



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

НОЯБРЬ 2023 № 5 (55)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Дорогие коллеги!

Этот номер приурочен к XXVII Российскому онкологическому конгрессу. Не скрою, для меня именно он до сих пор самое знаковое мероприятие в жизни онкологического сообщества РФ. Может быть, потому что его появление и становление почти совпало с моим становлением в профессии, а сам конгресс неразрывно связан с Российским обществом клинической онкологии. Когда-то давно (больше четверти века назад) это было Общество онкологов-химиотерапевтов, и мне приятно осознавать, что я был одним из первых его членов. Председателем Общества с момента его создания (как и инициатором проведения конгресса) был Сергей Алексеевич Тюляндин, слагающий теперь свои полномочия. Правлению RUSSCO предстоит выбрать нового главу. Результатов выборов на момент верстки газеты мы не знаем, они состоятся лишь 13 ноября. Очень надеюсь, что нам удастся избрать председателя, который сможет сохранить то, что было сделано! А Сергею Алексеевичу мне бы хотелось пожелать возможности увидеть дальнейшее развитие Общества и конгресса на протяжении многих лет!

Возвращаясь же к номеру газеты, мне кажется, что публикуемые материалы становятся все более интересными и отчасти интригующими, как и выборы с непрогнозируемым финалом. Ведь где сейчас увидишь напряженную (хотя и заочную) дискуссию между простым онкологом и главным онкологом страны? Боюсь, только в нашей газете. Где еще можно почитать о достижениях в лечении колоректального рака рядом со статьями об импортозамещении в онкологии? А если серьезно, то очень надеюсь, что текущий номер хотя бы немного сгладит ощущение «уходящей эпохи», которое лично у меня вызывает происходящее в жизни Общества и Конгресса с уходом проф. Тюляндина. Будем надеяться, что это все же только смена эпохи, а не всего вообще в жизни нашего сообщества.

ЛУЧИ ДОБРА

Радиотерапевтическая служба России в 2022 году

Выступая на IX петербургском международном форуме «Белые ночи — 2023», академик А.Д. Каприн, генеральный директор НМИЦ радиологии, главный внештатный онколог Минздрава России, рассказал о состоянии отечественной радиотерапевтической службы, ее основных проблемах и достижениях за прошедший год. Представляем вашему вниманию обзор этого доклада, подготовленный нашим корреспондентом к.м.н. Александром Рыловым.

СЕРЬЕЗНОЕ ОТСТАВАНИЕ

По состоянию на конец прошлого года в стране действовали 148 отделений лучевой терапии (ЛТ). Потребность в подобном лечении была удовлетворена лишь на 70 % (в 2016 г. — на 60 %). Лучевая терапия в 2022 г. была необходима 257,5 тыс. пациентов, мы же пролечили только 189,4 тыс. онкологических больных (в 2016 году — 150,2 тыс.). Таким образом, небольшой прогресс есть, но его темп никак не может нас устроить.

В прошлом году в службе были заняты 1140 радиотерапевтов, 461 медицинский физик и 1092 процедур-

ные медсестры. По сравнению с 2018 годом произошел небольшой прирост числа физиков и медсестер, но в целом заметной динамики по штатной численности за эти 5 лет не было. Наибольший дефицит кадров наблюдается среди радиотерапевтов амбулаторного звена (21 %), тогда как в стационарных учреждениях он значительно меньше — 12 %. Дефицит радиологов в этих звеньях составляет 15 и 14 % соответственно.

Академик А.Д. Каприн считает важной задачей улучшение и ускорение подготовки не только радиотерапевтов и медицинских физи-

ков, но и радиобиологов, инженеров, медицинских сестер. «И все же не из-за кадрового дефицита мы хронически недовыполняем план по восполнению потребности онкологических больных в ЛТ, — продолжил Андрей Дмитриевич. — Главная причина остается все той же, о которой я уже много лет говорю с трибуны онкологических форумов. Мы серьезно отстаем в производстве собственной техники для ЛТ. Сегодня, когда в силу известных причин снизилась доступность инновационного западного оборудования, это отставание становится особенно досадным».

ПОСИЛЬНЫЕ ЗАДАЧИ

Современные тенденции в ЛТ предполагают все более активное применение дополнительных методов визуализации, а именно магнитно-резонансной, компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии (МРТ, КТ и ПЭТ), для определения объема облучения. Активно развиваются технологии облучения рака легкого и молочной железы под контролем дыхания (методика ABC), ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT), ротационно-объемное модулированное облучение и ЛТ под контролем изображений (VMAT), а также стереотаксическая ЛТ. К сожалению, доступность этих методов в России все еще остается далекой от желаемой.

Следует сказать несколько слов об упомянутых технологиях. ЛТ с использованием системы активного контроля за дыханием (Active breathing coordinator — ABC) применяется для облучения опухолей

Продолжение на с. 2 ►

НОВОСТИ

Три мифа о питании и онкологическом риске

«Лучшая онкологическая помощь начинается с лучшей информации о раке», — считает доктор медицинских наук Джоти Патель (Jyoti Patel), главный редактор Cancer.Net (www.cancer.net) — информационного веб-сайта ASCO для пациентов. Однако было бы неправильно относиться к данному ресурсу как к чисто пациентскому. «Это рупор Американского общества клинической онкологии, насчитывающего более 45 тысяч членов, а фактически и голос онкологов всего мира, которые доносят своевременную и всеобъемлющую информацию до больных и своих коллег, обучая их психологически правильной тактике и тематически верной стратегии общения с пациентом, — заявляет Дж. Патель. — Думаю, излишне объяснять, что хорошо информиро-

ванные пациенты — лучшие помощники самим себе и бесценные партнеры для врачей».

Одна из недавних публикаций Дж. Пателя была посвящена мифам о влиянии питания на онкологическую заболеваемость и возможности с помощью диеты повлиять на профилактику, исход лечения и в конечном итоге выздоровление от злокачественного новообразования (ЗНО).

«Мы знаем, — пишет доктор Патель, — что здоровое питание и поддержание оптимального веса важны для снижения риска развития ЗНО. Но эти меры также могут помочь онкологическим больным лучше переносить специфическое лечение: лучевую и химиотерапию, оперативное вмешательство. Прак-

тически любой вид лечения в онкологии способен влиять на аппетит и энергетический потенциал больного, подвергая его риску недоедания и развития сильной слабости. Это может помешать достижению цели поддержания постоянного веса и профилактике кахексии.

Для многих онкологических пациентов еда — одна из немногих вещей, которые они способны контролировать во время лечения, поэтому больные обмениваются друг с другом советами о том, как с ее помощью исцелиться от рака. Лечащему онкологу необходимо объяснить пациенту, что, несмотря на обилие разнообразных советов от «знатоков», нет ни одного продукта, который снизил бы риск развития ЗНО или избавил бы от уже существующей опухоли. Больному просто следует придерживаться сбалансированного питания с достаточным содержанием белков, полезных жиров, цельного зерна, растительной клетчатки, витаминов и минералов».



Джоти Патель также перечислил несколько распространенных мифов о связи питания и ЗНО, которые должны быть развеяны любым врачом, не обязательно даже онкологом:

Окончание на с. 12 ►

Радиотерапевтическая служба России в 2022 году

◀ Продолжение, начало на с. 1

органов, подвижных при дыхании (легкие, печень, поджелудочная железа и др.). Дело в том, что при свободном дыхании сдвиг очага опухоли может достигать 2 см. Тогда в поле облучения необходимо включать всю область, в которой может оказаться мишень во время процедуры. В результате облучению подвергается объем клеток, многократно превышающий саму опухоль.

Сдвиг опухоли во время дыхания можно уменьшить при использовании системы активного контроля за дыханием. На подготовительном этапе, во время КТ-исследования, пациент проходит тренировку по использованию системы ABC. Выбираются комфортное значение вдоха или выдоха и длительность задержки дыхания. Во время процедуры нос пациента зажат, дыхание осуществляется через трубку. После прохождения через турбинный спирометр запрограммированного объема воздуха клапан перекрывает дыхательную трубку, помогая пациенту задерживать дыхание на одном и том же уровне.

Технология ротационной терапии с модуляцией объема излучения (Volumetric modulated arc therapy — VMAT) — один из самых современных методов ЛТ злокачественных новообразований (ЗНО). До начала терапии с помощью МРТ или КТ получают изображения опухоли и окружающих тканей. Затем производится оконтуривание ЗНО. Доза излучения воздействует на опухоль в результате непрерывного вращения ускорителя до 360°. Поскольку излучение буквально принимает форму целевой области, можно доставлять высокие дозы радиации для поражения опухоли при минимальном воздействии на здоровые ткани. Во время сеанса в ускорителе по заданной программе непрерывно двигаются тончайшие металлические пластины (многолепестковый коллиматор), которые обеспечивают защиту здоровых тканей. Технология VMAT позволяет доставлять дозу облучения ко всей опухоли всего за один оборот менее чем за две минуты, что сокращает общее время процедуры до нескольких минут.

