нетерпением ждут их и онкологи. Ведь до сих пор считалось, что курение является основным фактором риска РЛ. Свыше 90 % всех случаев данного заболевания у мужчин и 78 % у женщин связывали с потреблением табачных изделий. Однако, похоже, пришло время пересмотреть эту этиологическую концепцию.

Выполненное учеными из Тайваня исследование TALENT на основе анализа результатов КТ-скрининга легких показало, что у этой китайской девушки с привычной сигаретой в руке и ее некурящих соотечественников риск заболеть раком легкого в течение жизни примерно одинаков. Больше половины больных с этим диагнозом в Тайване никогда не прикасались к сигарете, особенно женщины. 93 % пациенток с раком легкого в местном канцер-реестре не потребляли табачные изделия. Курящая женщина в Тайване — большая редкость, да и большинство мужчины отказались от вредной привычки к табаку. Однако заболеваемость раком легкого продолжает расти, вероятно, в силу генетической предрасположенности представительниц данной популяции к этому заболеванию.

Екатерина Демьяновская, к. м. н.

Тестирование пациентов с колоректальным раком с BRAF-мутацией. Кому? Когда? Зачем?

В 2021 году состоялся юбилейный XXV Российский онкологический конгресс (РОК) — одно из самых авторитетных в данной сфере национальных мероприятий в Европе. В его рамках 10 ноября под эгидой компании Pierre Fabre прошел сателлитный симпозиум.

Выступления спикеров были посвящены значению мутации в гене *BRAF* у пациентов с колоректальным раком (КРР). Как известно, *BRAF*-мутация, несмотря на сравнительно небольшую частоту встречаемости (около 5 % для российской популяции пациентов с КРР), ассоциируется с агрессивным течением и неудовлетворительным прогнозом заболевания. Чаще всего мутация *BRAF* при КРР ассоциирована с правосторонней локализацией, большой распространенностью опухоли, низкой дифференцировкой опухолевой ткани и иммунным подтипом.

ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ BRAF-МУТИРОВАННОГО КРР

Старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, доцент кафедры онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО РУДН, председатель рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, д. м. н. **Михаил Юрьевич Федянин** начал свое выступление с изменений в назначении **1-й линии терапии** при наличии у пациента *BRAF*-мутации, приведя результаты собственного метаанализа по сравнению эффективности двойных комбинаций (FOLFOX, FOLFIRI) и тройных комбинаций (FOLFOXIRI). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7 мес в обеих группах, расчетные медианы общей выживаемости (ОВ) составили 29 и 32 мес. Учитывая отсутствие разницы в ВБП и отсутствие различий в ОВ по результатам метанаализа зарубежных авторов, Михаил Юрьевич приходит к выводу о нецелесообразности интенсификации лечения за счет использования более токсичной комбинации. При этом докладчик допускает применение этого режима при необходимости быстрого достижения объективного эффекта (ОЭ). Но стандартом для первой линии лечения он предлагает считать химиотерапевтические дуплеты с бевацизумабом (по собственным и литературным данным, добавление антиангиогенной терапии принципиально улучшает ВБП и ОВ в данной группе пациентов).

Подводя итог неэффективности применения анти-EGFR антител у больных с *BRAF*-мутацией, Михаил Юрьевич напомнил аудитории про путь эпидермального фактора роста и подтвердил свои слова данными двух метаанализов, свидетельствующих о том, что химиотерапия (ХТ) совместно с таргетной терапией анти-EGFR не улучшает показатели ОВ у пациентов с *BRAF*-мутацией. Аналогичные данные были получены и при анализе базы данных рандомизированных исследований ARCAD (сравнение дуплетов +/- анти-EGFR). В этом году на ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования AIO KRK-0116, где сравнивали эффективность комбинаций FOLFOXIRI + бевацизумаб и FOLFOXIRI + цетуксимаб: оно ставит точку в данном вопросе — бевацизумаб победил анти-EGFR по частоте ОЭ (60 % vs 49 %) и ВБП. Поэтому во всех линиях совместное применение ХТ с анти-EGFR при *BRAF*-мутации принципиально рас-

