



Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы

В.В. Бредер^{✉1}, Е.В. Ледин², В.А. Чубенко³, Р.В. Орлова⁴, В.В. Петкау⁵, И.А. Покатаев⁶

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

²Клиническая больница №2 АО «Группа компаний "Медси"», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Рак желчевыводящей системы (РЖС) – группа редких и агрессивных видов злокачественных новообразований, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы) и желчного пузыря. Прогноз этого заболевания неблагоприятный: менее 5% всех пациентов с РЖС остаются живы через 5 лет после постановки диагноза. Радикальное хирургическое вмешательство остается единственным основным методом лечения РЖС на ранней стадии, а противоопухолевая химиотерапия лишь незначительно увеличивает продолжительность жизни пациентов с неоперабельным или метастатическим РЖС. С появлением таргетных препаратов, в частности моноклональных антител – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, стала активно изучаться возможность их комбинации с существующими вариантами химиотерапии. Результаты исследования III фазы TOPAZ-1 показали, что добавление дурвалумаба значительно увеличивает эффективность стандартной терапии 1-й линии в отношении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, частоты объективного ответа и продолжительности ответа на лечение. Комбинированная терапия обладала благоприятным профилем переносимости и не увеличивала частоту прекращения лечения из-за нежелательных явлений по сравнению с химиотерапией в отдельности. В настоящее время комбинация дурвалумаба и химиотерапии (гемцитабин/цисплатин) одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для терапии местно-распространенного или метастатического РЖС. В июле 2022 г. на основании данных, полученных в исследовании TOPAZ-1, дурвалумаб в комбинации с химиотерапией (гемцитабин + цисплатин) был включен в клинические практические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) в качестве предпочтительной схемы (категория 1) 1-й линии терапии местно-распространенного или метастатического РЖС, что позволяет считать его новым стандартом терапии РЖС. Кроме того, комбинация дурвалумаба с гемцитабином и цисплатином недавно была одобрена в РФ и добавлена в практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей печени и желчевыводящей системы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в качестве альтернативы стандартной терапии 1-й линии РЖС.

Ключевые слова: рак желчевыводящей системы, холангиокарцинома, рак желчного пузыря, дурвалумаб, иммунотерапия, TOPAZ-1

Для цитирования: Бредер В.В., Ледин Е.В., Чубенко В.А., Орлова Р.В., Петкау В.В., Покатаев И.А. Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы. Современная Онкология. 2022;24(4):407–412. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202006

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бредер Валерий Владимирович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. химиотерапевтического отделения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbreder@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

Ледин Евгений Витальевич – канд. мед. наук, рук. центра химиотерапии, зав. отд-нием химиотерапии, врач-химиотерапевт, онколог Клинической больницы №2 АО «Группа компаний "Медси"». E-mail: ledin@inbox.ru

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, зав. онкологическим химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о). E-mail: Vchubenko@me.com. ORCID: 0000-0001-6644-6687

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., гл. специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

Петкау Владислав Владимирович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по лекарственной терапии ГАУЗ СО СОУД. E-mail: vpetkau@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0342-4007

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ГКОБ №1». E-mail: ipokataev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9864-3837

[✉]**Valeriy V. Breder** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbreder@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

Evgenii V. Ledin – Cand. Sci. (Med.), Clinical Hospital №2 "Medsi Group of Companies". E-mail: ledin@inbox.ru

Viacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological). E-mail: Vchubenko@me.com. ORCID: 0000-0001-6644-6687

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Dispensary. E-mail: orlova_rashida@mail.ru

Vladislav V. Petkau – Cand. Sci. (Med.), Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary. E-mail: vpetkau@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0342-4007

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), City Clinical Oncological Hospital №1. E-mail: ipokataev@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9864-3837

Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer: A review

Valeriy V. Breder¹, Evgenii V. Ledin², Viacheslav A. Chubenko³, Rashida V. Orlova⁴, Vladislav V. Petkau⁵, Ilya A. Pokataev⁶

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Clinical Hospital №2 "Medsi Group of Companies", Moscow, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (oncological), Saint Petersburg, Russia;

⁴City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

⁵Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia;

