

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-92-96>

Для цитирования: Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные проблемы лечения рака носоглотки». Опухоли головы и шеи 2024;14(3):92–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-92-96>

For citation: Resolution based on the results of Council meetings on the topic “Current problems in the treatment of nasopharyngeal cancer”. Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2024;14(3):92–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-92-96>

Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные проблемы лечения рака носоглотки»

Resolution based on the results of Council meetings on the topic “Current problems in the treatment of nasopharyngeal cancer”

12 июля 2024 г. состоялся экспертный совет, на котором ведущие онкологи страны обсуждали вопросы по улучшению подходов к лечению злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи, в частности назофарингеальной карциномы.

В настоящее время в арсенале врачей-онкологов находится большое количество современных препаратов для лечения ЗНО, которые позволяют использовать персонализированные подходы к терапии в интересах каждого пациента. Однако остается ряд злокачественных опухолей, при которых выбор лечения остается ограниченным. В частности, при раке носоглотки (РН) эффективные варианты терапии большинства пациентов могут быть ограничены 1–2 линиями. В связи с этим внедрение в клиническую практику новых режимов лекарственного лечения, обладающих большей эффективностью по сравнению с существующими стандартными схемами, является крайне востребованным.

На экспертном совете рассмотрены вопросы современного подхода к лечению злокачественной назофарингеальной карциномы различных стадий, определены необходимые шаги для улучшения качества диагностики и маршрутизации пациентов. Также эксперты приняли решение внести предложение о включении препарата камрелизумаб в клинические рекомендации по лечению РН после завершения его регистрации на территории РФ.

Целью экспертного совета явилось повышение доступности инновационных методов лечения для пациентов с местно-распространенным/метастатическим РН.

Вопросы, которые обсуждались на экспертном совете

1. Возможная оптимальная схема лечения РН с использованием современных препаратов, в том числе иммуноонкологических агентов.

2. Оценка лечебной эффективности, безопасности и преимуществ камрелизумаба по сравнению с другими препаратами и стандартными режимами терапии, определение профиля пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от лечения с применением этого лекарственного средства.
3. Перспективы включения камрелизумаба в клинические рекомендации.

Эпидемиология рака носоглотки

В России доля РН в общей структуре онкологической заболеваемости составляет примерно 0,1–0,2 % (специально для экспертного совета З.А. Раджабовой была подготовлена справка по встречаемости РН на территории РФ) [1–3]. Встречаемость данной патологии у мужчин составляет 0,55 случая на 100 тыс. населения (в европейском стандарте — 0,9 случая), у женщин — 0,29 случая (в европейском стандарте — 0,26 случая) [1]. РН чаще развивается у мужчин (соотношение мужчин и женщин 4:1) в 2 возрастных группах 15–25 и 40–60 лет. Больше всего случаев данной патологии зарегистрировано в странах Юго-Восточной Азии. В эндемичных регионах частота встречаемости РН существенно превышает общемировые показатели, находясь в интервале от 18 до 40 случаев на 100 тыс. населения в провинции Гаундонг (Китай), а в европейских странах она не превышает 4 случая на 100 тыс. населения [2–4].

Результаты эпидемиологических исследований продемонстрировали этиологическую взаимосвязь заболевания и вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ). В крови 90 % больных РН в эндемичных регионах наблюдается высокий уровень антител иммуноглобулина А к ассоциированным с ВЭБ антигенам, в то время как у здоровых людей повышение титра отмечается не более чем в 13 % случаев [5, 6]. Специфичность данной реакции используется для ранней

и дифференциальной диагностики РН, а также для оценки эффективности лечения и обнаружения рецидивов. Частота выявления раннего бессимптомного РН у пациентов с повышенным титром антител к ВЭБ-антигену невысока и составляет 1,5–5 % [1].

Назофарингеальная карцинома — относительно редкое ЗНО. Современные подходы к ее терапии базируются на комбинации химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии. В современных клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), Ассоциации онкологов России (АОР) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в качестве главной опции лечения распространенных форм этой опухоли предлагаются химиотерапевтические комбинации, основывающиеся на цисплатинсодержащих режимах, а иммунотерапевтические препараты предлагаются во 2-й линии лечения при наличии экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). При этом все клинические рекомендации сходятся на необходимости применения лучевой терапии с целью улучшения локорегионарного контроля [6–8].

Одной из целей экспертного совета было обсуждение результатов исследования CAPTAIN 1st, посвященного анализу применения препарата камрелизумаб в комбинации с гемцитабином и цисплатином в ка-

честве 1-й линии лечения пациентов с метастатическим или рецидивным назофарингеальным раком.

О препарате камрелизумаб

В настоящее время разработан и изучен в серии клинических исследований иммуноонкологический препарат камрелизумаб — гуманизированное моноклональное антитело к PD-1, синтезированное в КНР. Препарат испытан при различных ЗНО и продемонстрировал хорошие результаты при назофарингеальной карциноме, которые были подтверждены в рутинной практике китайскими специалистами-онкологами. Камрелизумаб изучался в многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы при многих нозологиях, в том числе при назофарингеальной карциноме, раке пищевода, печени, легкого, молочной железы и др.

