ZU_2014_Onko_5.qxd 17.12.2014 15:55 Page 21



®

табин

ва 5-ФУ/ЛВ[1, 2]

ьный рак:

арта терапии[4]

ежедневно в течение 2 недель,
препарата разделяют на 2 прие-
2 часов. Комбинированная тера-
1 раз в 3 недели) по 1250 мг/м²
удка и пищевода: в режиме ком-
димо снизить до 800-1000 мг/м²
ерерывом или 625 мг/м² 2 раза в
ъювантной терапии у пациентов
я дозы: пациенты с нарушением
стандартной (1250 мг/м²), кли-
ациенты с нарушением функции
ло тщательное наблюдение. При
ли. **Побочные реакции:** диарея,
токсичность, прогрессирование
, тромбоцитопения, высыпания,
**хранения.** При температуре не
цепту.
*алиплатин.*
формация касательно препара-
ия препарата (утверждена при-
риказом МЗ Украины №810 от
9.08.2011). Перед применением
енения препарата. Информация
ческих работников. Для разме-
цинских учреждений и врачей.

UA.XEL.14.007

# НОВОСТИ ESMO

**26–30 сентября в г. Мадриде (Испания) состоялся конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Представляем вниманию читателей результаты некоторых исследований, озвученных в рамках конгресса**

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

### Капецитабин и цисплатин в сравнении со стандартным сочетанием гемцитабина и цисплатина в терапии местнораспространенного или метастатического рака желчных путей

Комбинация гемцитабина и цисплатина считается стандартом химиотерапии для пациентов с распространенным раком желчных протоков. Результаты исследования II фазы с использованием 5-фторурацила или его производных в сочетании с цисплатином показали некоторые преимущества при лечении данной патологии. В настоящее время остается неясным, демонстрирует ли комбинация капецитабина с цисплатином аналогичные эффекты по сравнению со стандартной терапией с использованием гемцитабина и цисплатина.

Всем пациентам, принимающим участие в исследовании, назначали либо цисплатин (25 мг/м²) с последующим добавлением гемцитабина (1000 мг/м²) в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед, либо капецитабин (1000 мг/м² два раза в день) в 1-14-й дни и цисплатин (60 мг/м² в 1-й день каждые 3 нед). В рамках исследования были проанализированы медицинские характеристики больных, радиологические ответы на лечение и выживаемость.

Из 134 пациентов, которые соответствовали критериям включения, 78 получали цисплатин с капецитабином (исследуемая группа) и 56 – с гемцитабином (группа сравнения). В исследуемую группу были включены 25 участников с раком желчного пузыря (32%) и 53 с холангиокарциномой (68%), в группу сравнения вошли 15 (27%) и 41 (73%) соответственно (p=0,57). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 5,7 мес для исследуемой группы и 4,1 мес для группы сравнения (HR 0,81; 95% ДИ, 0,55-1,21; p=0,31). Общая выживаемость (ОВ) была 11,0 мес для исследуемой группы и 9,8 мес для группы сравнения (HR=0,84, 95% ДИ 0,57-1,23, p=0,36). Две группы показали сопоставимый уровень ответа, который составил соответственно 7 (9%) в исследуемой группе и 5 (9%) в группе сравнения.

**Комбинация капецитабина с цисплатином оказалась столь же эффективной, как и стандартная терапия гемцитабином и цисплатином у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком желчных путей. Таким образом, режим с включением капецитабина может быть предпочтителен из-за его эффективности и удобства применения, сводя необходимость посещения клиники до одного визита за один цикл терапии**.

www. oncologypro.esmo.org

## РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ

### Окончательный анализ общей выживаемости в рандомизированном исследовании III фазы GOG 240, подтверждающий преимущества добавления бевацизумаба к химиотерапии при лечении распространенного рака шейки матки

Данные относительно ОВ, полученные в ходе исследования Гинекологической онкологической группы (GOG) и касающиеся использования химиотерапии с и без добавления бевацизумаба для распространенного рака шейки матки (РШМ), показали, что преимущество, которое обеспечивается добавлением бевацизумаба, является устойчивым и после 50 мес, о чем свидетельствует сохраняющееся разделение кривых выживаемости.

