

Обзор материалов конгресса Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2017 г.

А.А. Киричек¹, Б.Ш. Камолов², В.Б. Матвеев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

С 8 по 12 сентября 2017 г. в Мадриде состоялся очередной конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) с участием Европейской ассоциации по исследованию рака (EACR). За 42 года работы форум прошел путь от регионального образовательного мероприятия в Европе до наиболее значимого международного события в области онкологии. Ключевой темой этого конгресса стала интеграция знаний молекулярной биологии и клинических специальностей. Конгресс ESMO 2017 г. объединил почти 24 тыс. профессионалов широкого круга специальностей из 131 страны мира, представивших 1736 абстракт. Особая категория late-breaking abstract (LBA) была присвоена более чем 50 научным тезисам, которые признаны как достойные отдельного обсуждения и уже сегодня способные изменить клиническую практику. В настоящем обзоре освещены некоторые значимые темы онкоурологии, обсуждавшиеся на прошедшем конгрессе ESMO.

Ключевые слова: отложенная циторедуктивная нефрэктомия, последовательная таргетная терапия, комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом, кабозантиниб, комбинация леватиниба и пембролизумаба, моноклональное антитело к рецептору 2-го типа эндотелиального фактора роста сосудов, рамуцирумаб, полноэкзомное секвенирование опухолевой ДНК, мутационная нагрузка

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-133-140

Review of the Proceedings of the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 Congress

A.A. Kirichek¹, B.Sh. Kamolov², V.B. Matveev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia

The European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress in partnership with the European Association for Cancer Research took place between September 8th and 12th of 2017 in Madrid. In 42 years of its existence, the forum has grown from a regional educational meeting in Europe to the main international event in oncology. The key topic of this Congress was integration of molecular biology knowledge with clinical specialties. The ESMO 2017 Congress united almost 24,000 professionals of various fields from 131 countries who submitted 1736 abstracts. More than 50 scientific abstracts which were deemed worthy of special discussion and capable of changing current clinical practice, were separated into a category of late-breaking abstract (LBA). This review highlights some important topics of oncological urology that were discussed at the ESMO 2017 Congress.

Key words: deferred cytoreductive nephrectomy, sequential targeted therapy, combination immunotherapy with nivolumab and ipilimumab, cabozantinib, lenvatinib in combination with pembrolizumab, monoclonal antibody VEGFR-2 antagonist, ramucirumab, whole exome sequencing of tumor DNA, tumor mutation burden

Рак предстательной железы

C. Vale и соавт. представили метаанализ STOPCaP по оценке оптимального системного лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (РПЖ). Было продемонстрировано увеличение продолжительности жизни больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ при раннем добавлении различных препаратов к стандарту лечения – андрогендепривационной терапии (АДТ). Наибольшая эффективность

в отношении преимущества общей выживаемости (ОВ) была получена при добавлении абиратерона (отношение рисков (ОР) 0,61; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,76) и химиотерапии (ХТ) доцетакселом (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,65–0,85). Меньшее преимущество ОВ достигается при добавлении золендроновой кислоты с целекоксибом (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,62–0,96) и комбинации доцетаксела и золендроновой кислоты (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,65–0,93). По результатам метаанализа в качестве оптимального выбора

лечения метастатического РПЖ с наибольшей вероятностью рекомендовано раннее добавление абиратерона, а в качестве альтернативной опции – химиогормональное лечение. Неоптимальным лечением будет добавление только золендроновой кислоты, целекоксиба или выбор монотерапии АДТ.

Первое прямое сравнение ранней терапии абиратероном и ХТ доцетакселом у пациентов с гормоночувствительным РПЖ проведено в рамках исследования STAMPEDE (M.R. Sydes и соавт.). Как известно, STAMPEDE – крупнейшее многоцентровое многоступенчатое рандомизированное исследование, в которое включены пациенты с РПЖ, получающие различные опции системного лечения. В 2015 г. исследователи STAMPEDE продемонстрировали увеличение продолжительности жизни у больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ при добавлении ХТ доцетакселом (медиана ОВ 81,0 мес против 71,0 мес в контрольной группе; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,66–0,93; $p = 0,006$) по сравнению со стандартным лечением АДТ, а в 2017 г. показано преимущество в отношении ОВ при добавлении терапии абиратероном (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,52–0,76; $p = 0,0000115$). При непрямом сравнении этих результатов необходимо учитывать несбалансированность между группами пациентов: частота метастатического РПЖ и медиана начального уровня простатического специфического антигена (ПСА) были больше при исследовании химиогормональной терапии, чем абиратерона (61 % и 68 нг/мл против 52 % и 53 нг/мл соответственно).

