

ПРЕСС - РЕЛИЗ

Чикаго, 2—6 июня 2017 г.

Обзор материалов 53-го ежегодного конгресса Американского общества клинической онкологии (ASCO)

Со 2 по 6 июня 2017 г. в Чикаго (США) состоялся очередной конгресс Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO). Ежегодный конгресс ASCO объединяет более 35 000 профессионалов из широкого круга специальностей, занимающихся проблемами онкологии. Более половины ежегодных участников конгресса являются представителями других стран, около 6000 принятых тезисов поступают более чем из 80 стран. Информация, представленная на ежегодном конгрессе ASCO, помогает установить глобальные стандарты высокого качества по лечению пациентов с онкологическими заболеваниями. В данном обзоре приведены наиболее значимые результаты исследований, представленные на заседаниях конгресса, которые касались вопросов онкоурологии.

Рак предстательной железы

Ожидаемые, но от этого не менее весомые данные были получены по результатам исследования LATITUDE (K. Fizazi и соавт.) у пациентов с впервые выявленным метастатическим раком предстательной железы (РПЖ) с наличием 2 из 3 факторов высокого риска прогрессирования (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , ≥ 3 костных метастазов, наличие висцеральных метастазов), которым к андрогендепривационной терапии (АДТ) добавлялся абиратерон (ABI) 1000 мг + преднизолон 5 мг/сут по сравнению с пациентами, получавшими АДТ вместе с плацебо. При медиане наблюдения 30,4 мес у мужчин, получавших ABI, риск смерти был на 38 % ниже, чем у тех, кто получал плацебо. Медиана общей выживаемости еще не была достигнута в группе ABI, в группе плацебо она составила 34,7 мес. Прием ABI также был связан с 53 % снижением риска радиологического прогрессирования заболевания, разница между группами составила 18,2 мес. Комбинация АДТ + ABI + преднизолон имела благоприятное соотношение риск/польза и признана целесообразной для раннего назначения при недавно диагностированном гормоночувствительном метастатическом РПЖ.

Похожие данные были получены по результатам исследования STAMPEDE (N. James и соавт.). Это крупнейшее многогрупповое многоступенчатое рандомизированное клиническое исследование, проводимое в Великобритании и Швейцарии. Текущий анализ сравнивал стандартную терапию (АДТ + лучевая терапия) с комбинацией стандартная терапия + ABI у мужчин с высоким риском прогрессирования РПЖ, которым проводилась АДТ. У пациентов был диагностирован либо местно-распространенный, либо метастатический РПЖ, и все они впервые начали АДТ. Стандартная терапия включала АДТ в течение

минимум 2 лет. Пациенты с местно-распространенным РПЖ (48 % всех пациентов) в дополнение к АДТ получали лучевую терапию. При медиане наблюдения 40 мес в группе стандартной терапии произошло 262 случая летального исхода, в группе ABI — 184. Трехлетняя общая выживаемость составила 83 % в группе ABI против 76 % в группе стандартной терапии. Прием ABI снижал вероятность прогрессирования заболевания (радиологическая, клиническая или биохимическая) на 71 % по сравнению со стандартной терапией. В исследовании STAMPEDE было показано, что добавление ABI к стандартному начальному режиму лечения при местно-распространенном и метастатическом РПЖ снижало относительный риск смерти на 37 %. Данные исследований LATITUDE и STAMPEDE дают убедительные доказательства возможности использования ABI вместе со стандартной кастрационной терапией, прежде всего при метастатическом РПЖ.

Завершилось исследование III фазы (A. Nabid и соавт.), в котором сравнивались результаты применения лучевой терапии в сочетании с АДТ в течение 36 (1-я группа) и 18 мес (2-я группа) при РПЖ группы высокого риска прогрессирования. Всего в исследование были рандомизированы 630 пациентов. При медиане наблюдения 9,4 года умерли 290 пациентов (147 в 1-й группе против 143 во 2-й). Десятилетняя общая выживаемость составила 62,4 % в 1-й группе против 62,0 % во 2-й, различия между группами были статистически недостоверными. Анализ QoL (шкала оценки качества жизни) показал значимую разницу ($p < 0,001$) в 6 шкалах и 13 пунктах в пользу 18-месячного режима АДТ, причем 2 из них представляли клинически значимую разницу в медианах показателей ≥ 10 баллов. Таким образом, авторы резюмируют, что при РПЖ

высокого риска АДТ в сочетании с лучевой терапией можно безопасно сократить с 36 до 18 мес без ущерба для результатов выживаемости или качества жизни.