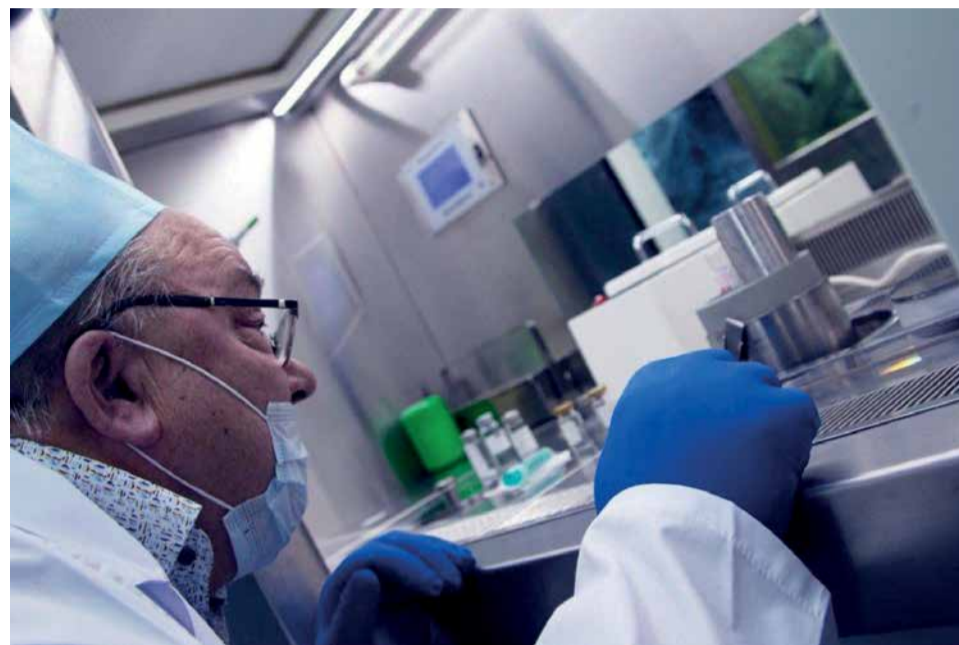
Андрей Дмитриевич призвал обратиться к следующим важным технологическим задачам, решение которых сегодня под силу российской радиотерапевтической службе:

- повышение точности и конформности облучения адронами;
- разработка радиобиологических протоколов оценки биологической эффективности использования адронов и риска возникновения отдаленных последствий облучения;
- внедрение терапии нейтронами и ионами углерода, разработка технологии бор-нейтронзахватной терапии. Последнюю образно называют ядерным взрывом внутри злокачественной клетки. Это новейшая лучевая технология лечения рака, основанная на предварительном насыщении опухолевых клеток изотопами бора-10 с последующим облучением пучком нейтронов. При столкновении ядра бора с нейтроном внутри опухолевой клетки происходит ядерная реакция, которая вызывает разрушение ее изнутри. Технология работает так, что процесс не выходит за пределы одной клетки и не травмирует окружающие здоровые ткани.

НОВЫЕ РАЗРАБОТКИ

Прогресс отечественной науки в области ЛТ связан с активным внедрением в онкологическую практику протонной терапии, а также

разработкой новых радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). «В прошлом году, — сообщил академик Каприн, — мы смогли пролечить методом протонной терапии уже более тысячи пациентов, в том числе около 200 больных в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Кроме того, благодаря поддержке правительства и Минздрава России в последние годы произошел качественный скачок во внедрении и разработке отечественных РФЛП и технологий их применения».



Первая в России ядерная аптека

В 2020–2021 гг. Минздрав принял ряд важных нормативных документов, предоставивших медицинским организациям широкие возможности разработки и изготовления собственных РФЛП. В НМИЦ радиологии на разных стадиях (от разработки технологии синтеза препарата до проведения клинических исследований) находятся исследования семи перспективных РФЛП.

Так, в частности, проводятся клинические исследования трех РФЛП:

- Артрорен-МРНЦ с Re-188 для лечения хронических воспалительных заболеваний суставов, сопровождающихся синовитом, методом радиосиновиэктомии (внутриставное введение РФЛП);
- Гепаторен-МРНЦ с Re-188 для лечения неоперабельных опухолей печени методом радиоземблизации печеночной артерии (внутриартериальное подведение РФЛП к опухолевому очагу в печени);
- Лютапрост-МРНЦ с Lu-177 для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ) путем внутривенного введения данного средства.

Также доклинические исследования проходят три радиофармпрепарата:

- ^{99m}Tc-Хайник-ПСМА для диагностики метастатического рака предстательной железы на ранних стадиях;
- ¹⁷⁷Lu-DOTATOC для лечения нейроэндокринных злокачественных новообразований;
- ²²⁵Ac-DOTA-PSMA для лечения пациентов с мКРРПЖ, которым не помогла терапия РФЛП Лютапрост-МРНЦ.

В разработке находится еще один препарат — ²²⁵Ac-DOTATOC для лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями, которым не помогла терапия препаратом ¹⁷⁷Lu-DOTATOC.

К преимуществам российских радиофармпрепаратов относится цена, которая значительно ниже стоимости зарубежных аналогов.

20 МЕСЯЦЕВ В ПОДАРОК

Докладчик остановился на клинических исследованиях радиофармпрепарата Лютапрост-МРНЦ (¹⁷⁷Lu-ДОТА-ПСМА), первую фазу которых провели в мае 2021 г. при участии 12 пациентов с мКРРПЖ. Препарат вводили внутривенно в дозах 5–10 Гбк.

Вторая фаза исследования началась в сентябре 2022 г. На этот раз однократную внутривенную инъекцию Лютапроста-МРНЦ в дозе 7,5 Гбк получили 25 больных, при этом не было зарегистрировано нежелательных явлений. Общая выживаемость пациентов, получивших данное средство с мая 2021 года, превысила 20 месяцев.

Полученные промежуточные клинические результаты безопасности и эффективности препарата сравнимы с результатами зарубежного аналога Плувикто, одобренного FDA в 2022 году и пока в РФ не зарегистрированного.

Потребность в РФЛП в России достаточно велика. Они уже применяются с диагностической целью примерно в двухстах медицинских учреждениях (в основном ^{99m}Tc и ¹⁸F), а в двадцати из них проводится и радионуклидное лечение (главным образом ¹³¹I, ⁸⁹Sr, ¹⁵³Sr, ²²³Ra). Более 80 % таких медуслуг — государственные.

Таргетные препараты на основе Lu-177 ^{Ac}-225 впервые были применены в РФ в 2021 г. Для развития ядерной медицины в России и увеличения объемов применения РФЛП необходимы не только оборудование и коечный фонд, но и решение острых вопросов, связанных с организацией финансирования диагностических процедур, прежде всего однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), и внедрением новых видов радионуклидной терапии с применением препаратов на основе Lu-177, Re-188, ^{Ac}-225 и других.

ОФЭКТ/КТ — это методика получения томографических изображений исследуемой области после введения радиофармпрепаратов, испускающих фотоны при распаде. Выполняется на томографах, оснащенных специальными гамма-камерами. Полученные сцинтиграм-

мы подвергаются компьютерной обработке и реконструкции изображений с помощью специального алгоритма.

ПЕРЕМНЫ К ЛУЧШЕМУ

Опираясь на опыт зарубежных коллег и исходя из данных канцер-регистра РФ, можно предположить, что ориентировочная потребность в применении РФЛП на основе Lu-177 в России у пациентов с раком предстательной железы составляет около 15 000 процедур в год. Для успешной терапии на основе радиоизотопов необходимо организовать разработку и производство активных фармацевтических субстанций и РФЛП в соответствии с действующими нормами.

В России уже зарегистрированы активные фармацевтические субстанции с Lu-177 и Re-188, которые применяются в НМИЦ радиологии для изготовления РФЛП на базе ядерной аптеки. С той же целью используется медицинский генератор Re-188 производства Физико-энергетического института им. А.И. Лейпунского, входящего в структуру госкорпорации «Росатом».

Внушает оптимизм будущее работы, которая ведется в НМИЦ радиологии для продвижения новых РФЛП в медицинскую практику. В последние пять лет государственная политика в этом вопросе изменилась к лучшему, в результате санкций заметно больше внимания уделяется собственному производству РФЛП. В 2020 году Минздрав пошел на беспрецедентные меры поддержки данной отрасли, впервые за 50 лет профинансировал разработку новых РФЛП. Также вышел приказ Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций», разрешающий организацию так называемых ядерных аптек при крупных научных медицинских центрах, таких как НМИЦ радиологии.