В другом анализе 566 пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ были рандомизированы на 2 группы: 189 больных получали ХТ доцетакселом, 377 – раннюю терапию абиратероном в добавление к стандартному лечению. Обе группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам пациентов: медиана уровня ПСА на момент начала исследования составила 56 нг/мл (22–185 нг/мл), средний возраст – 66 лет. В обеих группах преобладали пациенты с метастатическим РПЖ (60 %), реже с лимфогенно-диссеминированным (22 %) или местно-распространенным заболеванием (17 %). У пациентов с неметастатическим РПЖ было обязательным наличие ≥ 2 факторов высокого риска прогрессирования: стадии Т3 или Т4, уровня ПСА ≥ 40 нг/мл или низкодифференцированного заболевания (сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8). Предшествующее радикальное лечение (радикальная простатэктомия, лучевая терапия) выполнялось у небольшой (6 %) группы пациентов. Важно отметить, что если терапия абиратероном была длительной и проводилась до клинического, радиологического или биохимического прогрессирования (за исключением максимальной 24-месячной длительности терапии у пациентов с неметастатическим РПЖ, получивших

радикальное лучевое лечение), то при химиогормональной терапии назначали не более 6 курсов доцетаксела.

Несмотря на исходную гипотезу о потенциально большей эффективности абиратерона, исследователи не обнаружили статистически значимых различий между группами в отношении главной конечной точки – медианы ОВ (ОР 1,16; $p = 0,40$; у пациентов с М1: ОР 1,13; $p = 0,53$; с М0: ОР 1,51; $p = 0,40$). Также не получено достоверных различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) отдаленных метастазов (ОР 0,77; $p = 0,08$) и симптомных костных осложнений (ОР 0,83; $p = 0,38$). В группе терапии абиратероном по сравнению с доцетакселом отмечено лишь статистически значимое улучшение некоторых вторичных точек исследования – показателей ВБП (ОР 0,65; $p = 0,005$) и выживаемости без неблагоприятных исходов (ОР 0,51; $p < 0,001$). Опухольеспецифическая выживаемость была сопоставимой (ОР 1,02; $p = 0,92$) между обеими группами, как и частота нежелательных явлений III–IV степени тяжести (50 % в группе ХТ доцетакселом и 48 % в группе абиратерона). Ожидается при ХТ доцетакселом чаще встречалась фебрильная нейтропения (17 % против 1 %) и нейтропения \geq III степени тяжести (13 % против 1 %). В группе абиратерона ожидается чаще регистрировали сердечно-сосудистую (9 % против 3 %) и печеночную токсичность \geq III степени тяжести (9 % против 1 %). К концу 1-го года наблюдения отмечалось выравнивание частоты серьезных нежелательных явлений между обеими группами (11 %), и такое соотношение сохранялось к концу 2-го года наблюдения.

Впервые были отдельно озвучены результаты исследования STAMPEDE для группы больных неметастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования ($n = 915$), получавших абиратерон по сравнению со стандартным лечением (N.D. James и соавт.). Стандарт лечения для этих пациентов включал длительный курс АДТ в течение минимум 24 мес, дополненный лучевой терапией (в случае отсутствия противопоказаний). Обе группы были хорошо сбалансированы. Общесоматический статус по шкале ECOG 1 имели 81 % больных. Значительную (42 %) долю составили пациенты с лимфогенно-распространенным РПЖ (N + M0). Проведение лучевой терапии планировалось у 82 % пациентов. При медиане наблюдения 38 мес выживаемость без неблагоприятных исходов была выше в группе абиратерона (ОР 0,14; 95 % ДИ 0,07–0,30), чем при стандартном лечении, в том числе по данным подгруппового анализа у больных лимфогенно-распространенным РПЖ (ОР 0,26; 95 % ДИ 0,17–0,40). Трехлетняя выживаемость без неблагоприятных исходов достигла 98 % в группе абиратерона и 80 % в контрольной группе. Прием абиратерона увеличивал ВБП (развитие отдаленных метастазов) как у больных с местно-распространенным РПЖ (ОР 0,62; 95 % ДИ

0,33–1,14), так и с лимфогенно-диссеминированной формой заболевания (ОР 0,47; 95 % ДИ 0,29–0,78). Авторы исследования пришли к заключению о значительном улучшении ранних результатов лечения при раннем добавлении абиратерона в дополнение к стандартным АДТ и лучевой терапии у всех пациентов с высоким риском прогрессирования нематастатического РПЖ (M0).

A.J. Armstrong и соавт. представили новый анализ данных исследования PREVAIL, в котором продемонстрировали прогностическую значимость надир уровня ПСА при терапии энзалутамидом у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ), ранее не получавших ХТ. Исследователи показали сильную связь степени снижения уровня ПСА к концу 3-го месяца приема энзалутамида (<30, ≥30, ≥50 и ≥90 %) с показателями ОВ, выживаемости без радиологического прогрессирования, временем до биохимического прогрессирования и частотой объективного ответа (по критериям RECIST v1.1 в отношении измеряемых мягкотканых опухолевых очагов). В исследовании PREVAIL среди больных, получавших энзалутамид, снижение уровня ПСА ≥30 % было достигнуто в 81 % (701 из 872) случаев, ≥50 % – в 73 % (639 из 872) и ≥90 % – в 35 % (307 из 872). Феномен ПСА-вспышки после 3 мес терапии энзалутамидом встречался крайне редко (<1 %).