⁶City Clinical Oncological Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Biliary tract cancer (BTC) is a group of rare and aggressive types of malignancies that arise from the epithelium of the intra- and extrahepatic bile ducts (cholangiocarcinoma) and gallbladder. The prognosis of unresectable BTC is poor, and less than 5% of patients are alive at 5 years after diagnosis. Radical surgical resection remains the only potentially curative treatment for early stage BTC, and antitumor chemotherapy extends survival rates in patients with unresectable or metastatic BTC. With the emerging of monoclonal antibodies targeting immune checkpoints, the possibility of such therapy in first- and subsequent-line treatment of advanced BTC has been actively studied. The positive high-level results from the TOPAZ-1 Phase III trial showed durvalumab, in combination with standard-of-care chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin), statistically improved overall survival versus chemotherapy alone and showed improvements versus chemotherapy alone in prespecified secondary endpoints including progression-free survival and objective response rate. Durvalumab plus chemotherapy was well tolerated, had a similar safety profile versus the comparator arm and did not increase the discontinuation rate due to adverse events compared to chemotherapy alone. The U.S. Food and Drug Administration approved the combination of durvalumab and chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as the first immunotherapy regimen for patients with locally advanced or metastatic BTC. In July 2022, durvalumab plus chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) was added to the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) as a preferred regimen category 1 in first-line therapy for Unresectable or metastatic BTC based on the data from TOPAZ-1. In addition, the durvalumab plus gemcitabine and cisplatin was recently added to the practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) for the treatment of hepatobiliary cancers as an alternative to standard first-line treatment of BTC.

Keywords: biliary tract cancer, cholangiocarcinoma, gallbladder cancer, durvalumab, immunotherapy, TOPAZ-1

For citation: Breder VV, Ledin EV, Chubenko VA, Orlova RV, Petkau VV, Pokataev IA. Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):407–412. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202006

Введение

Рак желчевыводящей системы (РЖС) – это группа редких злокачественных опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы) и желчного пузыря [1]. Холангиокарцинома поражает преимущественно внепеченочные желчные протоки: 50% случаев возникает в области ворот печени (опухоль Клацкина), около 40% – в дистальных сегментах протоков, в 10% случаев поражаются внутрипеченочные протоки [2]. В 80–97% случаев рак желчного пузыря представляет собой аденокарциному, остальные 3–20% случаев приходится на плоскоклеточный, аденосквамозный или папиллярный рак [3].

Внутрипеченочная холангиокарцинома является вторым по распространенности типом первичного рака печени после гепатоцеллюлярной карциномы, составляя 10–15% всех первичных опухолей печени и 3% всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [4–6]. Заболеваемость РЖС различается в разных географических регионах. РЖС считается редкой группой опухолей в странах Европы и США, где заболеваемость составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения, но является серьезной проблемой здравоохранения в таких странах, как Китай, Япония, Республика Корея и Таиланд, в них заболеваемость выше – от 5,7 до 85 случаев на 100 тыс. населения [1, 7–9]. В Российской Федерации, по данным статистических отчетов, в 2020 г. зарегистрировано 8957 пациентов с раком печени и внутрипеченочных желчных протоков. По грубым подсчетам рак внутрипеченочных желчных протоков составляет около 10–15% этого числа, то есть в 2020 г. в РФ выявлено около 895–1343 больных раком внутрипеченочных желчных протоков. Внепеченочные холангиокарциномы и рак желчного пузыря зарегистрированы у 3539 пациентов. Наиболее высокие стандартизированные показатели заболеваемости (на 100 тыс. человек) новообра-