Результаты исследования в рамках конгресса ESMO озвучил доктор Krishnansu Tewari (кафедра акушерства и гинекологии, University of California, Irvine Medical Center, Orange, США).

14 августа 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило бевацизумаб в сочетании с химиотерапией для применения у женщин с рецидивирующим персистирующим или метастатическим РШМ. Основанием послужило достижение первичной конечной точки в группе с применением бевацизумаба, продемонстрировавшее значительное увеличение ОВ по сравнению с группой химиотерапии.

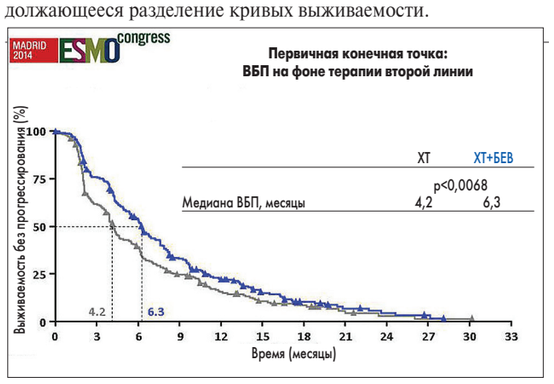
На последнем конгрессе ESMO исследователи сообщили данные окончательного анализа ОВ в исследовании GOG 240 и подробный обновленный анализ токсичности на основе протокола, включающего 346 событий. Результаты исследования, предварительно представленные в рамках пленарного заседания Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2013 г., были из вторичного анализа. Эти сведения также были опубликованы в The New England Journal of Medicine за 20 февраля 2014 г.

GOG 240 является рандомизированным клиническим исследованием III фазы с использованием 2x2 факторного дизайна, позволяющего определить, является ли химиотерапия + бевацизумаб и/или комбинация, не содержащая платины (топотекан + паклитаксел), улучшающей ОВ у женщин с рецидивирующим/персистирующим и метастатическим РШМ.

Первичной конечной точкой исследования были ОВ и токсичность, вторичными конечными точками – ВБП и ответ на лечение.

Средний возраст пациентов составил 49 лет, группы были рандомизированы по клиническим показателям (70-73% рецидивирующий РШМ), предварительной химиолучевой терапии (74-75%) и количеству рецидивов в области таза (53-54%).

Схемы с включением бевацизумаба демонстрировали существенное улучшение ОВ по сравнению с только химиотерапией: 16,8 против 13,3 мес (HR 0,765; p=0,0068). Преимущества, предоставляемые включением бевацизумаба в схему лечения, оказались устойчивыми и после 50 мес, о чем свидетельствует продолжающееся разделение кривых выживаемости.




Желудочно-кишечные (ЖК) перфорации были зарегистрированы у 3,2% пациентов, которым назначали бевацизумаб, все из них отмечались до лучевой терапии. Развитие ЖК и влагалищного свища произошло у 8,2% пациенток, у которых применялся бевацизумаб, против 0,9% больных, получавших только химиотерапию. Развитие венозных тромбоэмболических осложнений 3 класса и выше было зарегистрировано у 10,6% пациентов, которым назначали бевацизумаб, против 5,4% больных, принимавших только химиотерапию.