G. Agar и соавт. оценили эффективность гормональной терапии абиратероном у больных мКРРПЖ группы неблагоприятного прогноза с ранним прогрессированием и коротким ответом на АДТ. В многоцентровое исследование были включены 50 пациентов с кастрационным уровнем тестостерона и подтвержденным биохимическим прогрессированием (по критериям PCWG2) в течение 1-го года АДТ, которым ранее не проводилась ХТ. Медиана уровня ПСА на момент начала исследования составляла 28,34 нг/мл (2,28–294,25 нг/мл), медиана времени до кастрационной резистентности – 6,4 мес (95 % ДИ 1,4–18,8). У 90 % пациентов диагностирован низкодифференцированный мКРРПЖ (сумма баллов по шкале Глисона ≥8). По результатам исследования частота ПСА-ответа ≥50 % при терапии абиратероном достигла 55,1 % (95 % ДИ 41,3–68,1), уже после первых 4 и 8 нед лечения наблюдалось снижение уровня ПСА. Нежелательные явления ≥III степени тяжести развились менее чем у 25 % пациентов. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности терапии абиратероном для больных мКРРПЖ с ранним прогрессированием на фоне АДТ, сопоставимой при сравнении с результатами крупного исследования III фазы COU-AA-302.

Почечно-клеточный рак

Ожидаемым событием стала презентация данных проспективного рандомизированного исследования

EORTC 30073 SURTIME (A. Vex, P. Mulders и соавт.), в котором сравнивали онкологические результаты у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), получающих таргетную терапию сунитинибом, в зависимости от выбора последовательности циторедуктивной нефрэктомии (НЭ): немедленного или отложенного (после 3 курсов терапии сунитинибом) выполнения. По современным клиническим рекомендациям циторедуктивная НЭ показана больным мПКР с малым объемом метастатического поражения и удовлетворительным соматическим статусом, однако оптимальные сроки выполнения и ее влияние на результаты лечения остаются неизвестными. В SURTIME изначально планировалось включить 458 пациентов, однако вследствие малого набора был пересмотрен дизайн исследования (в качестве первичной конечной точки вместо медианы ВБП выбран показатель ВБП на 28-й неделе) и включили только 99 больных светлоклеточным мПКР с удовлетворительным статусом по шкале ECOG 0–1, ранее не получавших лекарственного лечения и имевших ≤3 факторов риска хирургического лечения (Culp, 2010). Данные факторы риска включали повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение уровня альбумина, наличие стадии T3 или T4, симптомных метастазов, метастатического поражения печени, забрюшинных или наддиафрагмальных лимфатических узлов. Обе группы (50 пациентов в группе немедленной НЭ, 49 – отложенной НЭ) были сбалансированы по возрасту, статусу по шкале ECOG, размеру первичной опухоли, объему метастатического поражения (≥2 локализаций), преобладанию промежуточного риска прогноза. Вопреки ожиданиям выбранная первичная конечная цель исследования (ВБП на 28-й неделе) не подтвердила преимуществ в группе отложенной НЭ. Значимых различий между исследуемыми группами в отношении ВБП на 28-й неделе не получено (42,0 % против 42,9 %; ОР 0,99; $p = 0,965$). Однако при медиане наблюдения 3,3 года зафиксировано большее число летальных исходов в группе немедленной НЭ (35 случаев, из них 30 от прогрессирования), чем в группе отложенного оперативного вмешательства (28 случаев, из них 25 от прогрессирования). Выбранный в качестве вторичной точки исследования показатель ОВ был значимо выше в группе отложенной НЭ (медиана 32,4 мес; 95 % ДИ 14,5–65,3), чем в группе немедленной НЭ (медиана 15,1 мес; 95 % ДИ 9,3–29,5; ОР 0,57; 95 % ДИ 0,34–0,95; $p = 0,032$). Частота хирургических осложнений была ниже в группе отложенной НЭ, чем в группе немедленной НЭ (43,5 % против 27,5 %). Малая выборка ($n = 99$) не позволила сделать каких-либо выводов по вторичным точкам исследования (включая ОВ). Однако частые перерывы в лечении, по мнению авторов, могли повлиять на результаты. Выбор неoadъювантной таргет-

ной терапии представляется безопасным для пациентов, дает возможность быстрого начала системного лечения и не препятствует последующему хирургическому вмешательству. Еще одно преимущество заключается в возможности раннего выявления первичной резистентности к таргетной терапии.