А.Д. Каприн позитивно оценил перспективы создания радиофармацевтических аптек для обеспечения региональных потребностей здравоохранения в этих препаратах. Такие аптеки успешно функционируют в Европе и США. Благодаря их появлению в России РФЛП все чаще применяются в уникальных процедурах лечения рака и метастатического поражения печени (при ее радиоземблизации), рака предстательной железы, в терапии нейроэндокринных опухолей, а также неонкологических заболеваний (например, хронических синовитов). На фоне достаточно длительного срока разработки и регистрации новых РФЛП в России (притом что за рубежом большинство из них уже зарегистрированы) ядерные аптеки позволят нашим гражданам получать квалифицированное лечение инновационными РФЛП, которые по разным причинам пока не зарегистрированы в нашей стране, но в соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2020 г. № 1218н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» могут быть изготовлены в ядерной аптеке при медицинском учреждении для собственных нужд.

Технологию синтеза таких РФЛП еще предстоит усовершенствовать, завершив доклинические и клинические исследования и отработав систему контроля качества. «Конечно, это процесс достаточно затратный, как по времени, так и в финансовом отношении, — сказал Андрей Дмитриевич, — но жизнь и здоровье российских пациентов стоят того».

Пемброриа® в клинической практике российского онкоуролога

Сателлитный симпозиум под таким названием прошел при поддержке компании АО «БИОКАД» на XVIII Международном конгрессе Российского общества онкоурологов (РООУ), состоявшемся 28–29 сентября 2023 г. в Москве.

В декабре 2022 года в нашей стране был зарегистрирован препарат Пемброриа® (пембролизумаб, АО «БИОКАД») — биоаналог оригинального иммуноонкологического препарата Китруда®, ингибитора рецепторов PD-1. Выступавшие на симпозиуме эксперты обсудили терапию различных видов почечно-клеточного рака почки (ПКР) с использованием лекарственных препаратов этой группы и место биосимиляра Пемброриа® в рутинной клинической практике в РФ.

ПОЛНАЯ РЕМИССИЯ

В числе ряда интересных выступлений на симпозиуме прозвучал доклад, посвященный высокой непосредственной эффективности использования Пемброриа® в реальной клинической практике. Клинический случай начатого в декабре 2022 г. лечения препаратом Пемброриа® пациента 61 года с ПКР представила в своем выступлении кандидат медицинских наук Ирина Мусаевна Шевчук, ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина.

Дебют заболевания свидетельствовал о достаточно агрессивном характере опухоли с коротким анамнезом и инициальным обширным метастазированием. В начале 2022 г. у пациента появились боли в правом боку и макрогематурия. При обследовании выявлены светлоклеточный рак правой почки, множественные метастазы в легких и забрюшинных лимфатических узлах со сдавлением поллой вены и образованием конгломератов, а также низкий уровень гемоглобина (менее 130 г/л) и тромбоцитоз. Оценка по шкале ECOG составила 1 балл, прогноз прогрессирования ПКР по шкале MSKSS — промежуточный, по шкале IMDC — неблагоприятный. Окончательный диагноз: «Рак правой почки VI стадии, cT2bN1M1 (метастазы в легких)».

С 27 декабря 2022 г. больному была начата терапия препаратом Пемброриа® (200 мг 1 раз в 21 день) в комбинации с левватинибом (20 мг/сутки), что привело к развитию постепенно нарастающего противоопухолевого эффекта. По состоянию на 3 июня 2023 г. отмечалось наступление частичной ремиссии с существенным уменьшением объемов целевых очагов в почке — со 141 до 92 мм, в лимфоузлах — с 36–25 до 19–13 мм. Множественные метастазы в легких размерами 1–5 мм в декабре 2022 г., при обследовании 3 июня 2023 г. больше не обнаруживались. Общее уменьшение объема целевых очагов составило 42 %.

11 июля 2023 г. больному были выполнены нефроадrenalэктомия справа и забрюшинная лимфаденэктомия. Гистологическое исследование подтвердило светлоклеточную почечноклеточную карциному правой почки с признаками лечебного патоморфоза 3-й степени и обширными очагами некроза. Признаки патоморфоза 3-й степени и очаги некроза были выявлены и в метастазах в парааортальных лимфоузлах. В конце сентября 2023 г. состояние больного оценивалось уже как полная ремиссия.

«Комбинация пембролизумаба и левватиниба для лечения больных со светлоклеточным ПКР, — подытожила выступление Ирина Мусаевна, — позволяет получить быстрый и глубокий ответ, является высокоэффективной в отношении как первичной опухоли, так и метастазов и может рассматриваться как самостоятельный метод терапии данной опухоли».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Использование пембролизумаба в комбинации с левватинибом оказывается высокоэффективным даже в более сложных клинических ситуациях. По словам члена-корреспондента РАН Всеволода Борисовича Матвеева, президента РООУ, заведующего урологическим отделением НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина, не светлоклеточный почечно-клеточный рак (нПКР) составляет около 20–25 % всех почечных карцином. Стандарты его лечения заимствованы из рекомендаций по терапии светлоклеточного рака. Однако в борьбе с нПКР ингибиторы mTOR, сунитиниб, монотерапия ингибиторами контрольных точек оказались малоэффективными.

На конгрессе ASCO — 2023 были представлены данные клинического исследования (КИ) II фазы KEYNOTE-B61, свидетельствующие о том, что наилучшие на сегодня результаты лечения нПКР показывает терапия пембролизумабом и левватинибом. В КИ участвовали 158 пациентов с метастатическим нПКР, медиана наблюдения составила 14,9 мес. Объективный ответ (ОО) на терапию был отмечен у 49 % пациентов, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 18 мес, однолетняя общая выживаемость (ОВ) — 82 %. «Результаты исследования, — подчеркнул Всеволод Борисович, — подтвердили целесообразность использования пембролизумаба и левватиниба у пациентов с распространенным нПКР».

Другой зоной неопределенности до недавнего времени оставалась адьювантная терапия данного заболевания, потребность в которой при высоком риске прогрессирования очевидно существовала, однако большинство исследований в данной области были негативными. «Адьювантная терапия при метастатическом ПКР таргетными препаратами сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом, акситинибом и эверолимусом, а также атезолизумабом и комбинацией ниволумаба с ипилимумабом не оказала значимого эффекта на показатели общей выживаемости», — сообщила доктор медицинских наук Мария Игоревна Волкова, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого РМАНПО. Только КИ III фазы KEYNOTE-564 оказалась первой успешной работой, подтвердившей результативность адьювантной терапии пембролизумабом при метастатическом ПКР после радикального хирургического лечения (данные представлены на ASCO — 2022). По показателю безрецидивной выживаемости при медиане наблюдения 30,1 мес было продемонстрировано выраженное преимущество пембролизумаба по сравнению с плацебо у пациентов с высоким риском метастазирования, а также существенное преимущество в группах промежуточного и высокого прогноза у пациентов после радикального лечения.

«По результатам KEYNOTE-564, — сообщила Мария Игоревна, — в 2022 г. пембролизумаб был указан в рекомендациях RUSSCO в качестве оптимального средства адьювантной терапии у больных с наивысшим риском рецидива — это пациенты с отдаленными метастазами, подвергнутые их радикальному удалению. В то же время согласно инструкции показания к использованию Пемброриа® значимо шире и совпадают с международными рекомендациями для пембролизумаба — в качестве монотерапии препарат показан для адьювантного лечения пациентов с ПКР после нефрэктомии или после этой операции вместе с резекцией метастазов».

М.И. Волкова привела клинический случай пациента 72 лет, у которого течение светлоклеточного ПКР приняло крайне опасный характер. Опухоль выявили на самой ранней стадии pT1aN0M0 и безотлагательно выполнили резекцию правой почки (R0). Однако при обследовании 9 месяцев спустя обнаружилось прогрессирование ПКР: рецидив в правой почке и метастаз в забрюшинном лимфоузле. Была проведена резекция правой почки с расширенной забрюшинной лимфаденэктомией и уточнен диагноз: светлоклеточный ПКР G4 (низкодифференцированный, то есть наиболее опасный подтип), метастаз ПКР G4 в одном лимфоузле с экстранодальным ростом. «Мы все понимаем, — подчеркнула докладчик, — что риск нового рецидива у этого больного крайне высокий. Пациенту с серьезными факторами риска (G4, N1, ранний рецидив) желательна проведение адьювантной терапии. Вот только какой? Надеюсь, коллеги, что представленные на нашем мероприятии данные убедили вас в том, что этому больному показана адьювантная иммунотерапия пембролизумабом».

УНИКАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ

Эффективность пембролизумаба при метастатическом раке почки продемонстрировал и кандидат медицинских наук Александр Сергеевич Калпинский, заведующий хирургическим отделом МНИОИ им. П.А. Герцена, рассказавший о 5-летних результатах КИ III фазы KEYNOTE-426 (n = 861).