На конгрессе впервые были опубликованы промежуточные данные рандомизированного исследования (K. Chi и соавт.) сравнения последовательности назначения препаратов ABI и энзалутамида (ENZA) при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРРПЖ). В этом исследовании предусмотрен перекрестный дизайн с переходом из одной лечебной группы в другую при росте уровня простатического специфического антигена (ПСА). Всего были включены 202 пациента. Медиана наблюдения на данный момент составила 12,8 мес. При приеме препаратов в 1-й линии терапии мКРРПЖ снижение уровня ПСА более чем на 50 % в течение 12 нед в группе ABI отмечено у 53 % больных против 73 % в группе ENZA ($p = 0,004$), снижения уровня ПСА не наблюдалось у 21 % против 15 % пациентов соответственно ($p = 0,243$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес против 8,0 мес (отношение рисков (ОР) 0,88; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,61–1,27) в пользу приема ENZA. Таким образом, в исследовании было показано различие в ответах по уровню ПСА между группами ABI и ENZA, но не получено статистически достоверной разницы в ВБП при применении препаратов в 1-й линии.

В исследование IV фазы PLATO (G. Attard и соавт.) были включены 509 пациентов с хемонаивным мКРРПЖ, которые в 1-й линии терапии получали ENZA. После ПСА-прогрессирования на фоне лечения ENZA пациенты были рандомизированы в группу продолжения лечения ENZA в комбинации с ABI и в группу ABI. При срезе данных (07.11.2016) 84 пациента продолжали прием ENZA, 174 прекратили участие в исследовании и 251 был рандомизирован в группы ENZA + ABI и ABI. Средняя продолжительность лечения составила 5,6 мес для обеих групп. Медиана ВБП составила 5,7 мес в группе ENZA + ABI и 5,6 мес в группе ABI ($p = 0,22$). Частота ПСА-ответа составила 0,8 % для группы ENZA + ABI и 2,5 % для группы ABI ($p = 0,31$). Медиана радиологической ВБП составляла 10,0 и 7,0 мес для групп ENZA + ABI и ABI соответственно ($p = 0,02$). Прием ENZA + ABI после ПСА-прогрессирования на фоне ENZA был связан с повышением артериального давления и появлением тошноты и не приводил к статистически значимому увеличению ВБП.

Почечно-клеточный рак

На сегодняшний день использование адъювантной терапии таргетными препаратами при почечно-клеточном раке (ПКР) группы неблагоприятного прогноза не имеет под собой убедительной доказательной базы, так как известно, что данные завершенных исследований ASSURE и S-TRAC не продемонстриро-

вали преимущества этой стратегии. На проходящем конгрессе были доложены результаты исследования PROTECT RCC (R. Motzer и соавт.), в котором оценивались эффективность и безопасность пазопаниба (PAZ) по сравнению с плацебо у пациентов с ПКР в группе неблагоприятного прогноза после хирургического вмешательства. Всего в исследование были включены 1538 пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы получали PAZ в дозе 800 мг/сут, пациенты 2-й группы – плацебо в течение 12 мес. В целях улучшения переносимости препарата большинству ($n = 1135$) пациентов была снижена доза PAZ до 600 мг, а первичная конечная точка изменена на безрецидивную выживаемость в группе PAZ 600 мг. По сравнению с плацебо при приеме PAZ в дозе 600 мг не удалось значимо улучшить безрецидивную выживаемость (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,70–1,06; $p = 0,16$). Тем не менее при анализе результатов приема PAZ 800 мг было отмечено снижение риска прогрессирования заболевания на 31 % (ОР 0,69; 95 % ДИ 0,51–0,94; $p = 0,02$). Кроме того, при оценке данных всех пациентов, получавших лечение независимо от дозы, прием PAZ уменьшал риск прогрессирования заболевания на 20 % (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,68–0,95; $p = 0,01$). Исследование не достигло первичной конечной точки в группе PAZ 600 мг, однако отмечалось снижение риска прогрессирования на 31 % в группе PAZ 800 мг. Профили безопасности в группах PAZ 600 и 800 мг были одинаковыми и соответствовали предыдущему опыту PAZ. В заключение R. Motzer заявил, что применение PAZ не рекомендовано для адъювантной терапии пациентам с неблагоприятным прогнозом.