### Выводы

**Бевацизумаб является первым таргетным препаратом, получившим одобрение регулирующих органов США для лечения распространенного рака шейки матки.**

**Доктор Sandro Pignata, обсуждая полученные результаты, заявил, что сильными сторонами исследования является достижение улучшения ОВ впервые за несколько лет у этой категории пациентов. Регистрация бевацизумаба, моноклонального антитела, для лечения пациентов с РШМ стала демонстрацией того, что таргетная терапия, направленная на ангиогенез, является важным подходом в лечении данного заболевания.**

В исследовании отмечена значительная токсичность, касающаяся развития влагалищных и ЖК свищей и перфораций, тромбоэмболии 3 класса и более, а также кровотечений >3 класса у 4,5% пациентов и смерти у 3,3% участников. В настоящее время нет анализа факторов риска, связанных с токсичностью, необходимо его проведение с учетом распространенности патологии в области таза, предшествующей лучевой терапии, общего состояния больного и т.д. **Одобрение бевацизумаба является значимым шагом вперед в терапии метастатического РШМ, но вопрос управления токсичностью лечения до сих пор остается открытым.**

Abstract LBA26 – Final Overall Survival Analysis of the Phase III Randomized Trial of Chemotherapy with and without Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: A NRG Oncology – Gynecologic Oncology Group Study.

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### Эффективность и безопасность бевацизумаба при поддерживающей терапии HER-2 негативного рака грудной железы (РГЖ). Рандомизированное клиническое исследование III фазы

В рамках сессии ESMO 2014, посвященной раку грудной железы (представленные публикации), были озвучены результаты рандомизированого клинического исследования III фазы IMELDA при HER2-негативном метастатическом раке грудной железы (РГЖ). В исследовании IMELDA добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом привело к статистически и клинически значимому улучшению ВБП и ОВ.

**Исследование IMELDA: эффективность и безопасность поддерживающей терапии бевацизумабом в комбинации или без капецитабина после первой линии терапии бевацизумабом и доцетакселом**

Улучшение результатов химиотерапии первой линии с последующей поддерживающей терапией может влиять на увеличение ОВ. Комбинация бевацизумаба с химиотерапией первой линии значительно улучшает ВБП у пациентов с HER2-негативным местнорецидивирующим/метастатическим РГЖ. Преимущество бевацизумаба наиболее выражено при комбинированном лечении с таксанами. Кумулятивная токсичность не позволяет продолжать терапию таксанами до наступления прогрессирования заболевания.

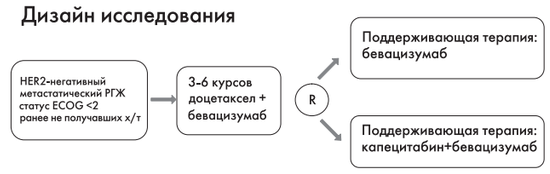
Поддерживающая терапия бевацизумабом до прогрессирования заболевания после 1-й линии химиотерапии, значительно улучшала показатели ВБП и частоты ответа (ЧО).

В открытом рандомизированном исследовании III фазы IMELDA оценивалась целесообразность переключения пациентов, продолжающих лечение ингибиторами VEGF, на менее токсичный режим химиотерапии с другим механизмом действия с целью обеспечения большей эффективности поддерживающей терапии. Предполагалось, что добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом, продолжающейся до прогрессирования заболевания, улучшит ВБП. Результаты исследования были представлены доктором Joseph Gligorov из отделения медицинской онкологии Университетской больницы Тенона (г. Париж, Франция).

В исследование включали пациентов с HER2-негативным метастатическим РГЖ с общим статусом по шкале ECOG <2, ранее не получавших химиотерапию.

После 3-6 курсов лечения бевацизумабом/доцетакселом пациенты без прогрессирования заболевания были рандомизированы в группу монотерапии бевацизумабом или группу комбинированной терапии бевацизумабом/капецитабином; лечение продолжалось до наступления прогрессирования заболевания. Стратификация проводилась по следующим факторам: статус рецепторов эстрогена, наличие висцеральных метастазов, ответ на лечение и концентрация ЛДГ.