В рамках данного исследования пембролизумаб в комбинации с акситинибом в 1-й линии лечения у пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) значительно превзошел монотерапию сунитинибом в отношении ОВ (5-летняя ОВ — 42 % против 37 % на фоне монотерапии). Докладчик представил результаты уникального клинического случая очень длительного контроля распространенного ПКР при использовании терапии с включением пембролизумаба. Пациенту, которому сейчас 69 лет, диагноз светлоклеточного ПКР I стадии (cT1bN0M0) поставили еще в 2009 г., тогда же выполнена нефроадrenalэктомия справа. Но в 2016 г. при контрольном обследовании были выявлены метастазы в легких, по поводу чего с февраля 2017 г. пациент получал следующее лечение: пембролизумаб + акситиниб — 49 мес; монотерапия пембролизумабом — 22 мес; наблюдение — 9 мес. «Общая продолжительность жизни после постановки диагноза ПКР у этого больного, — сообщил Александр Сергеевич, — составила 14 лет, время жизни после выявления метастазов — 79 месяцев. Уже год пациент продолжает получать комбинацию пембролизумаба и акситиниба, его состояние сейчас удовлетворительное».

ПЕРВЫЙ В МИРЕ

АО «БИОКАД» является одним из крупнейших мировых производителей биосимиляров препаратов-блокбастеров. По информации, представленной профессором Борисом Яковлевичем Алексеевым, заместителем директора по научной работе НИИ радиологии, биоаналогами этой компании Авегра®, Ацеллбия® и Гертикад® уже воспользовались примерно 230 тысяч пациентов — почти четверть миллиона человек! Препарат Пемброриа® компании ООО «БИОКАД» стал первым в мире биосимиляром пембролизумаба. В завершеном в конце 2022 г. двойном слепом сравнительном рандомизированном исследовании Пемброриа® I фазы BCD-201-1 участвовал 131 пациент с нерезектабельными, метастатическими или рецидивирующими заболеваниями: немелкоклеточным раком легкого (доля клеток опухоли, экспрессирующих

PD-L1, — 50 %) или меланомой. В течение 24 недель в качестве монотерапии больные получали препараты Пемброриа® или Китруда® по 200 мг внутривенно 1 раз в каждые 3 недели.

По результатам исследования его авторы сделали следующие выводы:

- На основании анализа фармакокинетики препаратов Пемброриа® и оригинального пембролизумаба была доказана эквивалентность этих лекарств по параметру AUC (0–504).
- Результаты оценки фармакодинамики сравниваемых препаратов показали, что после применения препаратов Пемброриа® и Китруда® уровни насыщенности рецепторов PD-1 на различных популяциях лимфоцитов были сопоставимы.
- Оба препарата обладали низкой иммуногенностью. Не было ни одного случая возникновения связывающих антител к препаратам Пемброриа® и Китруда®.
- Профиль безопасности сравниваемых препаратов был сопоставим.

В конце симпозиума состоялась дискуссия, в ходе которой эксперты пришли к однозначному заключению, подытоженному М.И. Волковой, о том, что сегодня использование ингибитора контрольных точек пембролизумаба в комбинации с одним из таргетных препаратов (например, левватинибом или акситинибом) является оптимальным алгоритмом лечения при разных вариантах рака почки (светлоклеточном или не светлоклеточном). Также пембролизумаб показан в качестве монотерапии для адьювантного лечения пациентов с метастатическим раком почки с высоким риском рецидива после нефрэктомии или после этой операции вместе с резекцией метастазов. Благоприятный профиль безопасности пембролизумаба позволяет применять его для многолетнего лечения. В результате замены оригинального пембролизумаба на отечественный биосимиляр Пемброриа® эффективность и безопасность терапии остаются без изменений, тогда как стоимость терапии существенно сокращается.



Пемброриа®
пембролизумаб

Иммунотерапия онкологических заболеваний со стабильной доступностью для пациентов



BIOSCAD

RU.PEMBR.00217_01.12.2022_v1

Реклама

Что нового в диагностике и лечении рака толстой кишки?



Об этом рассказывает доктор медицинских наук Михаил Юрьевич ФЕДЯНИН, руководитель химиотерапевтической службы Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой онкологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

— **Заболеемость колоректальным раком (КРР) у нас и в других развитых странах быстро растет...**

— Действительно, КРР неуклонно приближается к тому, чтобы занять лидирующие позиции в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) и в мире, и в России. Это тревожно, особенно в контексте роста заболеваемости молодых. Но есть и обстоятельства, которые вселяют оптимизм. Возможности терапии метастатического колоректального рака (мКРР) за последние пару десятилетий существенно расширились. Медиана выживаемости приближается к трем годам. Это большой успех! Достичь его удалось путем применения все более эффективных методов борьбы с этой опухолью в правильных комбинациях и правильной последовательности.

Однако, ежедневно консультируя пациентов с мКРР, получающих лечение в других центрах, мы нередко видим неоптимальные клинические решения, что зачастую обусловлено очень большим объемом разнообразной новой информации в области лечения КРР и других опухолей, которую доктора просто не успевают получить и освоить своевременно. Чтобы облегчить нашим коллегам нелегкий труд по построению оптимальной стратегии терапии пациентов с данным диагнозом, мы с доктором медицинских наук Алексеем Александровичем Трякиным, заместителем директора и заведующим отделением противопухольевой лекарственной терапии № 2 НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, разработали в форме методического пособия наглядный алгоритм выбора оптимальной терапии в различных клинических ситуациях. Он подскажет, например, на какую схему переключаться при прогрессировании на комбинации FOLFOX анти-EGFR антителами или какой таргетный препарат лучше назначать после бевацизумаба (https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/06/algorithm-vybora-lekarstvennogo-lecheniya-metastaticheskogo-kolorektalnogo-raka_tryakinaa_fedyaninmyu.pdf).

В то же время скорость появления новых данных о возможностях противоопухолевого лечения данной нозологии, как и вообще в онкологии, выходит за еще недавно привычные границы. К примеру, результаты исследований КРР, представленные на конгрессе ASCO — 2023, который прошел с 31 мая по 4 июня в Чикаго (США), уже позволяют внести новые немаловажные дополнения в наше методическое пособие, а ведь оно

было опубликовано в начале того же самого 2023 года! Не могу не радоваться стремительно возрастающей скорости расширения наших знаний обо всем, что касается ЗНО, благодаря чему онкологам удается все успешнее лечить своих больных, однако освоение этой информации требует большого труда и времени. И мы по мере сил стараемся облегчить этот труд нашим коллегам.

” При раке прямой кишки можно обойтись без операции за счет достижения полного клинического ответа на пролонгированную химиолучевую терапию с последующей консолидирующей химиотерапией в течение 16–18 недель

Так, например, чтобы довести информацию, представленную на зарубежных конференциях, до ординаторов отделения, в 2022 году А.А. Трякин создал телеграм-канал «Новости онкологии» (https://t.me/oncology_news_2022). Первоначально у него было только 22 подписчика, а сейчас их уже больше 1900, среди которых особенно приятно видеть многих молодых онкологов. Во время конгресса ASCO — 2023 процесс присоединения новых подписчиков, образно говоря, приобрел характер нелинейной фармакокинетики.

— **Какие темы из обсуждавшихся на конференции ASCO — 2023 по КРР показались вам наиболее интересными?**

— Современный алгоритм выбора адъювантной химиотерапии при II стадии КРР учитывает неблагоприятные факторы прогноза, так как для этой когорты пациентов эффективность профилактики минимальна. В то же время, хотя все имеющиеся факторы (индекс T4, наличие сосудистой, лимфоваскулярной, периневральной инвазии, операция на фоне перфорации, R1-резекция, изучение 12 и более лимфоузлов и т. д.) используются в клинической практике, их эффективность при отборе больных для проведения адъювантной терапии далека от желаемой. Существует и другой подход к определению группового риска прогрессирования в онкологии, основанный на создании различных экспрессионных моделей по типу Oncotype Dx или инфильтрации опухоли различными классами лимфоцитов. Однако проспективной валидации оценки предикторных свойств данных подходов при КРР не представлено.

Мне кажется, что уже скоро данные методы будут полностью замещены определением минимальной резидуальной болезни (МРБ) после хирургического лечения с помощью оценки циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК). Данный метод позволяет дать не групповой, а индивидуальный ответ на вопрос: остались ли у пациента после

операции опухолевые клетки в организме, соответственно, есть ли у него точка приложения для адъювантной терапии?

На ASCO — 2023 были обновлены результаты проспективной программы из Японии — CIRCULATE-Japan. Отобрав 2083 пациентов с КРР на II–III стадии после радикального хирургического лечения и на IV стадии — после

2 недели после операции, когда пациент обычно приходит за результатами гистологического исследования.