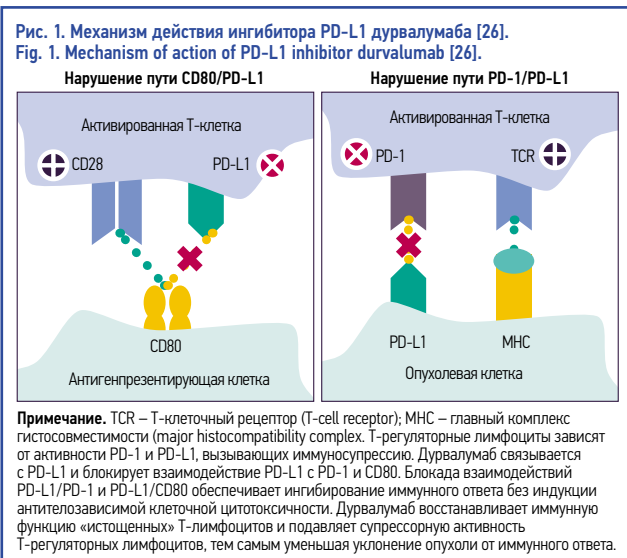
зованиями печени и внутрипеченочных желчных протоков в 2020 г. зарегистрированы в Республике Тыва (12,19), Республике Саха (10,50), Чукотском автономном округе (6,84) и Хабаровском крае (6,69); новообразованиями желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – в Магаданской области (4,21), Республике Тыва (2,93), Ненецком автономном округе (2,83) и в Омской области (2,42) [10]. В Свердловской области отмечается рост заболеваемости холангиокарциномой внутри- и внепеченочных желчных протоков, в основном за счет пациентов старше 60 лет. На III–IV стадии заболевания приходится около 85% случаев. Пятилетняя выживаемость не превышает 1% [11].

Большинство случаев холангиокарцином – спорадические, но существует ряд установленных факторов риска, включающих хроническую паразитарную инфекцию, вызываемую печеночным сосальщиком, первичный склерозирующий холангит, гепатолитиаз, кисты холедоха и хронические заболевания печени, такие как цирроз и вирусные гепатиты [12, 13]. Рак желчного пузыря, с другой стороны, наиболее распространен в странах Южной Америки и тесно связан с желчнокаменной болезнью [1].

РЖС на ранней стадии часто протекает бессимптомно, и поэтому большинство новых случаев РЖС выявляют на поздней стадии, когда терапевтические возможности ограничены, а прогноз оказывается неблагоприятным [4, 14].

Возможности лекарственной терапии РЖС

Местно-распространенный или метастатический РЖС, включая холангиокарциному, считался заболеванием, в отношении которого терапевтические возможности очень ограничены. В 2000-е годы не существовало стандартного подхода к терапии холангиокарциномы. Пациентам назначали гемцитабин в виде монотерапии, но он был малоэффек-



тивен и не оказывал значимого влияния на общую выживаемость (ОВ) пациентов [15]. Затем наиболее перспективными с точки зрения переносимости и эффективности лечения РЖС казались различные сочетания гемцитабина, фторпиримидинов и производных платины. В задачу II фазы рандомизированного исследования ABC-01 входило уточнение эффекта от добавления цисплатина к гемцитабину; первые результаты подтвердили, что частота контроля заболевания (ЧКЗ) достигается чаще при использовании комбинированной терапии (58,0% для монотерапии гемцитабином и 75,0% в группе гемцитабин + цисплатин) [16]. На основании полученных результатов исследование было расширено до III фазы (ABC-02). В этом исследовании больные (n=410) местно-распространенным или метастатическим РЖС были рандомизированы (1:1) либо в группу монотерапии гемцитабином, либо в группу терапии комбинацией гемцитабин + цисплатин. Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Медиана ОВ в группе гемцитабин + цисплатин составила 11,7 мес против 8,1 мес в группе монотерапии гемцитабином (отношение рисков – ОР 0,64; 95% доверительный интервал – ДИ 0,52–0,80; $p < 0,001$). Кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) также была статистически значимо выше в группе гемцитабин + цисплатин (8,0 мес против 5,0 мес в группе монотерапии гемцитабином; $p < 0,001$), как и ЧКЗ (81,4% в группе гемцитабин + цисплатин и 71,8% для монотерапии гемцитабином; $p = 0,049$). Нежелательные явления (НЯ) были сходными в 2 группах, за исключением более выраженной нейтропении в группе гемцитабин + цисплатин; количество инфекций, связанных с нейтропенией, было одинаковым в 2 группах [17]. После этого исследования режим химиотерапии 1-й линии комбинацией гемцитабин + цисплатин являлся стандартом лечения РЖС более 10 лет.

Иммунотерапия кардинально изменила возможности терапии злокачественных опухолей, в некоторых случаях приводя к наступлению полной и продолжительной ремиссии даже при распространенных заболеваниях и изначально плохом прогнозе [18, 19]. Более того, добавление иммунотерапии к существующим схемам стандартной химиотерапии существенно повышает эффективность проводимого лечения [20]. Благодаря чему, например, комбинация дурвалумаба с химиотерапией (этопозид с карбоплатином или цисплатином) стала предпочтительным режимом системной терапии 1-й линии мелкоклеточного рака легких [21–24].

Дурвалумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело – иммуноглобулин (Ig) класса

**Таблица 1. Исходные характеристики и демографические показатели пациентов (выборка полного анализа) [29]
Table 1. Baseline characteristics and patient demographics (full analysis set) [29]**

| Показатель, n (%) | Дурвалумаб + гемцитабин/цисплатин (n=341) | Плацебо + гемцитабин/цисплатин (n=344) |
|---|---|--|
| Медиана возраста (диапазон) | 64 (20–84) | 64 (31–85) |
| Пол | | |
| Женский | 172 (50,4) | 168 (48,8) |
| Раса | | |
| Монголоидная | 185 (54,3) | 201 (58,4) |
| Европеоидная | 131 (38,4) | 124 (36,0) |
| Негроидная или афроамериканцы | 8 (2,3) | 6 (1,7) |
| Американские индейцы или коренные жители Аляски | 0 | 1 (0,3) |
| Другие | 17 (5,0) | 12 (3,5) |
| Регион | | |
| Азия | 178 (52,2) | 196 (57,0) |
| Остальные страны мира | 163 (47,8) | 148 (43,0) |
| Функциональный статус по шкале ECOG | | |
| 0 | 173 (50,7) | 163 (47,4) |
| Тип первичной опухоли | | |
| Внутрипеченочная холангиокарцинома | 190 (55,7) | 193 (56,1) |
| Внепеченочная холангиокарцинома | 66 (19,4) | 65 (18,9) |
| Рак желчного пузыря | 85 (24,9) | 86 (25,0) |
| Статус заболевания | | |
| Первичный неоперабельный рак | 274 (80,4) | 279 (81,1) |
| Рецидив | 67 (19,6) | 64 (18,6) |
| Классификация заболевания | | |
| Местно-распространенный рак | 38 (11,1) | 57 (16,6) |
| Метастатический рак | 303 (88,9) | 286 (83,1) |
| Уровень экспрессии PD-L1 | | |
| TAP ≥ 1% | 197 (57,8) | 205 (59,6) |
| TAP < 1% | 103 (30,2) | 103 (29,9) |
| Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group); TAP – площадь опухоли с наличием экспрессии PD-L1 (tumor area positivity). | | |

G1k, направленное против лиганда 1 рецептора программируемой клеточной смерти (programmed cell death ligand 1 – PD-L1). Дурвалумаб специфически связывает PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецептором 1 программируемой клеточной смерти (programmed cell death receptor 1, PD-1) и с гликопротеином кластера дифференцировки 80 (cluster of differentiation 80, CD80). Селективное подавление взаимодействий PD-L1/PD-1 и PD-L1/CD80 дурвалумабом усиливает противоопухолевый иммунный ответ и стимулирует активацию Т-лимфоцитов (рис. 1) [25, 26].