Дизайн исследования

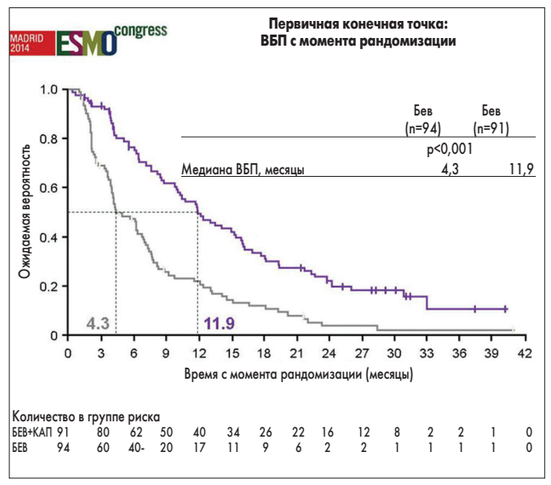



Первичной конечной точкой исследования был показатель ВБП с момента рандомизации до наступления прогрессирования/летального исхода. Вторичная конечная точка включала ЧО, частоту клинических улучшений, время до прогрессирования заболевания, ОВ с момента рандомизации, безопасность и качество жизни. Медиана возраста в группе бевацизумаба составила 54 года, в группе с применением комбинации бевацизумаб/капецитабин – 49 лет. Тройной негативный фенотип РГЖ был выявлен у 22% больных, включенных в группу бевацизумаба, и у 27% пациентов в группе, в которой применяли бевацизумаб/капецитабин. Частота висцеральных метастазов в обеих группах была практически идентична (69% против 68%), однако на момент включения в начальную фазу исследования в группе бевацизумаба чаще отмечались метастазы в ≥3 органах (57% против 47%).

### Результаты исследования IMELDA

Добавление капецитабина к поддерживающей терапии бевацизумабом обеспечивает статистически и клинически значимое улучшение ВБП с момента рандомизации (ОР 0,38; p<0,001; медиана 11,9 против 4,3 мес), а также увеличение медианы ОВ с момента рандомизации (ОР 0,42; p<0,001; медиана 39 против 23,3 мес).

Было отмечено увеличение управляемых нежелательных явлений, одно из основных – ладонно-подошвенный синдром



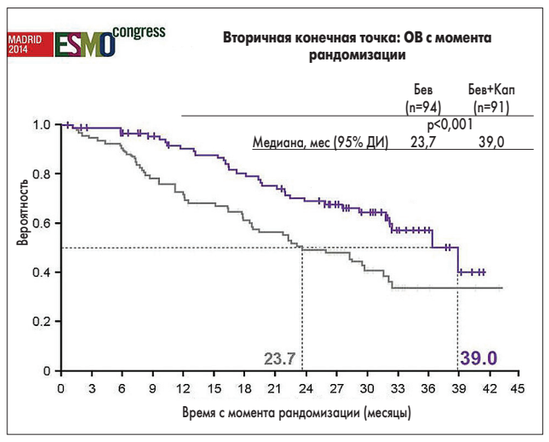

**Продолжение на стр. 22.**

ZU_2014_Onko_5.qxd 17.12.2014 15:55 Page 22



# НОВОСТИ ESMO

Продолжение. Начало на стр. 21.




у 33% пациентов в группе с использованием сочетания бевацизумаб/капецитабин. Гипертензия была отмечена у 9% пациентов в группе комбинированной терапии и у 3% в группе монотерапии бевацизумабом. Частота развития протеинурии была одинаковой (4%) в обеих группах. Гастроэнтерит зарегистрирован у 3 пациентов в группе монотерапии бевацизумабом.

## Выводы исследования IMELDA

Доктор Gligorov сделал вывод, что у пациентов, получивших положительный эффект от терапии первой линии с добавлением бевацизумаба, продолжение поддерживающей терапии бевацизумабом в комбинации с капецитабином улучшает эффективность лечения. Продолжается оценка эффективности, которая предусматривает сбор данных о противоопухолевой терапии, назначенной после исследуемых режимов, а также результаты лечения по данным опроса пациентов.