сматривать не нужно. Переходя к обсуждению места таргетной терапии в лечении пациентов с КРР с *BRAF*-мутацией, выступающий указал, что в 1-й линии тройную таргетную блокаду рассматривать пока не следует, ссылаясь на данные исследования ANCHOR-2 по использованию комбинации энкорафениба (*BRAF*-ингибитор), биниметиниба (MEK-ингибитор) и цетуксимаба (анти-EGFR антитело). Несмотря на то что частота контроля болезни доходила до 88 %, а частота ОО равнялась 47,8 %, медиана ВБП составила 5,8 мес. Однако докладчик не исключил применения данной опции у отдельных категорий пациентов при невозможности начала ХТ. Для окончательного решения вопроса о таргетной терапии, возмездствующей на молекулу *BRAF* и рецептор к EGF в 1-й линии, стоит дождаться результатов III фазы исследования BREAKWATER, изучающего сочетание ХТ с двойной таргетной блокадой. При этом в первой части протокола определяется переносимость схемы FOLFIRI + энкорафениб + цетуксимаб в сравнении с режимом FOLFOX + энкорафениб + цетуксимаб. Терапевтический протокол, который окажется менее токсичным и покажет большую частоту непосредственных эффектов, должен войти в III фазу исследования второй части этой работы. Далее докладчик подробно рассказал об иммунотерапии (ИТ), которая с 2020 г. переместилась в первую линию. До 10–15% больных с *BRAF*-мутацией



имеют микросателлитную нестабильность высокого уровня (MSI-H), и именно в этой группе следует рассматривать ИТ в первой линии, что подтвердил исследовательский протокол KEYNOTE-177. Отдельно спикер остановился на определении показаний к **метастазэктомии** при *BRAF*-мутированном КРР (в том числе во второй линии терапии). В противоположность существовавшему ранее мнению о полной нецелесообразности такого подхода сейчас прежней однозначности нет. Удаление метастазов, за исключением поражения забрюшинных лимфоузлов, не противопоказано, но необходим отбор кандидатов — это должны быть функционально сохраненные пациенты с нормальным уровнем ракового эмбрионального антигена (РЭА), после проведения предоперационного лечения. Переходя ко **2-й линии лечения**, Михаил Юрьевич напомнил о поиске механизмов первичной резистентности к блокаде *BRAF* после неудовлетворительных результатов исследований монотерапии ингибиторами *BRAF* (в отличие от меланомы, при КРР монотерапия анти-*BRAF* индуцирует обратную активацию рецепторов EGFR, которая повторно активирует онкогенный путь). Как следствие, последующие многочисленные исследования сочетали ингибито-

ры EGFR и *BRAF*, демонстрируя лучшие результаты. Докладчик привел данные рандомизированного исследования III фазы (BEACON). Пациенты были рандомизированы в три рукава: комбинация энкорафениба (*BRAF*-ингибитор), биниметиниба (MEK-ингибитор) и цетуксимаба (анти-EGFR антитело) против энкорафениба и цетуксимаба против комбинации иринотекана или FOLFIRI с цетуксимабом в контрольной группе при прогрессировании на 1-й линии терапии. При этом как триплетная, так и дуплетная комбинации превосходили контрольный рукав — использование комбинации *BRAF*, ингибитора MEK и анти-EGFR привело к снижению риска смерти на 48 %, увеличению средней продолжительности жизни до 9,3 месяца по сравнению с 5,9 месяца в контрольной группе. В то же время не было различий между дуплетными и триплетными комбинациями таргетных препаратов в отношении ВБП и ОВ, но токсичность 3-й степени была ожидаемо выше в триплетном рукаве. Основываясь на этих данных, FDA и EMA в 2020 году одобрили двойную комбинацию анти-EGFR антител и энкорафениба после прогрессирования после 1-й линии для пациентов с КРР с мутацией *BRAF* типа V600 E. В завершение своего доклада доктор Федянин остановился на прогностических факторах, определяющих длительные ремиссии у пациентов с мутацией *BRAF* при КРР: ECOG 0 и нормальный уровень РЭА.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ

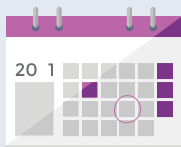
Заведующая молекулярно-генетической лабораторией ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62», кандидат медицинских наук **Ирина Анатольевна Демидова** рассказала о современном состоянии генетического тестирования и важности исследования мутации *BRAF* для этой нозологической формы, в особенности при наличии метастатического поражения. Ген *BRAF* — один из наиболее часто мутирующих онкогенов — как участник MAPK-каскада считается одним из важнейших двигателей онкогенеза. Частота мутаций в нем при КРР варьирует от 4 % до 10 % случаев (5,5 % — по собственным данным; в 90 % случаев — в виде мутации V600E) и практически всегда является взаимосключающей с мутациями генов *RAS*. Данную мутацию можно определить несколькими способами: иммуногистохимическое исследование (ИГХ), аллель-специфическая ПЦР в реальном времени, секвенирование (в том числе высокопроизводительное). Но у каждого метода есть свои достоинства и недостатки. К 2021 году в мировые стандарты первичной молекулярно-генетической диагностики метастатического рака толстой кишки были вклю-

чены 6 маркеров: мутационный статус генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, экспрессия или амплификация *Her-2/neu*, микросателлитная нестабильность, транслокации *NTRK*. Однако если определение мутационного статуса *RAS* находится на высоком уровне, то интерес к выявлению мутаций в гене *BRAF* появился только в последние годы. В России тестирование *BRAF* входит в программу госгарантий, причем нормативы ее финансирования постепенно расширяются. Ирина Анатольевна остановилась на проблемах при определении мутации *BRAF* и необходимости тесного взаимодействия между клиницистом, патоморфологом и молекулярным генетиком, а также совершенствования механизмов контроля качества работы молекулярно-генетических лабораторий.

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» **Елизавета Максимовна Полянская** на примере клинических случаев рассказала о возможностях терапии пациентов с КРР с мутацией в гене *BRAF*. У двух пациенток в 2017 году по поводу метастатического КРР с активирующей мутацией в гене *BRAF* типа V600 E после проведения 4 курсов стандартной химиотерапии 1-й линии (обе пациентки не получали в 1-й линии бевацизумаб) зарегистрировано прогрессирование заболевания. Встал вопрос о проведении 2-й линии химиотерапии, направленной на блокирование мутации *BRAF*. В 2017 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина появилась возможность участия в клиническом исследовании BEACON. В клиническом наблюдении обе пациентки получили 2-ю линию терапии в рамках данного клинического исследования. Первая пациентка прошла 8 курсов терапии энкорафениб + цетуксимаб, но после 7 месяцев контроля было зарегистрировано бурное прогрессирование заболевания. Вторая больная получила 10 курсов лечения комбинацией энкорафениб + биниметиниб + цетуксимаб, при этом профиль токсичности был выше. Однако этой больной после прогрессирования удалось провести 3-ю линию ХТ по схеме FOLFIRI + афлиберцепт. Медиана ОВ данной группы пациентов колеблется от 10 до 20 месяцев. По данным литературы медиана продолжительности жизни с момента начала 1-й линии терапии составляет в академических центрах 11,7 мес. Данные клинические случаи показывают похожую продолжительность жизни (12 и 21 мес), при этом у первой пациентки изначально наблюдались такие негативные факторы прогноза, как ECOG-статус 1, повышенный уровень РЭА.