В современном арсенале онкологов появились 10 новых препаратов, позволяющих существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с мПКР. М. Retz и соавт. представили результаты исследования III фазы SWITCH-II по сравнительному изучению безопасности и эффективности 2 последовательностей таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ: в 1-й линии использование пазопаниба, далее при прогрессировании – сорафениба (пазопаниб → сорафениб) и обратной последовательности – сорафениб → пазопаниб. Ранее в исследовании тех же авторов SWITCH-I были получены сопоставимые показатели полной ВБП (медиана 12,5 мес против 14,9 мес; ОР 1,01; $p = 0,54$) и ОВ (медиана 31,5 мес против 30,2 мес; ОР 1,00; $p = 0,49$) при различной последовательности таргетной терапии сунитинибом и сорафенибом (сунитиниб → сорафениб и сорафениб → сунитиниб соответственно). В исследовании SWITCH-II были включены 377 пациентов с мПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза, ранее не получавших лекарственного лечения. Первичной конечной точкой в исследовании стала оценка полной ВБП (времени с момента рандомизации до наступления прогрессирования на 2-й линии терапии), которая согласно гипотезе должна быть не хуже (non-inferiority) в группе сорафениб → пазопаниб, чем пазопаниб → сорафениб (верхняя граница 95 % ДИ 1,225). Обе группы были хорошо сбалансированы по возрасту, полу, частоте циторедуктивной нефрэктомии, индексу Карновского и соотношению групп прогноза. Вопреки ожиданиям пазопаниб показал статистически значимое преимущество над сорафенибом в 1-й линии лечения (медиана полной ВБП 12,9 мес при последовательности терапии пазопаниб → сорафениб против 8,6 мес в контрольной группе; ОР 1,36; верхняя граница 95 % ДИ достигла 1,68 и превысила ожидаемые 1,225). Также в пользу последовательности пазопаниб → сорафениб были данные вторичных точек исследования: ВБП на 1-й линии лечения (медиана 9,3 мес против 5,6 мес; ОР 1,56; $p = 0,0017$) и контроля заболевания по критериям RECIST v1.1 (77,7 % против 67,7 % на 1-й линии, $p = 0,0304$; 43,6 % против 56,6 % на 2-й линии, $p = 0,0112$). Несмотря на увеличение ОВ в группе пациентов, получавших пазопаниб → сорафениб (медиана 28,0 мес против 22,7 мес; ОР 1,22; 95 % ДИ 0,91–1,65), различие было статистически недостоверным ($p = 0,2842$). Подгрупповой анализ показал преимущество в отношении полной ВБП у пациентов с мПКР старше 65 лет ($p = 0,0477$), с бла-

гоприятным прогнозом ($p = 0,0013$), индексом Карновского 90–100 % ($p = 0,0088$) и несветлоклеточным гистологическим подтипом ($p = 0,0121$), которые получали в 1-й линии пазопаниб, по сравнению с сорафенибом. В подгруппе светлоклеточного мПКР выявлена недостоверная тенденция также в пользу последовательности пазопаниб → сорафениб (медиана полной ВБП 12,8 мес против 8,7 мес; $p = 0,0923$). Профиль безопасности оказался ожидаемым: редукция дозы сорафениба потребовалась для 35,0 и 37,9 % пациентов в 1-й и 2-й линиях, пазопаниба – 43,7 и 32,1 % больных соответственно. Интересно отметить, что при обеих последовательностях таргетной терапии нежелательные явления реже обнаруживались во время 2-й линии лечения по сравнению с 1-й. После завершения исследования 3-ю и последующие линии системного лечения (преимущественно, mTOR-ингибиторами и сунитинибом) смогли получить 36,0 % пациентов из группы сорафениб → пазопаниб и 35,1 % – пазопаниб → сорафениб.

На сегодняшний день ниволумаб является новым стандартом в лечении мПКР с прогрессированием после таргетной терапии. Ожидаемым событием стали данные рандомизированного исследования III фазы CheckMate-214, оценивающего эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии (ниволумаба с ипилимумабом) по сравнению с монотерапией сунитинибом у пациентов со светлоклеточным распространенным мПКР, ранее не получавших лечения (В. Escudier и соавт.). В исследование вошли 1096 пациентов, из них 75 % отнесены к группам плохого и промежуточного прогноза по критериям MSKCC. В группе иммунотерапии пациенты принимали ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 3 нед по достижении 4 введений ипилимумаба, после чего больных переводили на монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг массы тела каждые 2 нед до прогрессирования или развития непереносимых побочных явлений. В контрольной группе пациенты получали сунитиниб (50 мг ежедневно в течение 4 нед с последующим перерывом в терапии длительностью 2 нед) до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Первичными конечными точками в исследовании были частота объективного ответа, ВБП и ОВ.

Объективный ответ на комбинированную иммунотерапию достигнут у 41,6 % пациентов промежуточного и плохого прогноза по сравнению с 26,5 % при монотерапии сунитинибом ($p < 0,0001$). Полная регрессия опухоли подтверждена у 9,4 % больных, получавших иммунотерапию и 1,2 % – монотерапию сунитинибом. Медиана длительности ответа на комбинированную иммунотерапию не была достигнута (95 % ДИ 21,82 – верхняя граница не достигнута),