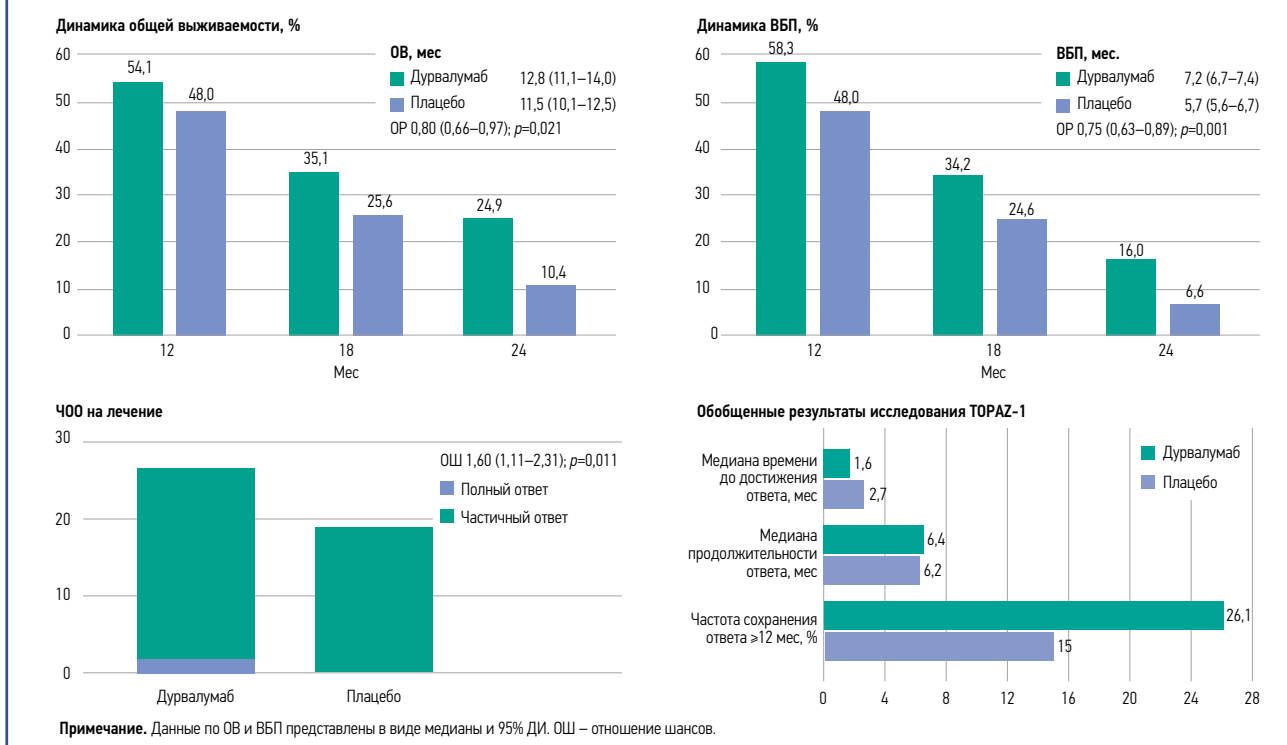
В РФ дурвалумаб одобрен для лечения нерезектабельного местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов без прогрессирования заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины, а также в качестве 1-й линии терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с этопозидом и карбоплатином или цисплатином¹.

В рамках обширной программы клинических исследований дурвалумаб изучается в виде монотерапии и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами при разных типах опухолей.

Безопасность и эффективность дурвалумаба при распространенном РЖС исследовались в различных комбинациях. В частности, эффективность дурвалумаба в комбинации со стандартной химиотерапией (гемцитабин + цисплатин) в качестве терапии 1-й линии изучали в открытом одноцентровом исследовании II фазы, включавшем 124 пациента с распространенным РЖС, 47 из которых получали гемцита-

¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг (держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата «АстраЗенка АБ», Швеция), дата регистрации 18.07.2019 г., регистрационный номер ЛП-005664.

Рис. 2. Обобщенные результаты исследования TOPAZ-1 [29].
Fig. 2. Summary results of the TOPAZ-1 study [29].



бин + цисплатин и дурвалумаб. Частота объективного ответа (ЧОО) на лечение составила 72%, ЧКЗ – 100%, а медиана продолжительности ответа (ПО) – 11,4 мес. Медиана ВБП составила 11,8 мес (95% ДИ 6,9–16,6), а медиана ОВ – 20,2 мес (95% ДИ 12,8–27,6). Наиболее частыми НЯ 3 или 4-й степени тяжести были нейтропения (53%), анемия (40%) и тромбоцитопения (19%). Летальных исходов или НЯ, связанных с лечением, которые бы привели к преждевременному прекращению участия в исследовании, не зарегистрировано [27, 28]. Полученные данные стали основной предпосылкой к проведению клинического исследования TOPAZ-1.

Результаты исследования TOPAZ-1

Внедрение дурвалумаба в стандартную схему лечения РЖС основано на результатах исследования TOPAZ-1: рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового международного исследования III фазы по изучению дурвалумаба в комбинации с химиотерапией (гемцитабин + цисплатин) по сравнению с плацебо в комбинации с химиотерапией в качестве терапии 1-й линии у 685 пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РЖС, включая внутривеночную (56%) и внепеченочную (19%) холангиокарциномы и рак желчного пузыря (25%), за исключением рака фатерова сосочка, ранее не получавших лечения. Исследование проводилось в 105 центрах 17 стран, включая РФ, США, страны Европы, Южной Америки и несколько стран Азии (Республику Корея, Таиланд, Японию и Китайскую Народную Республику). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения 1500 мг дурвалумаба или плацебо каждые 3 нед с химиотерапией (гемцитабин + цисплатин) в течение 8 циклов, затем – 1500 мг дурвалумаба или плацебо каждые 4 нед до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности [29].