В заключение председатель сессии еще раз акцентировал внимание на правильной последовательности назначения лечения у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, отметив важность своевременного проведения специфической комбинированной анти-*BRAF* терапии (назначение при возможности во 2-й линии), учитывая крайнюю агрессивность течения болезни и быстрое прогрессирование. Сложно отрицать, что сегодня исследования в онкологии в большой мере направлены на поиск подходов к индивидуализации лечения. КРР — не исключение. В этой связи генетическое профилирование пациентов с КРР может стать еще одним этапом перехода к персонализации лечения. Сейчас ведутся исследования, посвященные борьбе с резистентностью и усилению таргетной блокады.



ОНКОЛОГИЯ: основные события 2022 года КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НОВОСТЬ

Вакцинация онкологических больных

COVID-19 крайне опасен для пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) уже хотя бы потому, что 60 % таких больных оказываются в реанимации, а 18 % умирают. Таковы результаты анализа статистических данных, полученных из девяти регионов России в конце 2021 года. Летальность от новой коронавирусной инфекции (НКИ) среди онкологических больных в США соответствует российской, а в Китае составляет около 40 %.

Вакцинация против НКИ не только существенно снижает риск неблагоприятных исходов в случае заражения COVID-19, но и способствует продлению общей выживаемости больных ЗНО. Многие пациенты из числа невакцинированных, особенно пожилого возраста, сейчас находятся дома, не посещают поликлиники, боятся проходить плановые осмотры у онколога и подвергаться хирургическим вмешательствам. Такая ситуация с большой долей вероятности может привести к отложенному «всплеску» III и IV стадий онкологических заболеваний уже в 2023–2024 гг. При этом нет гарантии, что пандемия COVID-19 к тому моменту уже закончится, а значит, возможность оказания помощи таким пациентам будет лимитирована не только далеко зашедшей стадией ЗНО, но и ограничениями, которые накладывает неблагоприятная эпидемиологическая обстановка.

За время пандемии Минздрав России выпустил более десяти временных рекомендаций по лечению онкологических пациентов в условиях COVID-19. Эти рекомендации подлежат пересмотру по мере необходимости, очередная редакция ожидается в ближайшее время в связи с появлением нового штамма коронавируса омикрон.

ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	МЕРОПРИЯТИЕ	ИСТОЧНИК
ЯНВАРЬ	21	Москва, Россия	Конференция RUSSCO «Меланома» https://rosoncoweb.ru/events/2022/01/21/
	27–28	Москва, Россия	Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы» https://rosoncoweb.ru/events/program/2022/
АПРЕЛЬ	15–16	Москва, Россия	Конференция RUSSCO «Опухоли ЖКТ» https://rosoncoweb.ru/events/program/2022/
	27–29	Нурсултан, Казахстан	XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова http://adior-onco2022.com/
ИЮНЬ	3–7	Чикаго, США	Конгресс ASCO-2022 https://conferences.asco.org/am/attend
	27.06–3.07	Санкт-Петербург, Россия	VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи–2022» к 95-летию ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ https://forum-onco.ru/
СЕНТЯБРЬ	9–13	Париж, Франция	Конгресс ESMO-2022 https://www.esmo.org/meetings/esmo-congress-2022
	19–23	Москва, Россия	V Юбилейный Международный форум онкологии и радиологии https://oncology-association.ru/events/v-yubilejnyj-mezhdunarodnyj-forum-onkologii-i-radiologii
	9–30	Санкт-Петербург, Россия	XVII Международный конгресс Российского общества онкоурологов https://roou.ru/blog/events/
НОЯБРЬ	15–17	Москва, Россия	XXVI Российский онкологический конгресс https://rosoncoweb.ru/events/program/2022/

МедВедомости

портал для врачей

www.medvedomosti.media

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

урология | кардиология | педиатрия
онкология | неврология | акушерство и гинекология

НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.

Доступ с любого устройства



Онкология Сегодня
№ 6 (46) 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта:
Строковская О. А.
Выпускающий редактор:
Ковалева И. В.
Ответственный секретарь:
Ширабокова Ю. Ю.
Корректор: Бурд И. Г.
Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.
petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
abvpress.ru

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1
Тираж 5000 экз. Заказ № 213357

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.