в группе монотерапии сунитинибом она составила 18,2 мес (95 % ДИ 14,82 – верхняя граница не достигнута). Медиана ВВП для пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, составила 11,6 мес против 8,4 мес в группе сунитиниба (ОР 0,82; $p = 0,0331$). При подгрупповом анализе результаты лечения были ассоциированы со степенью экспрессии PD–L1 и группой риска IMDC. Большее преимущество ВВП обнаружено у пациентов плохого и промежуточного прогноза, получавших комбинированную иммунотерапию, с экспрессией PD–L1 ≥ 1 % (медиана 22,8 мес против 11,0 мес в подгруппе экспрессии PD–L1 < 1 %). В группе сунитиниба была получена противоположная зависимость – медиана ВВП составила 5,9 мес при экспрессии PD–L1 ≥ 1 % и 10,4 мес при экспрессии PD–L1 < 1 %. Независимо от экспрессии PD–L1 у пациентов плохого и промежуточного прогноза частота объективного ответа на комбинированную иммунотерапию была значимо выше (42 %; 95 % ДИ 37–47), чем на монотерапию сунитинибом (27 %; 95 % ДИ 22–31; $p < 0,0001$). Обратный результат получен у пациентов благоприятного прогноза – частота объективного ответа на иммунотерапию была достоверно ниже (29 %; 95 % ДИ 21–38), чем на монотерапию сунитинибом (52 %; 95 % ДИ 43–61; $p = 0,0002$). Аналогично медиана ВВП у больных благоприятного прогноза, получавших комбинацию иммунотерапии, оказалась ниже (15,3 мес; 95 % ДИ 9,7–20,3), чем при приеме сунитиниба (25,1 мес; 95 % ДИ 20,9 – верхняя граница не достигнута; ОР 2,17; $p < 0,0001$). Оценка безопасности показала хорошую переносимость комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом. Общая частота побочных явлений III–IV степеней тяжести была значительно ниже при комбинированной иммунотерапии (46 %), чем при таргетной терапии (63 %). Вынужденная отмена лечения в связи с развитием непереносимой токсичности потребовалась у 22 и 12 % пациентов группы комбинированного лечения и группы сунитиниба соответственно. За период наблюдения в группе комбинированной иммунотерапии произошло 159 случаев летального исхода, в группе сунитиниба – 202. С лекарственно-ассоциированными побочными явлениями связаны 7 и 4 случая летального исхода соответственно. Полученные результаты позволяют рассматривать комбинацию иммуноонкологических препаратов ниволумаба и ипилимумаба как возможную опцию для 1-й линии лечения у пациентов с мПКР плохого и промежуточного прогноза, особенно в случае экспрессии PD–L1 ≥ 1 %.

Обновленные данные исследования II фазы CABOSUN были представлены Т. Choueiri и соавт. В исследование вошли 157 пациентов с мПКР неблагоприятного и промежуточного прогноза, ранее

не получавших лекарственного лечения. Больные были рандомизированы 1:1 на 2 группы: 1-я получала кабозантиниб (60 мг ежедневно), 2-я – сунитиниб (50 мг ежедневно в течение 4 нед с последующим перерывом в терапии длительностью 2 нед). Наряду с критериями прогноза IDMC дополнительные неблагоприятные факторы присутствовали у большинства пациентов (метастазы в кости – у 37 %, статус по шкале ECOG ≥ 2 – у 13 %, отсутствие циторедуктивной НЭ – у 28 %, большой объем метастатического поражения ≥ 2 локализаций – у 78 %). Первичная контрольная точка исследования была достигнута еще в апреле 2016 г.: согласно исследовательской оценке, представленной на конгрессе ESMO 2016 г., кабозантиниб показал преимущество над сунитинибом в 1-й линии таргетной терапии мПКР. Достигнуто увеличение медианы ВВП до 8,2 мес (в группе сунитиниба – 5,6 мес) со снижением на 34 % (ОР 0,66; $p = 0,012$) риска прогрессирования. На момент исследовательской оценки частота объективного ответа на лечение кабозантинибом составила 46 % (95 % ДИ 34–57) против 18 % (95 % ДИ 10–28) в группе сунитиниба. При независимой оценке, представленной на конгрессе ESMO 2017 г., получено еще большее преимущество кабозантиниба над сунитинибом: медиана ВВП составила 8,6 и 5,3 мес в группах кабозантиниба и сунитиниба соответственно. Кабозантиниб показал достоверное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти на 52 % (ОР 0,48; $p = 0,0008$). Контроль заболевания по критериям RECIST v1.1 достигнут при лечении кабозантинибом у 75 % пациентов и лишь у 47 % при лечении сунитинибом, при этом отмечена большая частота объективного ответа в группе кабозантиниба (20 % против 9 % соответственно). В обновленном анализе, учитывающем данные на 01.06.2017, не получено статистически значимых различий ОВ между 2 группами, однако отмечена недостоверная тенденция в пользу кабозантиниба (медиана ОВ 26,6 мес против 21,2 мес при терапии сунитинибом; ОР 0,80; $p = 0,29$). Наиболее распространенными проявлениями токсичности III–IV степени тяжести в группах пациентов, принимавших кабозантиниб и сунитиниб, стали диарея (10 и 11 % соответственно), артериальная гипертензия (28 и 21 %), утомляемость (6 и 17 %), повышение уровня аланинаминотрансферазы (5 и 0 %), потеря аппетита (5 и 1 %), ладонно-подошвенный синдром (8 и 4 %), тромбоцитопения (1 и 11 %), стоматит (5 и 6 %). Отмена лечения в связи с непереносимой токсичностью зарегистрирована у 21 % пациентов, принимавших кабозантиниб, и у 22 % больных, получающих сунитиниб. С большой вероятностью кабозантиниб будет рекомендован в стандартах лечения пациентов с мПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза в качестве препарата 1-й линии.