Исходные характеристики и демографические показатели пациентов представлены в табл. 1.

Первичной конечной точкой данного исследования была ОВ, а вторичные конечные точки включали ВБП, ЧОО, ПО на лечение, эффективность в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и безопасность. В соответствии с положительными результатами исследования TOPAZ-1 добавле-

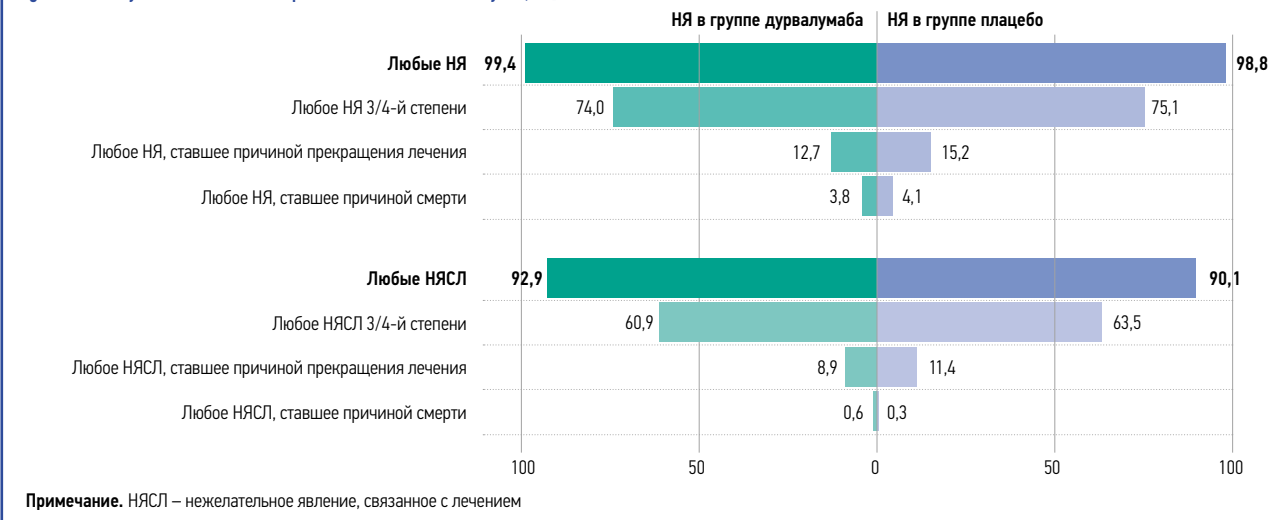
ние дурвалумаба к стандартной химиотерапии 1-й линии (гемцитабин + цисплатин) по результатам промежуточного анализа от 11 августа 2021 г. (рис. 2) привело к улучшению ОВ (12,8 мес против 11,5 мес; ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97; p=0,021), ВБП (7,2 мес против 5,7 мес; ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89; p=0,001) и ЧОО (26,7% против 18,7%; отношение шансов 1,60; 95% ДИ 1,11–2,31; p=0,011) по сравнению с режимами химиотерапии по отдельности [29].

Медиана ПО на лечение в группе дурвалумаба в комбинации с химиотерапией составила 6,4 (4,6–17,2) мес по сравнению с 6,2 (3,8–9,0) мес в группе только химиотерапии, при этом доля пациентов, сохранивших ответ на терапию ≥12 мес, составила 26,1% в группе дурвалумаба в комбинации с химиотерапией против 15,0% в группе только химиотерапии (рис. 2) [29].

По результатам промежуточного анализа TOPAZ-1, применение дурвалумаба в комбинации с химиотерапией снизило риск смерти на 20% по сравнению с химиотерапией в отдельности (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97; p=0,021). Согласно оценкам каждый 4-й (25%) пациент, получавший дурвалумаб в комбинации с химиотерапией, оставался жив в течение 2 лет по сравнению с каждым 10-м (10%) пациентом, получавшим только химиотерапию. Результаты были сходными во всех предварительно определенных подгруппах вне зависимости от экспрессии PD-L1 или расположения опухоли [29].