— **Кому и какое предоперационное лечение рака прямой кишки (РПК) следует назначать?**

— Это один из важнейших и в то же время очень трудных вопросов, подразумевающих множество потенциально правильных ответов, между которыми необходимо выбрать наиболее правильный в конкретной клинической ситуации. Например, можно провести короткий курс лучевой терапии с консолидирующей химиотерапией или без нее. Или пролонгированный курс химиолучевой терапии с индукционной или консолидирующей химиотерапией либо без них. А можно проводить только предоперационную химиотерапию без лучевого воздействия или же сразу оперировать на первом этапе.

Расскажу еще об одном варианте предоперационного лечения. В рандомизированном исследовании III фазы PROSPECT, представленном на вышеупомянутом конгрессе, сравнили классическую химиолучевую предоперационную терапию с персонализированным подходом — проведением 6 курсов терапии по схеме FOLFOX. Если опухоль уменьшалась на $\geq 20\%$, сразу же выполнялась операция. Если менее чем на 20% — проводилась химиолучевая терапия с последующей операцией.

Только 9,5% пациентов исследуемой группы потребовалась химиолучевая терапия. При этом была доказана не меньшая эффективность данного подхода по сравнению с классическим предоперационным лечением в отношении ВБПБ. В то же время у больных из группы персонализированного подхода к выбору терапии отмечались значимо лучшие результаты в отношении сохранения деятельности кишечника и сексуальной функции.

Другой ортодоксальный подход — инициальное хирургическое лечение при низко расположенных опухолях, т. е. ситуация, когда лекарственная терапия, потенциально способная сократить шанс на калечащую операцию при выполнении до принятия решения об объеме хирургического вмешательства, производится уже после проведения адъювантной терапии. Такая методика была выбрана в качестве стандартного лечения в рандомизированном исследовании NAIR, представленном японскими онкологами. В качестве экспериментального подхода выступала предоперационная химиотерапия — 6–12 недель по схеме FOLFOX или XELOX — с последующим хирургическим лечением, объем которого определялся в зависимости от ответа опухоли.

метастазэктомии, авторы оценили наличие МРБ с помощью цОДНК-теста. При отсутствии в плазме крови цОДНК к 4-й неделе после операции двухлетняя выживаемость без признаков болезни (ВБПБ) составила более 95%, тогда как при положительных результатах теста — 50%.

При этом наихудшая ВБПБ была отмечена у пациентов с положительной цОДНК при наличии мутации в гене *BRAF* — 25%. В то же время авторы показали, что, если к 12-й неделе происходит конверсия цОДНК с положительного результата теста на негативный, прогноз улучшается. Эти результаты доказывают значимость оценки цОДНК при раке толстой кишки после операции и возможность отказа от адъювантного лечения при негативных значениях теста.

Однако остается ряд вопросов, один из которых — сроки оценки цОДНК после операции. Ведь если забирать для анализа плазму крови через 4 недели после операции, то оценивать результаты теста и назначать адъювантную терапию в итоге придется через 80 дней. Это очень большой срок! Между тем известно: чем позже начата адъювантная химиотерапия, тем менее выражен ее профилактический эффект.

— **Тогда какой же срок оценки цОДНК выбирать?**

— На этот вопрос ответило крупное исследование, представленное на ASCO GI — 2023, по сравнению частоты выявления цОДНК при заборе крови в различные временные точки после операции — через 0–12 недель. Был проведен анализ истории болезни 14 425 пациентов с КРР I–III стадии. Оказалось, что частота выявления цОДНК в первые 2 недели максимальна и составляет 21,5%. В дальнейшем показатель стабилизируется на уровне 17% и значимо не меняется до 9-й недели. Это значит, что забор крови для оценки цОДНК можно уверенно проводить через

В исследование включались пациенты со стадией Т3N и любым M0, локализацией опухоли в пределах 5 см от анального края или 3 см от зубчатой линии. С помощью предоперационной химиотерапии авторам удалось увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость на 4,5 %, но без влияния на выживаемость до развития отдаленных метастазов и ОВ.

— **А можно ли вообще обойтись без операции при раке прямой кишки?**

— Отказаться от хирургического лечения при раке прямой кишки возможно за счет достижения полного клинического ответа на консервативную терапию. Но для этого желательно выбрать пролонгированную химиолучевую терапию с последующей консолидирующей химиотерапией в течение 16–18 недель, что позволяет реализоваться ответу у большего числа больных. Подобную возможность подтвердили результаты исследования OPRA и анализ опыта клиники MSKCC, о котором рассказывалось на конгрессе. Причем в последней работе удалось доказать, что оптимальнее в рамках тотального неоадьюванта провести именно пролонгированную химиолучевую терапию, нежели короткий курс лучевой терапии.

Интересно, что на конгрессе ASCO GI — 2023 лучевые терапевты не отставали от химиотерапевтов в попытках доказать, что при КРР можно отказаться и от хирургии, и от химиотерапии. Были представлены предварительные результаты рандомизированного исследования OPERA: классическая химиолучевая терапия (СОД 54 Гр) против химиолучевой терапии с последующим брахитерапевтическим бустом в 90 Гр с помощью методики Папийона. Так называется метод лучевой терапии, предложенный Жаном Папийоном (Лион, Франция) в 1986 году для лечения рака анального канала и нижнеампулярного рака прямой кишки, включающий дистанционную лучевую терапию с последующей брахитерапией.

В качестве популяции для исследования авторы выбрали пациентов с небольшими низко расположенными опухолями — Т2N0M0. Авторам этой работы удалось достичь уровня реализации органосохраняющего подхода в 97 % случаев против 63 % при опухолях в пределах 3 см от анального края.

— **А насколько неоадьювантная терапия необходима пациентам с раком ободочной кишки?**

— К сожалению, попытки улучшить результаты лечения III стадии рака ободочной кишки за счет использования неоадьювантной химиотерапии пока не увенчались успехом. Обновленные результаты исследования FOXTROT, опубликованные в 2023 г., показали улучшение ВБПБ, но не общей выживаемости (ОВ), при этом значительно снизилась частота послеоперационных осложнений и резекции смежных органов. В исследовании OPTICAL достигнуто улучшение ОВ, однако без влияния на ВБПБ. Наконец, в исследовании PRODIGE-22 ни тот, ни другой показатель выживаемости улучшить не удалось.

Не стало исключением и еще одно рандомизированное исследование — NEOCOL. В нем участвовали пациенты с опухолями стадии Т3, с инвазией более 5 мм, а также Т4, N0–2. Проведение предоперационной химиотерапии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов не увеличило ни ВБПБ, ни ОВ, однако снизило риск послеоперационных осложнений и частоту резекций органов

СВОБОДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Циркулирующая опухолевая ДНК — это небольшие фрагменты нуклеиновой кислоты, которые не связаны с клетками и свободно циркулируют в сосудистом русле. Подобная ДНК — маркер МРБ, то есть микроскопического остаточного опухолевого процесса (микрочелюстозов), который не может быть зафиксирован при помощи рутинных методов исследования.

Использование цоДНК в качестве маркера МРБ основано на том, что в результате некроза, апоптоза или активной секреции ДНК опухолевых клеток попадает в кровь, делая возможной ее детекцию и позволяя выявить МРБ. Доля цоДНК во всей циркулирующей внеклеточной ДНК может составлять от 0,01 % до нескольких процентов в зависимости от размера опухоли, ее васкуляризации и биологических свойств. К примеру, повышенное внимание уделяется выявлению МРБ после радикально проведенной операции по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), поскольку было показано, что наличие цоДНК в плазме пациентов после операции — негативный прогностический признак. В качестве примера можно привести исследование Chaudhuri с соавторами, в котором при наличии цоДНК в послеоперационной плазме 36-месячная безрецидивная выживаемость (БРВ) приближалась к 0 %, тогда как отсутствие цоДНК в послеоперационной плазме ассоциировалось с 90–99-процентной 36-месячной БРВ.

Интерес к определению статуса МРБ посредством обнаружения цоДНК в послеоперационной плазме также обусловлен тем, что в перспективе это может стать критерием назначения адьювантного лечения или отказа от него в послеоперационном периоде КРР. По данным исследования DYNAMIC, пациенты с позитивным статусом МРБ (наличие цоДНК в плазме после операции), которые получили адьювантную терапию, имели БРВ 22,4 vs 9,25 месяца — для больных с положительным МРБ-статусом и не получивших адьювантное лечение.

на стадии Т4b. Таким образом, с помощью неоадьювантной химиотерапии мы не улучшим показатели общей выживаемости при раке ободочной кишки, хотя, возможно, уменьшим риск осложнений после хирургических вмешательств и частоту резекций органов на вышеуказанных стадиях.