Перспективным направлением в лечении мПКР может стать комбинация таргетной и иммунной терапии. В настоящее время для лечения мПКР зарегистрирована опция комбинации таргетных препаратов ленватиниба, мультикиназного ингибитора тирозинкиназы с mTOR-ингибитором эверолимусом в качестве 2-й и последующих линий. С.-Н. Lee из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) представил результаты многоцентрового исследования Ib/II фазы, в котором оценивали безопасность и эффективность назначения ленватиниба (20 мг ежедневно) в комбинации с иммуноонкологическим анти-PD-1-препаратом пембролизумаб (200 мг внутривенно каждые 3 нед) у пациентов с различными метастатическими солидными опухолями. В одну из когорт исследования были включены 30 пациентов со светлоклеточным мПКР, в том числе с массивным (≥ 3 локализаций очагов) метастатическим поражением у 11 больных. Предшествующее системное лечение проводилось у 63 % пациентов и более 2 линий терапии – у 27 %. Эффективность терапии оценивали по модифицированным для иммунотерапии критериям RECIST (imRECIST). Частота объективного ответа к 24-й неделе исследования составила 63,3 % (95 % ДИ 43,9–80,1), в подгруппе пациентов, не получавших системную терапию, она оказалась выше (83 %; 95 % ДИ 52–98), чем у предлеченных больных (50 %; 95 % ДИ 26–74). Противоопухольевый ответ получен независимо от степени экспрессии PD-L1 в биоптате опухоли. Ожидается в исследовании была продемонстрирована высокая продолжительность ответа (медиана не достигнута; 95 % ДИ 8,4 мес – верхняя граница не достигнута) во всех подгруппах, за исключением пациентов, получивших ≥ 2 линий предшествующего лечения (медиана 8,5 мес; 95 % ДИ 3,5 мес – верхняя граница не достигнута). Прогрессирование заболевания выявлено у 1 (8 %) пациента, который ранее уже получал 1 линию VEGF-таргетной терапии. При сроке наблюдения 9,7 мес в исследовании еще не достигнута медиана ВВП (95 % ДИ 9,9 мес – верхняя граница не достигнута). Профиль безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба был управляемым. Наиболее распространенными проявлениями токсичности стали диарея, слабость, гипотиреоз, тошнота и стоматит. Серьезные побочные явления III степени тяжести были зафиксированы у 16 (53 %) пациентов и включали повышение уровня липазы (13 %), развитие артериальной гипертензии (10 %), астении (7 %), протеинурию (7 %), одышку, диарею, артралгию, тошноту, рвоту и дисфонию (по 3 %). Неожиданных побочных явлений не выявлено. Редукция дозы ленватиниба вследствие развития нежелательных явления II–III степени тяжести была проведена у 60 % пациентов. Вынужденное прекращение лечения в связи с непереносимой токсичностью потребовалось у 17 %

случаев. Для подтверждения полученных результатов в настоящее время проводится исследование III фазы по сравнительному изучению безопасности и эффективности комбинации ленватиниба с пембролизумабом, комбинации ленватиниба с эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом у пациентов с мПКР в 1-й линии системного лечения.

Рак мочевого пузыря

На конгрессе были представлены обновленные данные исследования KEYNOTE-045 по сравнению эффективности и безопасности иммунотерапии пембролизумабом и различных опций ХТ (винфлунина, таксанов доцетаксела и паклитаксела в монорежиме) у пациентов с местно-распространенным неоперабельным уротелиальным и метастатическим раком мочевого пузыря (мРМП) с прогрессированием заболевания после проведения стандартной ХТ на основе препаратов платины (R. De Wit и соавт). KEYNOTE-045 – первое исследование III фазы, в котором иммуноонкологический препарат (пембролизумаб) показал достоверное увеличение продолжительности жизни по сравнению со стандартной 2-й линией ХТ у больных мРМП. В ранее опубликованных результатах исследования, учитывающих данные на 07.09.2016, при медиане наблюдения 14 мес монотерапия пембролизумабом увеличивала ОВ по сравнению с опциями ХТ (медиана 10,3 мес против 7,4 мес; ОР 0,73; $p = 0,002$). При обновленном анализе данных на 19.05.2017 вместе с увеличением медианы длительности наблюдения до 22,5 мес еще более возросла статистическая значимость различий ОВ (медиана 10,3 мес против 7,4 мес; ОР 0,70; $p = 0,0003$). При лечении пембролизумабом 18-месячная ОВ составила 33,2 % (95 % ДИ 27,5–38,9), в группе цитотоксической ХТ – только 19,7 % (95 % ДИ 14,7–24,8). Показатель ВВП оставался сопоставимым между обеими группами (медиана 2,1 мес и 3,3 мес; ОР 0,96; $p = 0,32$). Объективный ответ чаще подтверждался у больных, получавших иммунотерапию (21,1 %; 95 % ДИ 16,4–26,5), чем при цитотоксической ХТ (11,0 %; 95 % ДИ 7,6–15,4), при этом продолжительность ответа на лечение была намного выше в группе иммунотерапии (медиана не достигнута в группе пембролизумаба, в группе ХТ составила 4,4 мес). Нежелательные явления реже встречались при иммунотерапии пембролизумабом (62,0 %), чем при цитотоксической терапии (90,6 %). Проявления токсичности III степени тяжести чаще обнаруживались у пациентов, получавших ХТ (50,2 %), по сравнению с иммунотерапией пембролизумабом (16,5 %). Длительное наблюдение подтвердило более управляемый профиль безопасности иммунотерапии пембролизумабом по сравнению с цитотоксической ХТ.