Клинически значимое преимущество дурвалумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с применением только химиотерапии также сохранялось в течение дополнительного периода наблюдения продолжительностью 6,5 мес после первичного анализа (дата окончания сбора данных – 25 февраля 2022 г.). Через 6,5 мес дополнительного наблюдения (рис. 2) продемонстрирован еще более высокий показатель улучшения ОВ на фоне лечения дурвалумабом в комбинации с химиотерапией (12,9 мес против 11,3 мес; ОР 0,76; 95% ДИ 0,64–0,91) по сравнению со значением, полученным при промежуточном анализе (12,8 мес против 11,5 мес; ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97). Показатель двухлетней выживаемости для дурвалумаба в комбинации с химиотерапией был приблизительно в 2 раза выше, чем для

Рис. 3. Краткий обзор НЯ, зарегистрированных в исследовании TOPAZ-1 [29, 30].
Fig. 3. Summary of adverse events reported in the TOPAZ-1 study [29, 30].



химиотерапии в отдельности (23,6%; 95% ДИ 18,7–28,9 против 11,5%; 95% ДИ 7,6–16,2) [30].

Дурвалумаб в комбинации с химиотерапией в целом хорошо переносился и не увеличивал частоту прекращения лечения из-за НЯ по сравнению с химиотерапией в отдельности (рис. 3). НЯ любой степени тяжести, связанные с лечением, наблюдались у 92,9% пациентов в группе дурвалумаба и у 90,1% в группе плацебо. Частота НЯ 3 или 4-й степени тяжести, связанных с лечением, была сходной в обеих группах (60,9% при использовании дурвалумаба против 63,5% при использовании плацебо). Наиболее частыми НЯ 3 или 4-й степени тяжести, связанными с лечением, в группе дурвалумаба были снижение количества нейтрофилов (20,7%), нейтропения (19,2%) и анемия (18,9%) [29, 30].

На основании положительных результатов исследования TOPAZ-1 в сентябре 2022 г. FDA одобрило дурвалумаб в комбинации с химиотерапией (гемицитабин + цисплатин) в качестве нового стандарта терапии распространенного РЖС. В июле 2022 г. на основании данных, полученных в исследовании TOPAZ-1, дурвалумаб в комбинации с химиотерапией (гемицитабин + цисплатин) был также включен в клинические практические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) в качестве предпочтительной схемы (категория 1) 1-й линии терапии местно-распространенного или метастатического РЖС [31]. Комбинация дурвалумаба с гемцитабином и цисплатином также была одобрена в РФ и добавлена в практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей печени и желчевыводящей системы Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в качестве альтернативы стандартной терапии 1-й линии РЖС [32]². Заявки на регистрацию по результатам исследования TOPAZ-1 в настоящее время также находятся на рассмотрении в странах Европы, Японии и некоторых других странах.

Поскольку за последнюю декаду прогресс в терапии распространенного РЖС был минимальным, одобрение нового показания к применению дурвалумаба стало большим шагом вперед для пациентов, которые остро нуждаются в новых эффективных вариантах лечения. Для таких пациентов комбинация дурвалумаба и химиотерапии может стать новым стандартом лечения, поскольку приводит к существен-

ному увеличению выживаемости без существенного изменения профиля безопасности в сравнении с предыдущим стандартом лечения гемцитабином/цисплатином [29–31].

Заключение

РЖС представляет собой гетерогенную группу редких и агрессивных видов рака, которые возникают в желчных протоках и желчном пузыре, с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время комбинация дурвалумаба и химиотерапии (гемицитабин + цисплатин) одобрена FDA для терапии местно-распространенного или метастатического РЖС. Эффективность и безопасность этой схемы продемонстрированы в исследовании TOPAZ-1. Комбинированная с дурвалумабом стандартная химиотерапия (гемицитабин + цисплатин) позволила значительно улучшить показатели выживаемости пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РЖС.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

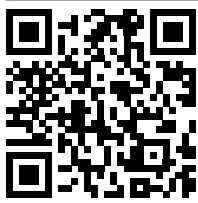
Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «АстраЗенека». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by AstraZeneca company. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