В исследование CAPTAIN 1st (камрелизумаб в комбинации с гемцитабином и цисплатином против плацебо с аналогичной схемой ХТ) 134 пациента с РН включены в группу камрелизумаба и 129 — в группу сравнения. Медиана возраста составила 52 и 49 лет соответственно. Большинство пациентов в обеих группах составили мужчины (84 и 81 % соответственно), при этом 70 % опухолей были связаны с контаминацией ВЭБ (определялось количество копий ДНК к ВЭБ). Преобладал неороговевающий дифференцированный тип новообразований (82 % случаев в обеих группах). Почти 50 % пациентов

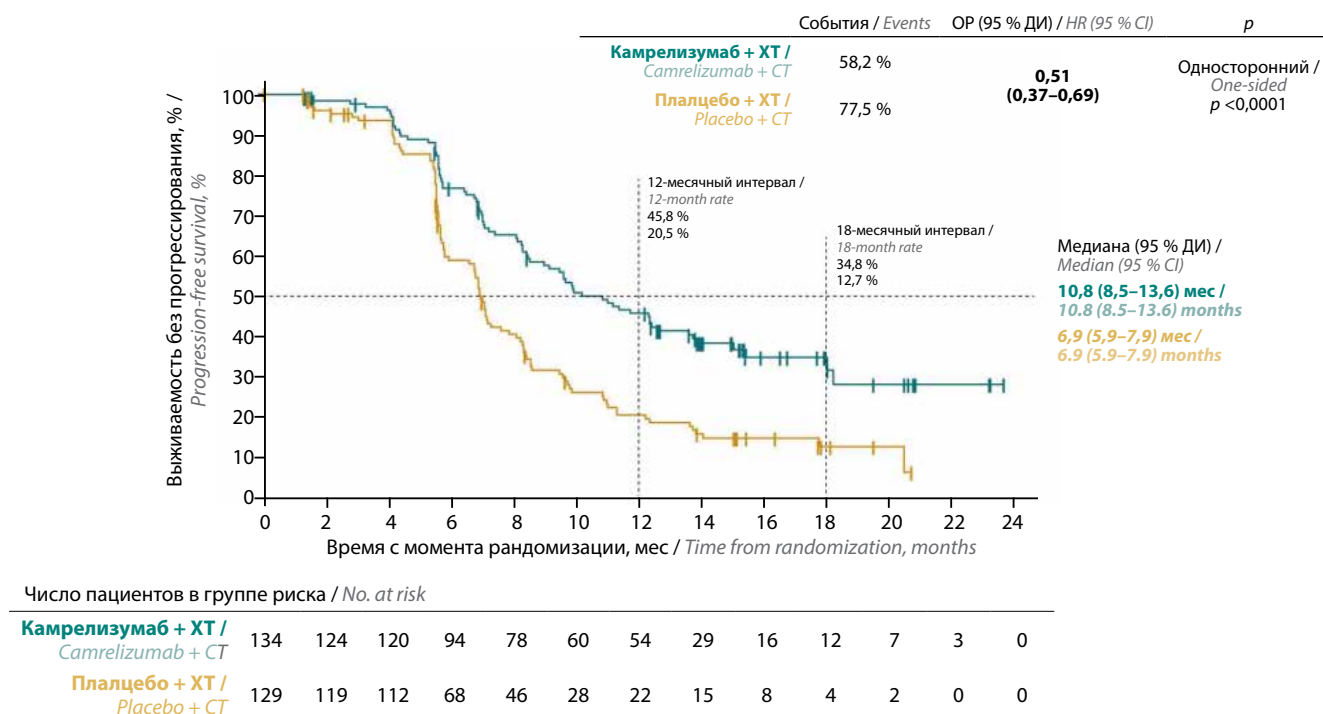


Рис. 1. Первичная конечная точка — выживаемость без прогрессирования. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ХТ — химиотерапия. Адаптировано из [4, 8]

Fig. 1. Primary endpoint: progression-free survival. HR — hazard ratio; CI — confidence interval; CT — chemotherapy. Adapted from [4, 8]

имели метастатическое поражение легких на момент включения в исследование (49 и 47 % случаев соответственно), метастазы в печени отмечены у 52 и 51 % участников исследования соответственно. Три и более зоны метастазирования диагностированы у 25 % пациентов группы камрелизумаба и 30 % пациентов группы плацебо. При этом около 65 % включенных в исследование больных обеих групп имели распространенное заболевание и отдаленные метастазы [4].

Добавление камрелизумаба к схеме лечения позволило достоверно увеличить показатели общей выживаемости (ОВ) (медиана не достигнута vs 22,6 мес на момент публикации резолюции) и выживаемости без прогрессирования (10,8 мес vs 6,9 мес) (рис. 1). При этом назначение камрелизумаба привело к снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 49 % по сравнению с группой плацебо. Частота объективных ответов в группе камрелизумаба достигла 87,3 %, в группе сравнения — 80,6 %; медиана длительности ответа составила 12 и 7 мес соответственно [4].