— **Что нового на конгрессе ASCO говорится о лечении метастатического КРР?**

— Считалось, что оптимальным портретом для назначения анти-EGFR антител при неоперабельном метастатическом раке толстой кишки является левосторонняя локализация и дикий тип генов RAS. Доказательством тому служили результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы по сравнению режимов первой линии FOLFOX с бевацизумабом или FOLFOX с панитумумабом — PARADIGM. Последний режим значительно улучшил показатели общей выживаемости данной популяции больных.

С другой стороны, возникал вопрос, можно ли все же отказаться от ориентации на локализацию опухоли при выборе таргетного агента, если руководствоваться более широкой палитрой биомаркеров, применяемых при раке толстой кишки для поиска пациентов, подлежащих анти-EGFR терапии (wtRAS, wtBRAF, MSS).

Окончательный ответ на этот вопрос получен в исследовании PARADIGM, где на основе исследования цоДНК выделили подгруппу пациентов, опухоли которых имели наиболее подходящий молекулярный портрет (wtRAS, wtBRAF, MSS) для использования анти-EGFR терапии. Эффективность комбинации FOLFOX с панитумумабом в этой группе ожидаемо оказалась выше. Но вот локализация по-прежнему влияла на эффективность таргетного препарата. При правостороннем расположении даже в этой селектированной популяции пациентов комбинация FOLFOX с панитумумабом не улучшила общую выживаемость в сравнении с бевацизумабом. Это однозначно подтверждает необходимость учитывать локализацию опухоли при выборе терапии первой линии в случае использования стандартного набора генетических тестов.

Однако исследователи не остановились на достигнутом и отобрали пациентов с отсутствием альтераций, ассоциированных с резистентностью к анти-EGFR терапии по 10 генам. Речь идет о wtRAS, wtBRAF, MSS,

отсутствию гиперэкспрессии или амплификации *Her-2/neu*, амплификации *MET*, *wtEGFR*, *wtALK*, *wtRET*, *wtPTEN*, *wtNTRK*. И только при таком фенотипе наконец-то удалось уйти от влияния локализации опухоли на результаты применения анти-EGFR терапии и при правосторонней локализации увидеть преимущества панитумумаба над бевацизумабом. Правда, это уменьшило выборку при правосторонней локализации практически наполовину. И хотя до формулировки однозначной рекомендации по применению мультигенных панелей с целью отбора пациентов на таргетные препараты вне зависимости от локализации опухоли еще далеко — ведь необходима валидация и регистрация данной тест-системы — уже сейчас при назначении анти-EGFR антител подтверждена необходимость отбора пациентов с *wtRAS*, *wtBRAF*, *MSS*, отсутствием гиперэкспрессии или амплификации *Her-2/neu*. Такое молекулярное субтипирование даже по четырем биомаркерам позволяет и в каждой из подгрупп применять специализированное лечение.

— **О каких еще вариантах специализированного лечения КРР шла речь на конгрессе?**

— На ASCO были представлены результаты проспективного исследования по сравнению различных дозировок трастузумаба дерукстекана при метастатическом раке толстой кишки с экспрессией *Her-2/neu*. Оказалось, что применение меньшей дозы (5,4 мг/кг 1 раз в 3 недели) демонстрирует большую частоту объективных ответов (ЧОО) — 37,8 %, чем дозировка 6,4 мг/кг — 27,5 %. Препарат был активен и после ранее проведенной анти-*Her2* терапии, и в подгруппе пациентов с сопутствующей мутацией в генах RAS. Правда, в меньшей степени, чем при диком типе гена.

В отличие от рака молочной железы, при аденокарциномах ЖКТ прослеживается четкая корреляция между степенью экспрессии и эффективностью трастузумаба дерукстекана. Препарат активен при гиперэкспрессии 3+ — частота объективных эффектов более 50 %; при экспрессии 2+ и подтвержденной амплификации гена — всего 7 %.

При мутации в гене *BRAF* (V600) возможно применение комбинации BRAF-ингибиторов с анти-EGFR антителами. Все больше стало появляться работ о результатах назначения данной комбинации вместе с химиотерапией. И если комбинация иринотекана вемурафениба и цетуксимаба во второй и последующих

линиях лечения в рандомизированном исследовании увеличивала медиану выживаемости без прогрессирования лишь с 2 до 4,2 мес, то применение данной комбинации уже в первой линии определяет частоту объективных ответов на уровне 68,8 %, а медиану ВБП — на уровне 11,9 мес. Что значительно выше по сравнению с режимом FOLFIRI с бевацизумабом.

В связи с этим мы ожидаем результатов исследования III фазы BREAKWATER по изучению комбинации FOLFOX, энкорафениба и цетуксимаба в первой линии метастатического рака толстой кишки с *mBRAF*. Мне кажется, что они будут позитивными и позволят заметно улучшить результаты лечения КРР.

С другой стороны, перечисленные подтипы — нечастое явление, если мы говорим о драйверных мутациях при КРР. Большинство же популяций представляют собой пациенты с мутацией в генах RAS.

— **Что нового по этой теме обсуждалось на ASCO?**

— Как раз здесь, судя по представленным работам, значимых прорывов в последнее время не было. Но некоторые представленные на конгрессе доклады по мутациям в генах RAS мне показались интересными.

В связи с развитием методов оценки цоДНК возродился интерес к поиску ситуации, когда при выявлении в опухоли мутации в генах RAS в процессе лечения она перестает определяться. То есть создаются предпосылки к возможному назначению анти-EGFR антител. Такой феномен получил название NeoRAS. В более ранних исследованиях данная ситуация в контексте изучения опухолевого материала встречалась нечасто и описывалась примерно у 1,6 % пациентов.

На ASCO представили результаты исследования из Японии — GOZILA. В итоговый анализ включили данные 478 пациентов с мКРР и мутацией в генах RAS, при этом в образце крови, взятом при прогрессировании на любой из линий лечения, мутация в плазме крови отсутствовала у 19 % пациентов. Однако после отбора пациентов, у которых цоДНК присутствовала (выявлялись мутации в других генах), данный процент уменьшился до 9,8 %.

Шанс реализации феномена NeoRAS повышался среди пациентов без метастазов в печени и уменьшался при наличии мутаций в гене *KRAS* с локализацией во втором экзоне. В исследовании планируется в дальнейшем оценить у таких пациентов эффективность анти-EGFR терапии. Но пока сообщается лишь об одном объективном ответе среди 6 пролеченных пациентов, при этом больному проводилась терапия по схеме «иринотекан с цетуксимабом».

В общем, пока данный подход требует проспективной валидации, так как известно, что феномен исчезновения мутации может носить кратковременный транзитный характер, а также определяться недостаточным объемом опухолевой нагрузки при специфических сайтах метастазирования (легкие, брюшина, лимфоузлы).

— **Многим больным КРР необходима поддерживающая терапия. Были ли представлены интересные работы в этом направлении?**

— Напомню, что после завершения 8–12 курсов индукционной химиотерапии при метастатическом КРР можно оставить пациента

Продолжение на с. 6 ▶

Что нового в диагностике и лечении рака толстой кишки?

◀ Окончание, начало на с. 4

под наблюдением, перейти на интермиттирующий характер лечения или назначать поддерживающую терапию по схеме «фторпиримидины с бевацизумабом» либо анти-EGFR антитела с режимом de Gramont или без него.

Первый вариант интересен тем, что пациент может отдохнуть от лечения. А при прогрессировании ему можно повторно назначить ранее прекращенную схему терапии, как это было в исследовании IMPROVE — при применении режима FOLFIRI с панитумумабом (отдых после 8 курсов). При этом было показано увеличение такого параметра эффективности, как ВБПБ за весь период лечения (ВБПБ2), то есть были учтены события прогрессирования при повторном назначении данного режима после отдыха. Тогда как в контрольной группе, в которой режим FOLFIRI с панитумумабом проводился до прогрессирования или неприемлемой токсичности, события ограничивались лишь первой линией. Ожидаемо, что в экспериментальной группе такой критерий мог оказаться лучше.

Но вот на ASCO — 2023 сообщили результаты ОВ пациентов в исследовании FOLFIRI. Они оказались неразличимы при сравниваемых лечебных подходах. Недостатком исследования также было отсутствие группы поддерживающей терапии по схеме «панитумумаб с режимом de Gramont». Таким образом, в разнообразии вариантов ведения пациентов после восьми курсов индукционной химиотерапии необходимо выделение клинических факторов выбора оптимальной стратегии, чему были посвящены несколько постерных работ.

Основным поставщиком таких работ явилось исследование Panama по сравнению панитумумаба с de Gramont или только de Gramont после восьми курсов терапии первой линии FOLFOX с панитумумабом. Авторы пришли к выводу, что в отношении ВБПБ добавление ко фторпиримидинам анти-EGFR антитела было эффективным при метастазах в печени с очагами более 5 см, а также при отсутствии метастазов в лимфоузлах. Однако в отношении ОВ была получена лишь тенденция к улучшению при метастазах в печени более 5 см.