На конгрессе были озвучены интересные данные, которые касались адъювантной терапии сунитинибом при ПКР неблагоприятного прогноза в исследовании S-TRAC, в котором проводилась валидация 16-генной шкалы вероятности рецидива (B. Escudier и соавт.). Исследование было спроектировано проспективно с использованием предварительно определенных генов, алгоритма, конечных точек, аналитических методов с применением первичных тканей ПКР из 212 оцениваемых проб. Уровень экспрессии гена определяли с помощью полимеразной цепной реакции. Первичный анализ был сфокусирован на стадии III ($n = 193$). Базовые характеристики были схожими в группах сунитиниба и плацебо, а также у пациентов с экспрессией генов и без нее. Прогностическая ценность анализа 16-генной шкалы вероятности рецидива была подтверждена в S-TRAC. Шкалы вероятности рецидива теперь подтверждены с последовательными результатами в 2 отдельных исследованиях (данные уровня IB). Эти результаты могут помочь выявить пациентов с высоким риском, которые получают более высокую абсолютную пользу от адъювантного лечения.

Продолжаются исследования комбинаций препаратов в 1-й линии терапии метастатического ПКР, в основном это касается сочетания таргетной терапии и ингибиторов контрольных иммунных точек. В исследовании фазы Ib JAVELIN Renal 100 (Т.К. Choueiri и соавт.) оценивались безопасность и клиническая эффективность комбинации авелумаба и акситиниба у пациентов с метастатическим ПКР, которые ранее не получали какую-либо системную терапию. По состоянию на 30.12.2016 в исследование были включены 55 пациентов. В течение отчетного периода зарегистрированы 2 случая летального исхода: 1 — из-за прогрессирования заболевания и 1 связанный с использованием обоих препаратов (миокардит). Нежелательные явления привели к прекращению приема авелумаба у 5 (9,1 %) пациентов и акситиниба у 4 (7,3 %). Подтвержденный ответ на лечение составил 54,5 % (95 % ДИ 40,6–68,0) на основе 2 случаев полного ответа и 28 случаев частичного. Неподтвержденный ответ на лечение составил 60,0 % (95 % ДИ 45,9–73,0). Профиль безопасности комбинации авелумаб + акситиниб представлялся управляемым и совместимым с теми агентами, которые использовались в режиме монотерапии, наблюдалась ранняя обнадеживающая противоопухолевая активность.

В исследовании II фазы IMmotion150 при метастатическом ПКР (М. Atkins и соавт.) сравнивали 3 варианта лечения: атезолизумаб (ATEZO) + бевацизумаб (BEV) против ATEZO или сунитиниба. В этом исследовании при прогрессировании на ATEZO и сунитинибе был предусмотрен кроссовер в режим ATEZO + BEV. Статус PD–L1 определяли иммуноферментным методом, а первичный анализ был изменен до получения окончательных данных, чтобы отразить конечные точки, оцениваемые по радиологической ВБП (RECIST 1.1) и экспрессии PD–L1 ≥ 1 % (PD–L1+). В 54 % случаев отмечался статус PD–L1+. У пациентов с PD–L1+ 1-я линия лечения (ATEZO + BEV) приводила к коэффициенту риска ВБП 0,64. После прогрессирования на 1-й линии терапии 78 % пациентов группы сунитиниба и 60 % группы ATEZO впоследствии получали ATEZO + BEV и достигли уровня ответа на лечение 28 и 24 % соответственно. Безопасность использования препаратов была сопоставима с известными индивидуальными профилями ATEZO и BEV. Комбинация ATEZO + BEV приводила к увеличению противоопухолевой активности в 1-й линии терапии у пациентов с PD–L1. Предварительная активность в режиме 2-й линии была продемонстрирована у пациентов, которые перешли на ATEZO + BEV, независимо от предшествующей терапии.