Доктор Hope Rugo, который участвовал в обсуждении результатов исследования, прокомментировал, что в исследовании IMELDA была предпринята попытка ответить на вопрос: каково влияние поддерживающей терапии бевацизумабом на выживаемость после прогрессирования? Доктор Rugo поставил под вопрос эффективность поддерживающей терапии бевацизумабом после ответа на химиотерапию первой линии. **В исследовании было отмечено: существенное увеличение ВБП и ОВ. Показатель ВБП с момента начала терапии первой линии был в два раза выше в комбинации капецитабин/бевацизумаб (ОР 0,38; p<0,001; медиана 11,9 против 4,3 мес). Также ОВ была значительно выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,42; p<0,001; медиана 39 против 23,3 мес).** Почти в два раза выше был уровень токсичности >3 степени тяжести в группе капецитабин/бевацизумаб (главным образом, ладонно-подошвенный синдром, гипертензия, тромбоэмболии). Развитие ладонно-подошвенного синдрома привело к прекращению терапии капецитабином у 10% пациентов.

**Источники:** Abstract 352O – Efficacy and safety of maintenance bevacizumab (BEV) with or without capecitabine (CAP) after initial first-line BEV plus docetaxel (DOC) for HER2-negative metastatic breast cancer (mBC): IMELDA randomised phase III trial.
J. Gligorov, D. Doval, J. Bines, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2014; Published online on 28 September.

### МЕЛАНОМА КОЖИ

**Кобиметиниб в комбинации с вемурафенибом улучшает выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространенной или метастатической меланомой при наличии BRAF-мутации**

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы coBRIM достигло первичной конечной точки. В нем сравнивали монотерапию вемурафенибом и комбинацию вемурафениба с кобиметинибом у пациентов с неоперабельной местнораспространенной или метастатической меланомой и наличием мутации BRAF V600, ранее не получавших лечения.

Показано, что кобиметиниб в сочетании с вемурафенибом значительно улучшал выживаемость без прогрессирования у пациентов с BRAF V600-мутантными опухолями. Результаты исследования впервые озвучил профессор Г. МакАртур из Peter MacCallum Cancer Centre (г. Мельбурн, Австралия) в рамках последнего конгресса ESMO, состоявшегося в г. Мадриде (Испания) [1]. Одновременно с презентацией на конгрессе результаты исследования были переданы для публикации в New England Journal of Medicine [2].

В основе исследования лежит гипотеза, согласно которой одновременное ингибирование белков BRAF и MEK у больных меланомой может улучшить клинические исходы, предотвращая или задерживая развитие резистентности к ингибитору BRAF. Как известно, наиболее распространенным механизмом приобретенной резистентности к вемурафенибу является реактивация сигнального пути MAPK посредством MEK (ключевого фермента в MAPK-пути).

Совместное ингибирование BRAF и MEK предотвращало развитие приобретенной резистентности в доклинических моделях. Комбинация вемурафениба с кобиметинибом в исследованиях I/II фазы показала улучшение ответа на лечение и увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов с ранее не леченой меланомой. Снижение частоты гиперпролиферативных поражений подтвердило блокирование парадоксальной активации сигнального пути MAPK посредством ингибирования белка RAF.

В рандомизированном исследовании III фазы coBRIM оценивали комбинацию ингибитора BRAF вемурафениба и ингибитора MEK кобиметиниба, представляющего собой пероральный низкомолекулярный высокоселективный аллостерический ингибитор MEK.

## Дизайн исследования

В период с января 2013 по январь 2014 года в исследование были включены 495 пациентов из 135 центров США, Канады, Австралии, Новой Зеландии, России, Турции, Израиля, стран Европы. Больные были рандомизированы в группы (1:1), получавшие сочетание вемурафениб/кобиметиниб либо вемурафениб/плацебо (контрольная группа).