Также камрелизумаб продемонстрировал управляемый профиль токсичности с приемлемым уровнем нежелательных явлений (НЯ) (84 % всех зарегистрированных НЯ vs 65 % в группе плацебо, 20 % НЯ III–IV степени в группе камрелизумаба) [4].

Добавление камрелизумаба не увеличило частоту развития НЯ, связанных с ХТ (гемцитабин и цисплатин),

таких как тошнота, рвота и анемия. Профиль НЯ, связанных с иммунитетом, также соответствовал тому, о котором сообщалось при монотерапии этим препаратом. Был выявлен препаратспецифичный побочный эффект — реактивная пролиферация эндотелия капилляров, частота возникновения которой в настоящем исследовании составила 58 %. В исследованиях, посвященных монотерапии камрелизумабом, она была наиболее распространенным НЯ и встречалась в 67–77 % случаев. Отмечена выраженная связь реактивной пролиферации эндотелия капилляров с эффективностью лечения по таким показателям, как частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования и ОВ, т. е. ее можно рассматривать как предиктор эффективности терапии.

На экспертном совете также рассматривались результаты применения камрелизумаба в комбинации с апатинибом в открытом однорукавном исследовании II фазы у пациентов с рецидивным и метастатическим РН [9]. Частота объективного ответа при применении данной комбинации у больных с местным рецидивом составила 80 %, у больных с отдаленными метастазами — 54,5 %.

Таким образом, комбинация камрелизумаба с ХТ показывает более высокий уровень частоты объективного ответа и лучшие показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартной ХТ, хотя имеющиеся данные по ОВ неточны и требуют проведения дальнейших исследований.

Рекомендации по итогам экспертного совета

Современные подходы к лечению распространенной назофарингеальной карциномы основываются на мультидисциплинарном подходе с применением химиотерапевтических агентов в комбинации с лучевой терапией, однако ряд проблем остается нерешенным. Современная терапия, хотя и обладает высокой непосредственной эффективностью, не позволяет достичь долгосрочных удовлетворительных результатов. Длительность эффекта, достигнутого в 1-й линии терапии, ограничена.

Согласно результатам клинических исследований добавление иммунотерапевтического препарата камрелизумаб к полихимиотерапии цисплатином и гемцитабином в 1-й линии у больных с метастатическим или рецидивным РН позволяет значительно увеличить медиану выживаемости без прогрессирования, частоту объективного ответа и достичь более высоких показателей контроля над заболеванием по сравнению с ХТ.

Камрелизумаб — современный представитель класса иммуноонкологических агентов, обладающий высокими эффективностью и безопасностью, что подтверждено данными различных клинических исследований. По мнению экспертов, результаты исследования CAPTAIN 1st являются убедительными.

Для расширения возможностей терапии пациентов с распространенной/метастатической назофарингеальной карциномой члены экспертного совета пришли к единогласному мнению о необходимости внесения предложения о включении камрелизумаба в обновленные клинические рекомендации после завершения его регистрации.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Председатели:

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону)

Участники:

Гузь Александр Олегович, врач-онколог, заведующий онкологическим отделением опухолей головы и шеи ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск)

Кутукова Светлана Игоревна, д.м.н., доцент, профессор, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург)

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., врач-онколог, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (Москва)

Панкратов Александр Евгеньевич, ведущий эксперт по радиотерапии, врач-радиотерапевт, онколог «ПЭТ-Технолоджи» в Балашихе; ассистент кафедры онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

Поляков Андрей Павлович, д.м.н., профессор, заведующий отделением микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Раджабова Замира Ахмедовна, д.м.н., доцент, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург)

Романов Илья Станиславович, д.м.н., старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Рудык Андрей Николаевич, к.м.н., доцент, врач-онколог онкологического отделения № 5 (опухолей головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала» (Казань)

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/03.php>
Chuprik-Malinovskaya T.P. Nasopharyngeal cancer. Available at: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/03.php> (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
3. Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022. Nasopharynx. The Global Cancer Observatory (GCO). Available at: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=4
4. Yang Y., Qu S., Li J. et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN 1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1162–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8
5. Рак носоглотки. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/535>.
Nasopharyngeal cancer. Clinical recommendations. 2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/535> (In Russ.).
6. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Денгына Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли* 2020;10(3s2):93–108. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2020;10(3s2):93–108. (In Russ.). DOI: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-06
7. Рак носоглотки. Проект клинических рекомендаций. Ассоциация онкологов России, 2024. Доступно по: <https://oncology->

association.ru/clinical-guidelines-update

Nasopharyngeal cancer. Draft clinical guidelines. Association of Oncologists of Russia, 2024. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines-update> (In Russ.).

8. Zhang L. Camrelizumab versus placebo combined with gemcitabine and cisplatin for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. Abstract 6000,

ASCO 2021. Available at :<https://www.accc-cancer.org/docs/ossn-network/sc/meetings/scos-asco-direct-speaker-presentations/kaczmar-final-asco.pdf>

9. Ding X., Zhang W.-J., You R. et al. ,Camrelizumab plus apatinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: an open-label, single-arm, phase II study. J Clin Oncol 2023;41:2571–82. DOI:/10.1200/JCO.22.01450