В другом поданализе было показано негативное значение при трехкратной разнице диаметров наименьшего и наибольшего очагов в печени, что, возможно, требует более агрессивного лечения. Это косвенно подтверждается результатами поданализа исследования ERMES, в котором сравнивали поддерживающую терапию цетуксимабом после восьми курсов по схеме «FOLFIRI с цетуксимабом» и продолжение полноценного режима до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Отмечено, что при достижении раннего уменьшения опухоли, определяемого как сокращение на $\geq 20\%$ суммы таргетных очагов на 8-й неделе индукционного режима лечения, можно деэскалировать его до монотерапии анти-EGFR антителом. В обратной ситуации выигрывал более интенсивный подход к лечению.

— Как бы вы подытожили результаты этих исследований по поддерживающей терапии?

— Мне кажется, что в случае эффекта на первой линии, особенно при небольших проявлениях болезни к концу 8-го курса, можно оставить пациента на минимальной



поддерживающей терапии или предоставить ему полноценные лечебные каникулы. В ситуации стабилизации или при большой опухолевой нагрузке желательно не уменьшать интенсивность лечения менее комбинации de Gramont с анти-EGFR антителами. А может быть, и продолжать иринотекан-содержащий режим до прогрессирования или непереносимости.

Насколько это справедливо — увидим в последующих исследованиях. Так ли это оправданно и для схем с бевацизумабом? Вероятно — да, ранее и нашей группой были выявлены аналогичные тенденции.

— Итак, вы обратились к российским исследованиям КРР. А какая самая яркая работа проведена за последнее время?

— Думаю, это было многоцентровое ретроспективное исследование, результаты которого наша группа из 22 специалистов пяти городов России опубликовала в 2021 году. Наша цель состояла в оценке встречаемости мутаций в гене *BRAF* при мКРР у российских пациентов. Напомню об агрессивном течении и неблагоприятном прогнозе при метастатическом раке с мутацией в гене *BRAF* (медиана продолжительности жизни с момента начала первой линии терапии составляет, по данным популяционного исследования США и Канады, всего 6 мес), а также о появлении новых опций системной терапии при лечении данного подтипа опухолей: комбинации ингибиторов *BRAF* и анти-EGFR антител с ингибиторами MEK или без них. Примечательно, что в зарубежных исследованиях частота встречаемости данной альтерации доходит до 8–10%. В то же время популяционных данных о встречаемости мутаций в гене *BRAF* в РФ опубликовано не было. Получение таких данных и стало нашей задачей.

Мы изучили результаты 8648 заключений молекулярно-генетических лабораторий семи клиник РФ, отобрав все такие случаи (437) до 2018 г. включительно с наличием мутаций в гене *BRAF* у больных КРР за все время работы лабораторий. Частота встречаемости мутации в гене *BRAF* при раке толстой кишки в России составила 5% ($n = 437$) и в подавляющем большинстве была представлена му-

тацией V600 — вот главный результат нашего исследования.

В дальнейшем проводился поиск клинических данных пациентов с известным результатом генетического анализа. В итоге ретроспективные клинические данные нам удалось собрать у 131 (30%) из 437 пациентов. Как показало наше исследование, чаще всего первичная опухоль с данной альтерацией локализуется в правых отделах ободочной кишки и прямой кишке, а метастати-

ческое поражение обычно затрагивает печень и брюшину. Интересно, что, анализируя результаты лечения этой популяции больных, мы не обнаружили различий в ВБПБ между тройными и двойными комбинациями первой линии химиотерапии, что ставит под вопрос необходимость интенсификации инициальной химиотерапии при наличии мутации *BRAF* (рис.).

С учетом того, что это было наиболее крупное исследование оценки встречаемости мутации в гене *BRAF* в РФ и что в нем участвовали высокоспециализированные лаборатории и ведущие онкологические клиники, полученные выводы важны для применения в клинической практике.

— Получается, что в нашей стране мутация в гене *BRAF* встречается реже, чем в США. Значит, по этому показателю мы уникальная страна?

— Нет, здесь мы не уникальны. Близкая частота встречаемости мутаций гена *BRAF* характерна для стран Южной Америки и Азии, за исключением Японии. Еще одной особенностью пациентов из малоразвитых стран с мутацией в гене *BRAF* оказалась частая локализация первичной опухоли в прямой кишке, что характерно и для нашей популяции (21,4%), зато казуистически редко встречается в Европе и США. Вероятно, частота встречаемости мутации в гене *BRAF* и взаимосвязь с локализацией первичной опухоли связаны не с генетическими этническими особенностями, а с особенностями питания, факторами окружающей среды и изменениями микрофлоры организма.

Александр Рылов, к.м.н.

АБВ ПРЕСС НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО –
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru medvedmosti.media netoncology.ru

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ОНКОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

САРКОМЫ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

Русский Биотерапевтический Журнал

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

Урология сегодня

Акушерство и гинекология

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

iOS

Рак молочной железы у мужчин

Уже не первый год RUSSCO по инициативе своего председателя, профессора С.А. Тюляндина, проводит вебинары под названием «Редкие опухоли». На одном из них, состоявшемся 27 мая 2023 года, с лекцией «Рак молочной железы у мужчин» выступила доктор медицинских наук Мона Александровна Фролова, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Мона Александровна ФРОЛОВА

Д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России



НИЗКАЯ НАСТОРОЖЕННОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин — очень редкое заболевание. Опухоли молочной железы, развивающиеся у представителей сильного пола, составляют лишь 1 % от всех случаев РМЖ и тоже лишь 1 % от всех злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин. Смертность от РМЖ у мужчин составляет 0,2 % на фоне всех остальных опухолевых болезней представитель сильного пола. На 100 тыс. мужского населения приходится только один случай этого рака, тогда как на 100 тыс. женского встречаются 126 случаев РМЖ.

К сожалению, исследований относительно РМЖ у мужчин проводится совершенно недостаточно, опять-таки в связи с редкостью данного заболевания. Поэтому онкологам приходится транслировать на эту опухоль те знания о принципах ведения больных, которые накоплены в отношении РМЖ у женщин.

Средний возраст выявления РМЖ у мужчин составляет 68 лет, тогда как у женщин — 62 года. Главная особенность РМЖ у мужчин, которая на сегодня определяет основную стратегию лечения, заключается в том, что 95 % подобных опухолей являются гормонозависимыми, то есть имеют экспрессию рецепторов эстрогенов, прогестерона или андрогенов. Самый частый гистологический тип РМЖ у мужчин — инфильтративная протоковая карцинома (87,6 % против 81,3 % у женщин). Второе место по встречаемости занимает папиллярная карцинома. Инфильтративный дольковый рак у мужчин практически не обнаруживается.

В связи с катастрофически низкой настороженностью мужчин по отношению к РМЖ вследствие практически полного отсутствия знаний об этой патологии среди населения, а также из-за недостаточной осведомленности врачей общей практики о ранних признаках болезни больше чем в половине случаев РМЖ у больных мужского пола выявляется уже в распространенной стадии.

Наиболее часто выявляемые соматические мутации при РМЖ у мужчин связаны с генами *PIK3CA* (20 % против 30–40 % у женщин), *GATA3* (15 %) и *TP53* (7 %).

В 2020 году при участии 37 пациентов впервые проведено молекулярное профилирование РМЖ с использованием генетической панели PAM500. У 56 % мужчин выявлен люминальный В подтип РМЖ, у 39 % — люминальный А, у 5 % — базально-подобный подтип. Ни одного HER2-позитивного рака это профилирование не обнаружило.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Генетические факторы становятся причиной РМЖ у мужчин в 4–40 % случаев (по данным разных публикаций). Конечно, разброс тут

велик, поэтому сделать вывод об истинном влиянии наследственных механизмов не просто. Но я бы с осторожностью предположила, что генетические факторы в возникновении РМЖ у мужчин имеют большее значение, чем у женщин. Риск развития РМЖ в течение мужской жизни составляет 1–5 % для носителей мутации в гене *BRCA1* и 5–10 % — в гене *BRCA2*.

Частота встречаемости наследственных мутаций у мужчин заметно отличается от женских показателей. Чаще всего такие мутации у них поражают ген *BRCA2* (47 %), на втором

Показания к нео/адьювантной лекарственной терапии (химиотерапия, анти-Her2 терапия, гормонотерапия) при злокачественных новообразованиях молочных желез у мужчин такие же, как и у женщин

месте в этом плане находится ген *CHEK2* (31 %), далее в порядке убывания следуют гены *BRCA1* (9 %), *PALB2* (7 %) и *ATM* (4 %).