Рак мочевого пузыря

Известно, что химиотерапия 2-й линии при метастатическом уротелиальном раке имеет ограничен-

ную клиническую пользу, общая выживаемость составляет около 7–9 мес. В исследовании III фазы KEYNOTE-045 (D. Bajorin и соавт.) проводилось сравнение пембролизумаба (PEMBRO) с паклитакселом, доцетакселом и винфлунином при рецидивирующем прогрессирующем уротелиальном раке после ранее проведенной химиотерапии на основе платиновых препаратов. Всего были рандомизированы 542 пациента (270 в группу PEMBRO и 272 в группу химиотерапии). По состоянию на 18.01.2017 медиана наблюдения составила 18,5 (14,2–26,5) мес. Медиана общей выживаемости была достоверно более длительной в группе PEMBRO по сравнению с группой химиотерапии (10,3 и 7,4 мес соответственно; ОР 0,70; $p < 0,001$), и достоверность результатов не зависела от экспрессии PD–L1 (ОР: коэффициент PD–L1 статуса (CPS) < 1 % — 0,84; CPS ≥ 1 % — 0,59; CPS < 10 % — 0,76; CPS ≥ 10 % — 0,57). Преимущество общей выживаемости в группе PEMBRO наблюдалось независимо от возраста, функционального статуса пациента, предшествующей терапии, метастазов в печень, гистологии и выбора химиотерапии. Показатель 18-месячной выживаемости (95 % ДИ) составил 36,1 (30,1–42,0) % в группе PEMBRO и 20,5 (15,2–25,8) % в группе химиотерапии. ВБП не отличалась между группами. Ответ на проводимое лечение был выше в группе PEMBRO по сравнению с химиотерапией (21,1 и 11,0 % соответственно), а средняя длительность ответа была больше (не достигнута (1,6–20,7 мес) и 4,4 (1,4–20,3) мес соответственно). В 69 % случаев в группе PEMBRO и в 36 % случаев в группе химиотерапии длительность ответа составила ≥ 12 мес. Меньшее число пациентов испытали нежелательные явления, связанные с лечением PEMBRO, по сравнению с химиотерапией (любая степень — 61,3 и 90,2 %; степень $\geq III$ — 16,5 и 49,8 % соответственно). Преимущество общей выживаемости и хороший профиль безопасности PEMBRO над химиотерапией поддерживаются с более длительным наблюдением. В совокупности эти результаты подтверждают потенциал PEMBRO в качестве нового стандарта лечения пациентов с уротелиальным раком, которые ранее получали препараты платины.

Мы часто встречаем в клинической практике коморбидность и почечную недостаточность, которые препятствуют проведению химиотерапии при метастатическом и местно-распространенном уротелиальном раке. Результаты исследования II фазы KEYNOTE-052 (P. O'Donnell и соавт.) показали, что 1-я линия терапии PEMBRO эффективна и безопасна при поздних стадиях уротелиального рака. Были представлены обновленные данные по эффективности и безопасности (все пациенты имеют ≥ 6 мес наблюдения) и оценка биомаркеров, которые коррелировали с результатами лечения. Первичная конечная точка исследования — противоопухолевый ответ по радиологическим

данным (RECIST 1.1, независимый обзор). Оценку эффективности и безопасности проводили у 370 пациентов с ≥ 1 циклом лечения PEMBRO. Были определены ассоциации 18-генного профиля экспрессии (GEP) и IHC PD-L1 с положительной оценкой (CPS) и противоопухолевым ответом. По состоянию на 19.12.2016 при срезе данных для анализа противоопухолевого ответа частота составила 29 % (95 % ДИ 24–34): 25 (7 %) и 81 (22 %) пациент достигли полного и частичного ответов соответственно. Еще 69 (19 %) больных имели стабилизацию опухолевого процесса как лучший ответ при условии, что клиническая выгода достигла 47 %. Среднее время ответа составило 2 (1–5) мес. При медиане наблюдения 8 (0,1–20) мес по всем точкам средняя продолжительность ответа не была достигнута (1+...18+ мес). У 74 % пациентов, ответивших на лечение, терапия продолжалась. Иммуноопосредованные нежелательные явления возникли у 76 (21 %) больных. Доказательства, подтверждающие положительную связь с ответом, наблюдались у первых 100 пациентов для обоих биомаркеров (GEP: $n = 72$, $p = 0,007$, площадь под ROC-кривой 0,69; CPS: $n = 96$, $p = 0,111$, площадь под ROC-кривой 0,58). Противоопухолевый ответ был отмечен у 110 пациентов с CPS ≥ 10 % и составил 47 % (95 % ДИ 38–57). Данные представленного исследования подтверждают, что применение PEMBRO приводит к клинически значимым, долговременным ответам при поздних стадиях уротелиального рака. В соответствии с биологией пути PD-1-биомаркеры (GEP и CPS) показали ожидаемые тенденции положительной ассоциации с ответом на PEMBRO. Исследуемый препарат хорошо переносился, в том числе у пожилых людей и пациентов с низким уровнем работоспособности.