В исследование были включены пациенты с подтвержденной BRAF V600 мутацией и неоперабельной локальнораспространенной или метастатической меланомой на основании следующих критериев отбора: с хорошим общим состоянием по шкале общесоматического статуса (performance status, PS) и сохранной функцией внутренних органов, не получавшие предшествующей терапии, на поздних стадиях заболевания. Наличие мутации BRAF V600 у всех участников исследования было подтверждено с использованием теста Cobas 4800 (Roche Molecular Systems). Висцеральные метастазы присутствовали у 59% пациентов в группе комбинированной терапии и у 62% лиц в контрольной группе. Включение в исследование больных, ранее получавших лечение по поводу метастазов в головном мозге, было признано правомочным, если ему предшествовал как минимум 3-недельный период стабилизации заболевания. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В рамках 28-дневного цикла лечения вемурафениб назначали по 960 мг два раза в сутки с 1-го по 28-й день, кобиметиниб или плацебо по 60 мг в сутки с 1-го по 21-й день. Терапия была предусмотрена до прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности или отзыва согласия больного. Пациенты были стратифицированы в подгруппы в зависимости от географического региона и стадии заболевания (M1c по сравнению с другими).

## Конечные точки

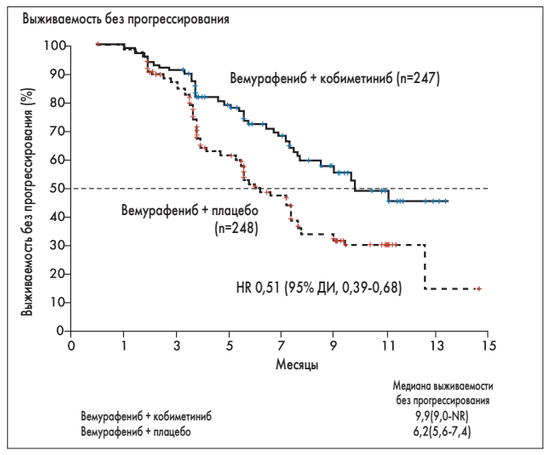
Первичной конечной точкой была ВБП по оценке исследователей. Вторичные конечные точки включали ОВ, частоту объективных ответов, продолжительность ответа, ВБП по оценке независимого радиологического комитета (IRC), безопасность лечения, фармакокинетика, качество жизни согласно опросникам QLQ-C30 и EQ-5.

Статистические допущения составили 95% для обнаружения улучшения медианы ВБП от 6 до 11 мес (ОР – 0,55) и 80% для обнаружения улучшения медианы ОВ от 15 до 20 мес (ОР 0,75).

В данном исследовании характеристики пациентов были хорошо сбалансированы, за исключением больных с общесоматическим статусом PS 1, количество которых было немного выше в группе, получавшей вемурафениб в сочетании с плацебо. Медиана диспансерного наблюдения пациентов на момент отчетности составила 7,3 мес (диапазон 0,5-16,5).

## Результаты

По данным исследователей, медиана ВБП достоверно увеличивалась в исследуемой группе и составила 9,9 мес по сравнению с 6,2 мес в группе сравнения (ОР 0,51; p<0,0001). Преимущества были продемонстрированы во всех изучаемых подгруппах. ВБП оценивалась на основе ключевых демографических показателей и характеристик опухоли в соответствии с ВБП в популяции по назначенному лечению. Следует отметить, что по результатам независимой проверки медиана ВБП была сравнима с таковой по оценкам исследователей (11,3 против 6,0 мес, ОР 0,60; p=0,0003).




Уровень полного и частичного ответов достигал 68% в группе пациентов, у которых назначалась комбинация препаратов, и 45% в группе, получавшей вемурафениб (p<0,0001). Полный ответ на лечение был зафиксирован у 10% больных, у которых применялась комбинация препаратов и у 4% пациентов в группе вемурафениба. В контрольной группе медиана продолжительности ответа составила 7,3 мес, в группе комбинированной терапии – не была достигнута.