В целях подтверждения преимуществ иммунотерапии пембролизумабом над различными вариантами

ХТ D. Petrylak и соавт. провели подгрупповой анализ данных исследования KEYNOTE-045: группы пациентов, получавших иммунотерапию пембролизумабом ($n = 270$), цитотоксическую ХТ паклитакселом ($n = 84$), доцетакселом ($n = 84$) и винфлунином ($n = 87$). Все 4 группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам. По результатам исследовательской оценки при медиане наблюдения 14 мес пембролизумаб показал преимущество ОВ по сравнению со всеми опциями ХТ: паклитакселом (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,57–1,06), доцетакселом (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,56–1,08) и винфлунином (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,96). Показатель ВВП оказался статистически сопоставим во всех 4 группах. Объективный ответ чаще подтверждался при лечении пембролизумабом (21 %; 95 % ДИ 16–27), чем при ХТ паклитакселом (12 %; 95 % ДИ 6–21), доцетакселом (6 %; 95 % ДИ 2–13) или винфлунином (18 %; 95 % ДИ 11–28). Нежелательные явления реже выявлялись при иммунотерапии пембролизумабом (61 %), чем при ХТ паклитакселом (88 %), доцетакселом (92 %) и винфлунином (91 %). Проявления токсичности \geq III степени тяжести также реже встречались при иммунотерапии пембролизумабом (15 %) по сравнению с цитотоксической терапией (44, 54 и 51 % соответственно при лечении паклитакселом, доцетакселом и винфлунином).

Добавление рамуцирумаба ко 2-й линии ХТ доцетакселом может стать еще одним вариантом лечения больных с прогрессированием мРМП после проведения цисплатинсодержащей ХТ. D. Petrylak и соавт. представили результаты клинического исследования III фазы RANGE, продемонстрировавшие преимущества комбинации ХТ и антиангиогенной терапии рамуцирумабом над монокимиотерапией у пациентов с платинорезистентным метастатическим и местнораспространенным уротелиальным раком. Рамуцирумаб представляет собой моноклональное человеческое антитело, селективно блокирующее рецепторы 2-го типа эндотелиального фактора роста сосудов (VEGFR-2). По результатам исследования II фазы в 2016 г. добавление рамуцирумаба к ХТ доцетакселом во 2-й линии лечения мРМП увеличивало почти в 2 раза показатель ВВП (5,4 мес против 2,8 мес в группе монотерапии доцетакселом; ОР 0,389; $p = 0,002$).

В новое исследование III фазы RANGE вошли пациенты ($n = 530$) с метастатическим и местнораспространенным неоперабельным уротелиальным раком, у которых наступило прогрессирование после проведения платиносодержащей ХТ. В основной группе пациенты получали доцетаксел в дозе 75 мг/м² и рамуцирумаб в дозе 10 мг/кг массы тела каждые 3 нед, в контрольной группе – только доцетаксел и плацебо в аналогичной дозе и режиме. Всего было проведено от 6 до 10 курсов лечения. Эффективность терапии оценивали по критериям RECIST v1.1. Неблагопри-

ятные прогностические факторы на момент начала терапии присутствовали у большинства пациентов (висцеральные метастазы – у 69 %, метастазы в печень – у 30 %, статус по шкале ECOG ≥ 1 – у 52 %). Почти у половины (44 %) больных был короткий (<3 мес) период до прогрессирования на фоне ХТ препаратами платины. Предшествующая иммунотерапия ингибиторами check-point выполнялась в 7 % случаев. По результатам исследования объективный ответ подтвержден у 24,5 % пациентов основной группы и у 14,0 % больных контрольной группы. Длительность противоопухолевого ответа была выше в основной группе, чем в контрольной (5,65 и 4,17 мес соответственно). Полная регрессия опухоли чаще встречалась в основной группе, чем в контрольной (4,2 % против 1,4 %). Первичной целью исследования являлась оценка показателя ВВП. Абсолютное преимущество в ВВП достигло 1,31 мес: медиана ВВП при комбинированной терапии составила 4,07 мес (95 % ДИ 2,96–4,47), при монотерапии доцетакселом – 2,76 мес (95 % ДИ 2,60–2,96; ОР 0,757; $p = 0,0118$). Независимая оценка обнаружила еще большее преимущество комбинации препаратов в отношении ВВП (медиана 4,04 мес против 2,46 мес; ОР 0,672; $p = 0,0005$).