Рак яичка

Несмотря на удовлетворительные результаты химиотерапии у пациентов с герминогенными опухолями яичка, около 15 % больных с рецидивирующим заболеванием неизлечимы. Иммунная терапия с применением PEMBRO является новым подходом к лечению пациентов с метастатическим раком яичка. На конгрессе были представлены результаты исследования II фазы (N. Adra и соавт.) по применению PEMBRO у больных с рецидивирующей герминогенной опухолью яичка, нечувствительной к химиотерапии платиновыми препаратами. Были зарегистрированы 12 пациентов. У всех больных диагностирована несеминома. Среднее число предыдущих схем химиотерапии составило 3 (1–6), среднее число проведенных циклов PEMBRO – 2 (1–8). Никаких частичных или полных ответов не наблюдалось. У 2 пациентов

была отмечена стабилизация состояния – на 12-й и 9-й неделе соответственно, 10 больных имели прогрессирование заболевания. У 2 пациентов в стабильном состоянии продолжался рост уровня альфа-фетопротеина, несмотря на радиологическую стабилизацию. Оба эти пациента имели отрицательный статус PD-L1. Это первое зарегистрированное исследование, в котором оценивались ингибиторы иммунной контрольной точки при герминогенных опухолях яичка. Хотя у 2 пациентов было стабильное заболевание, у каждого из них определялись маркеры опухолей, которые предполагали постоянную устойчивость к лечению. PEMBRO хорошо переносился, но, по-видимому, не имеет клинически значимой активности при рецидивирующих герминогенных опухолях яичка.

Семинома I стадии – наиболее часто встречаемый случай среди всех раков яичка. Вариантом ведения пациентов является динамическое наблюдение или адъювантная терапия, которая в подавляющем числе случаев включает 1 курс карбоплатина (AUC7). Большой размер опухоли и выход за капсулу яичка могут быть использованы для определения пациентов с более высоким риском развития рецидива. Недавние данные показали, что адъювантная химиотерапия карбоплатином лишь незначительно предотвращает развитие рецидива заболевания, и для этой группы пациентов следует исследовать более эффективные схемы адъювантной терапии. ABC-study (T. Tandstad и соавт.) – рандомизированное открытое исследование III фазы, сравнивающее эффективность стандартной адъювантной химиотерапии в виде 1 курса карбоплатина (AUC7) и 1 курса ВЕР (блеомицин, этопозид и цисплатин) у пациентов с 1 или 2 факторами риска. На основании данных SWENOTECA при использовании 1 курса адъювантной терапии карбоплатином (AUC7) частота возникновения рецидивов у пациентов с 1 или 2 факторами риска достигала 9 %. Исследователи рассматривают снижение безрецидивной выживаемости на 7 % как минимальную разницу, которая приведет к рутинному использованию 1 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР. Для того чтобы продемонстрировать улучшение показателя БРВ от 9 до 2 % с $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,80$, потребуются включение 348 пациентов. Набор в исследование начался в 2015 г., и по состоянию на 01.02.2017 были зарегистрированы 66 больных.

Подробнее ознакомиться с содержанием материалов, представленных на 53-м ежегодном конгрессе ASCO можно на сайте <http://meetinglibrary.asco.org>.

Р.А. Гафанов

Статья поступила: 16.06.2017. **Принята в печать:** 09.08.2017.

Article received: 16.06.2017. **Accepted for publication:** 09.08.2017.