Уровень ОВ в течение 9 мес в группе, получавшей комбинацию препаратов, составил 81,1% (95% ДИ), в группе вемурафениба – 72,5% (95% ДИ; ОР 0,65; p=0,046). Оценка ОВ была выполнена на момент окончательного анализа ВБП. Абсолютное количество смертельных исходов составило 34 в группе комбинированного лечения и 51 в контрольной группе, медиана ОВ в изучаемой группе на момент оценки не была достигнута.

## Безопасность

По сравнению с монотерапией вемурафенибом комбинация вемурафениба с кобиметинибом была связана с более высокой частотой нежелательных явлений ≥3 степени (65 против 59%). Однако нет никакой разницы между группами в частоте нежелательных явлений, приведших к отмене исследуемых препаратов.

Некоторые токсические явления в группе комбинированного лечения отличались меньшей частотой, чем в контрольной группе: исследователи обнаружили снижение количества случаев развития вторичных кожных новообразований, включая кератоакантомы, а также частоты алопеции, артралгий.

Сообщается, что частота развития серозной ретинопатии 1 и 2 степени (включая хориоретинопатию и отслойку сетчатки) была выше в группе, получавшей комбинацию препаратов, однако не отмечалось ни одного случая окклюзии вен сетчатки. В группе комбинированной терапии также несколько чаще наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка.

## Выводы

Исследование coBRIM дает достоверные доказательства того, что сочетанное ингибирование BRAF и MEK приводит к улучшению клинических исходов у больных меланомой. Сочетание вемурафениба с кобиметинибом по сравнению с монотерапией вемурафенибом позволяет достичь суммарного снижения риска прогрессирования заболевания на 49%. Промежуточные показатели ОВ демонстрируют уменьшение риска смерти на 35%. В настоящее время данное исследование продолжается для оценки окончательных показателей ОВ.

Подтвержденный объективный ответ на лечение в группе сочетанной терапии составил 68%, частота полного ответа – 10%, частичный ответ – 58%. Стабилизация заболевания наблюдалась у 20% больных, что согласуется с данными других исследований, в которых использовалась двойная блокада сигнального пути MAPK.

Исследование coBRIM подтверждает эффективность сочетанного применения ингибитора BRAF и ингибитора MEK в замедлении прогрессирования меланомы. Комбинированная терапия приводит к снижению токсичности, связанной с парадоксальной активацией сигнального пути MAPK в клетках с диким типом BRAF. Проявления токсичности лечения при использовании комбинации вемурафениба с кобиметинибом подобны таковым при монотерапии вемурафенибом.

**Таким образом, добавление кобиметиниба к вемурафенибу у пациентов с BRAF V600-мутантными метастатическими меланомами связано со значительным улучшением выживаемости без прогрессирования и сопряжено с некоторым увеличением токсичности.**

## Литература

1. ESMO 2014. Abstract LBA5_PR – Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled Study of Vemurafenib Versus Vemurafenib + Cobimetinib in Previously Untreated BRAFV600 Mutation-Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma (NCT01689519).
2. Larkin J., Ascierto P.A., Dreno B. et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. NEJM 2014; published online September 29.

*Перевод с англ. и адаптация* ***Катерины Котенко***

Зел
пер
мел

Зелбор
месяца
получа

Зелбор
зареги

1. Инструкция для медицинского пр
2. Silvy da Rocha Dias et al The Europ
Use/European Journal of Cancer (201

**Действующее вещество**
**Лекарственная форма:** Т
Механизм действия: Вему
отсутствии факторов рост
**Показания:** Монотерапия
**Противопоказания:** Пов
**Способ применения и д**
Стандартная дозировка
Перед применением прег
Рекомендованная доза ве
через 12 часов. Обе дозы
разламывать.
**Продолжительность леч**
**Пропущенная доза:** Про
препарата одновременно
Рвота: При возникновени
**Коррекция дозы:** Не сле
**Побочные реакции:** Арт
новая первичная меланом
**Срок годности:** 2 года.
**Условия хранения:** Хран

Информация приведена в
254 от 29.03.2013). Перед
Информация для профес
медицинскую тематику, с

Roche
ООО «
Киев, (