²Инструкция по медицинскому применению препарата Имфинзи, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг (ЛПН-005664 от 06.12.2022). Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2022/12/16/1489701/0ebcbd2c-4257-4a52-8078-d7064c2c9c5b.pdf>. Ссылка активна на 09.01.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428–44. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00153-7
- Ho J, Curley SA. Diagnosis and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *The Lancet*. 2016;397:121–63. DOI:10.1007/978-3-319-34244-3_7
- Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12211. DOI:10.3748/wjg.v21.i43.12211
- Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):261–80. DOI:10.1038/nrgastro.2016.51
- DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755–62. DOI:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3
- Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):221–32. DOI:10.1016/j.bpg.2015.02.003
- Randi G, Malvezzi M, Levi F, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol*. 2009;20(1):146–59. DOI:10.1093/annonc/mdn533
- Florio AA, Ferlay J, Znaor A, et al. Global trends in intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma incidence from 1993 to 2012. *Cancer*. 2020;126(11):2666–78. DOI:10.1002/cncr.32803
- Boilève A, Hilmi M, Smolenski C, et al. Immunotherapy in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1569. DOI:10.3390/cancers13071569
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
- Петкау В.В., Тарханов А.А., Киселев Е.А., Цой Д.Л. Эпидемиология холангиокарциномы в Свердловской области. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3S1):76. [Petkau VV, Tarkhanov AA, Kiselev EA, Tsoi DL. Epidemiologiya kholangiokartsinomy v Sverdlovskoi oblasti. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2019;9(3S1):76 (in Russian)].
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173–84. DOI:10.1002/hep.24351
- Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014;383(9935):2168–79. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61903-0
- Shaffer E, Hundal R. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014;383(9935):99. DOI:10.2147/CLEP.S37357
- Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Elhalawani H. Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD011746. DOI:10.1002/14651858.CD011746.pub2
- Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer*. 2009;101(4):621–7. DOI:10.1038/sj.bjc.6605211
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–81. DOI:10.1056/NEJMoa0908721
- Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, et al. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. *Front Immunol*. 2017;8(14):829. DOI:10.3389/fimmu.2017.00829
- Ciardello D, Vitiello PP, Cardone C, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer Treat Rev*. 2019;76(14):22–32. DOI:10.1016/j.ctrv.2019.04.003
- Akinboro O, Vallejo JJ, Mishra-Kalyani PS, et al. Outcomes of anti-PD-(L1) therapy in combination with chemotherapy versus immunotherapy (IO) alone for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score 1–49%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(15):9001. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9001
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929–39. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. LBA61 Durvalumab ± tremelimumab + platinum–etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study. *Annals of Oncology*. 2021;32(5):S1283–346. DOI:10.1016/annonc/annonc741
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51–65. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30539-8
- Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, et al. FDA Approval summary: atezolizumab and durvalumab in combination with platinum-based chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer. *Oncologist*. 2021;26(5):433–8. DOI:10.1002/onco.13752
- EMA. Imfinzi: EPAR – Product information. European Medicines Agency 2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 12.10.2022.
- de Mello RA, Veloso AF, Esrom Catarina P, et al. Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Oncol Targets Ther*. 2016;10(5):21–30. DOI:10.2147/OTT.S90459
- Oh D-Y, Lee K-H, Lee D-W, et al. Phase II study assessing tolerability, efficacy, and biomarkers for durvalumab (D) ± tremelimumab (T) and gemcitabine/cisplatin (GemCis) in chemo-naïve advanced biliary tract cancer (aBTC). *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4520. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4520
- Oh D-Y, Lee K-H, Lee D-W, et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(6):522–32. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00043-7
- Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8). DOI:10.1056/EVIDoa2200015
- Oh D, He AR, Qin S, et al. 56P – Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology*. 2022;33(7):S19–26. DOI:10.1016/annonc/annonc1036
- NCCN Guidelines. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hepatobiliary Cancers. Version 3. 2022. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_1. Accessed: 14.11.2022.
- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные Опухоли: Практические Рекомендации RUSSCO*. 2022;12:467–529 [Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu bol'nykh zlokachestvennymi opukholiami pecheni i zhelcheyvodiashechi sistema. *Zlokachestvennyye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO*. 2022;12:467–529 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022