Согласно дизайну исследования данные об ОВ будут представлены позже, после достижения запланированного количества событий. Добавление рамуцирумаба снижало на 24 % риск прогрессирования заболевания. Комбинация доцетаксела и рамуцирумаба показала эффективность в большинстве подгрупп пациентов: с факторами неблагоприятного прогноза, метастазами в лимфатические узлы, предшествующей иммунотерапией ингибиторами check-point и др. Побочные эффекты и качество жизни достоверно не ухудшались при добавлении рамуцирумаба к ХТ, и не обнаружено неожиданных токсических явлений. Напротив, анемия III и IV степеней тяжести реже встречалась в основной группе, чем в контрольной (3 % против 11 %). В целом проявления токсичности III–IV степеней тяжести отмечены у 60 % пациентов основной группы и у 62 % больных контрольной группы. После отмены лечения 30-дневная летальность была сопоставима между группами (15 % в основной группе и 16 % в контрольной, при этом связаны с лечением соответственно 3 и 2 % летальных исходов). Наиболее распространенным побочным явлением, приводившим к летальным исходам, был сепсис (2 % в основной группе, не обнаружен в контрольной). RANGE стало первым исследованием, показавшим преимущество ВВП во 2-й линии лечения мРМП у пациентов, получающих комбинацию препаратов. Данные подгруппового анализа демонстрируют ограниченные преимущества комбинации доцетаксела и рамуцирумаба по сравнению с монокимиотерапией

для пациентов с висцеральными метастазами. Отмечена приближенность к реальной практике характеристик пациентов, включенных в исследование (по наличию факторов неблагоприятного прогноза, частоте висцерального метастазирования), однако в анализ не включены ряд категорий пациентов: со статусом по шкале ECOG ≥ 2 , перенесенными тромбозомическими осложнениями в течение предшествующих 6 мес, недавними обострениями сосудисто-сердечных заболеваний и метастазами в головной мозг. При сравнении с иммунотерапией кажется, что комбинация рамуцирумаба и доцетаксела уступает пембролизумабу по показателям 12-месячной ВБП (8,3 % против 16,8 %) и результатам опроса качества жизни (непрямое сравнение данных исследований RANGE и KEYNOTE-45). Пембролизумаб и другие check-point ингибиторы, вероятно, являются предпочтительными препаратами выбора во 2-й линии лечения мРМП.

Новым прогностическим и предикторным маркером для больных РМП в ближайшее время может стать определение уровня мутационной нагрузки до начала лечения. На основании анализа данных исследования II фазы CheckMate-275 M. D. Galsky и соавт. изучили влияние мутационной нагрузки на эффективность иммунотерапии ниволумабом во 2-й линии лечения уротелиального мРМП. Уровень мутационной нагрузки рассчитывали при полноэкзомном секвенировании опухолевой ДНК, полученной из материала в парафиновых блоках (при контроле сравнивали с данными секвенирования ДНК лимфоцитов из периферической крови), и определяли как суммарное количество соматических миссенс-мутаций (высокий уровень мутационной нагрузки соответствовал значению ≥ 167 , промежуточный – 85–166 и низкий – < 85). У 51 % (139 из 270) пациентов была выявлена мутационная нагрузка различной степени: высокий уровень – у 47,

промежуточный и низкий – у 46 больных. Результаты исследования показали статистически значимую связь между уровнем мутационной нагрузки и частотой объективного ответа ($p = 0,002$), ВБП ($p = 0,005$), а также устойчивую связь с показателем ОБ ($p = 0,067$), даже при стратификации по неблагоприятным прогностическим факторам (экспрессии PD-L1, наличию висцеральных метастазов и тяжести анемии). Максимальное влияние высокой мутационной нагрузки на медиану ОБ обнаружено у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1 %.

В другом крупном исследовании S. K. Pal и соавт. продемонстрировали различие мутационной нагрузки в зависимости от молекулярного подтипа уротелиального рака. В исследование были включены 2024 пациента. Медиана мутационной нагрузки составила 7,2 мутации на 1 мегабазу (Mb). По данным исследования, молекулярные перестройки генов *FGFR3*, *ERBB2*, *ERBB3*, *PIK3CA* и *CDKN2A/B* были выявлены у 23, 14, 4, 19 и 37 % больных соответственно, при этом показатель мутационной нагрузки был достоверно выше при наличии мутаций гена *ERBB2* ($p = 1,8 \times 10^{-7}$), *PIK3CA* ($p = 1,7 \times 10^{-7}$) и *ERBB3* ($p = 0,01$). Взаимоисключающими оказались, как правило, молекулярные перестройки генов *ERBB2* и *FGFR3*, и напротив, мутация гена *FGFR3* часто сочеталась с нарушением строения генов *PIK3CA* и *CDKN2A/B*. С учетом вышеописанных данных о влиянии мутационной нагрузки на эффективность иммунотерапии при мРМП анализ молекулярного строения опухоли может быть определяющим для выбора системного лечения. Так, например, для пациентов с мутациями генов *ERBB2*, *ERBB3* или *PIK3CA* и с высоким уровнем мутационной нагрузки потенциально более эффективной может быть назначение иммунотерапии в комбинации с таргетными препаратами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.09.2017. **Принята в печать:** 13.11.2017.

Article received: 14.09.2017. **Accepted for publication:** 13.11.2017.