В связи со столь частой встречаемостью наследственных мутаций у мужчин буквально всех пациентов с диагностированным РМЖ необходимо направлять на генетическое тестирование, причем независимо от возраста и молекулярного подтипа опухоли. Это требование закреплено во всех клинических рекомендациях (КР) по данному заболеванию. Вот, например, как в одной из самых последних редакций КР (2023) по наследственному РМЖ сформулированы рекомендации, которые для снижения риска развития данной опухоли лечащий врач должен дать носителю наследственных мутаций *BRCA1/2*:

- регулярные самообследования примерно 2–3 раза в год начиная с 35 лет;
- осмотр онкологом каждые 12 месяцев (тоже с 35 лет);
- при наличии гинекомастии необходимо рассмотреть необходимость выполнения маммографии 1 раз в год начиная с 50 лет;
- предусмотреть выполнение маммографии в возрасте на 10 лет меньше того, в котором у родственника пациента был диагностирован РМЖ.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Кроме наследственных есть и другие факторы риска РМЖ у мужчин, главным образом связанные с эндокринными нарушениями. Это повышенный уровень эстрогенов на основе эндогенного или экзогенного механизма, обусловленного, например, приемом лекарств для терапии рака простаты.

Также вероятность развития РМЖ повышается у мужчин с ожирением, циррозом, орхитом, гинекомастией, тестикулярными повреждениями. Ранее проведенная по поводу, например, гемобластозов лучевая терапия или радиационные повреждения в анамнезе увеличивают опасность возникновения мРМЖ. Как сообщалось в одной из публикаций 1951 года, после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки у японских мужчин такие опухоли стали диагностироваться чаще.

Прогностические данные при мРМЖ противоречивы, но складывается впечатление, что мужской прогноз достаточно часто хуже женского. Возможно, это связано с выявлением РМЖ у мужчин на более распространенной стадии. В то же время в исследованиях, показавших худшую общую выживаемость (ОВ) при опухолях у мужчин, зафиксировано много смертей от других ЗНО (рак простаты, колоректальный рак, рак легкого) и неопухолевых заболеваний. Вот почему здесь требуется продолжение исследований, а окончательное заключение по сравнению указанных прогнозов пока делать рано.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

При хирургическом лечении РМЖ у мужчин, как и у женщин, необходимо стремиться к выполнению органосохраняющей операции (лампэктомии), если нет показаний к мастэктомии. В ходе лампэктомии удаляется только опухоль или вместе с ней лишь небольшая часть окружающей здоровой ткани (секторальная резекция). Проведенное в США клиническое исследование доказало, что выполнение органосохраняющих операций по сравнению с мастэктомиями не ухудшило общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) мужчин с РМЖ. Другие виды локального лечения с биопсией сторожевого лимфоузла, а также лучевая терапия должны выполняться по тем же показаниям, что и у женщин.

Обсудим теперь принципы медикаментозного лечения РМЖ у мужчин. Поскольку мРМЖ, как правило, гормонозависимое заболевание, препаратом выбора в адьювантной гормонотерапии здесь является антиэстроген тамоксифен. Препарат действует и как антагонист, и как агонист рецепторов эстрогена в различных тканях. У мужчин с РМЖ в клетках опухоли тамоксифен проявляет главным образом антиэстрогенное действие, препятствуя связыванию эстрогенов с эстрогеновыми рецепторами. Но в отличие от рецепторного комплекса с эстрогеном рецепторный комплекс с тамоксифеном препятствует синтезу ДНК в ядре, угнетает деление клетки, что приводит к регрессии опухолевых клеток и их гибели.

При противопоказаниях к назначению тамоксифена (например, указание на тромбозы в анамнезе) КР советуют использовать ингибиторы ароматазы (ИА), но обязательно вместе с аналогами агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, то есть с лекарствами, которые подавляют функцию гонад. А также в комбинации с остеомодифицирующими агентами для уменьшения риска развития костных остеопоротических событий. Еще раз подчеркну, что ИА у обсуждаемых нами пациентов нельзя применять без подавления функции яичек.

В многофакторном сравнительном анализе прием ИА в качестве адьювантной терапии ассоциировался с ухудшением ОВ по сравне-

нию с адьювантной терапией тамоксифеном. Так, в первом случае через 120 месяцев в живых осталось около 30 % мужчин с РМЖ, а во втором — в 2 раза больше. Но каковы же причины столь существенной разницы?

Специальное исследование показало, что в результате назначения ИА происходит неполное подавление продукции эстрадиола, с одной стороны, и повышение уровня тестостерона — с другой. В свою очередь, это ведет к стимуляции андрогеновых рецепторов, а также к повышенной ароматизации и, как следствие, к образованию эстрадиола. И так, в конце концов именно увеличение продукции эстрадиола и ослабляет противоопухолевые эффекты ИА.

А бывают ли у мужчин доброкачественные опухоли молочной железы? Да, но липомы, аденомы и кисты встречаются еще реже, чем ЗНО этого органа. Гораздо чаще мужчины обращаются к хирургу (особенно во время боевых действий) по поводу ушибов и ранений молочных желез. На почве сильных ушибов могут развиваться асептические некрозы жировой клетчатки, которые в ряде случаев приводят к фиброзным изменениям, а также к сморщиванию железы. Такие патологические изменения могут быть приняты за РМЖ.

МЕЖДУНАРОДНАЯ БАЗА

Уже в нескольких исследованиях доказано: хотя адьювантная химиотерапия РМЖ у мужчин и не приводит к увеличению опухолеспецифической выживаемости, но зато она повышает ОВ. Чаще всего выигрыш от подобного лечения получают пациенты с опухолями IIIA и более распространенных стадий, то есть такими, размер которых превышает 5 см.

Таким образом, адьювантную химиотерапию целесообразно назначать прежде всего мужчинам с признаками неблагоприятного прогноза. Подобные же принципы борьбы с РМЖ актуальны и для женщин. В основном сходны для обоих полов и общие принципы терапии метастатического РМЖ. При таких заболеваниях назначаются:

- тамоксифен при гормонозависимом раке;
- ИА — обязательно с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона;
- стероидный антиэстрогенный препарат фулвестрант, способный не только блокировать рецепторы эстрогенов, но и в последующем разрушать их;
- ингибиторы CDK4/6, mTOR, PI3K, PARP;
- химиотерапия при висцеральном кризе, тройном негативном раке и некоторых других показаниях.

Эксперты в области онкомаммологии из развитых стран сегодня признают: поскольку РМЖ у мужчин — очень редкая опухоль, клинические исследования здесь проводить сложно. Необходима международная база данных по ведению пациентов с этой разновидностью рака, куда будет стекаться информация из разных стран, что в конечном итоге позволит осуществлять анализ на большой выборке больных.

Александр Рылов, к.м.н.

Достойные оригинала аналоги от отечественных производителей

По данным академика А.Д. Каприна, представленным на IX международном форуме «Белые ночи — 2023», в 2022 году заболеваемость ЗНО в России составила 428 тыс. случаев на 100 тыс. населения, а умерли по этой причине 624 тыс. больных. С 2016 по 2022 год число онкологических пациентов под диспансерным наблюдением выросло с 3,4 до 4 млн. К 2025 году прогнозируется увеличение этого показателя до 4,1 млн, а еще через 5 лет — до 4,9 млн. Это значит, что будет возрастать и потребность в качественных, высокоэффективных, безопасных и доступных противоопухолевых препаратах, продлевающих жизнь таким больным.

СПАСАТЕЛЬНЫЙ КРУГ

Как восполнить возрастающую потребность онкологических пациентов в необходимых им лекарственных средствах в условиях нестабильности внешнеэкономической ситуации и риска прекращения поставок из-за рубежа оригинальных версий препаратов? Ответ очевиден — путем налаживания производства достойных оригинала дженериков, которые уже сейчас занимают существенную часть отечественного рынка противоопухолевых лекарств. По словам министра здравоохранения РФ Михаила Мурашко, за 2021–2022 г. зарегистрировано 135 противоопухолевых препаратов, и еще около 250 ждут своей очереди.

Примером успешного замещения импортного препарата достойным оригиналом дженериком, выпускаемым рядом отечественных производителей, может служить сунитиниб — многоцелевой низкомолекулярный ингибитор рецепторов более чем 80 различных тирозинкиназ (РТК), задействованных в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов. Сунитиниб оказался своего рода спасательным кругом для больных целым рядом ЗНО, в первую очередь — почечно-клеточным раком (ПКР). Это одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний и наиболее часто встречающийся тип опухоли почки (9 из 10 ее новообразований — это ПКР).

Ежегодно в мире диагностируют около 210 тысяч новых случаев данного ЗНО, что составляет около 2 % в структуре онкологической заболеваемости, причем две трети больных выявляют в развитых странах, и Россия не исключение. По темпам прироста онкологической заболеваемости у нас в стране ПКР устойчиво занимает третье место (35,83 %) после рака предстательной и щитовидной желез, а ежегодно умирают от него более 8 тыс. наших соотечественников.

Основным методом лечения при локальных I–III стадиях ПКР является хирургический, при этом 10-летняя выживаемость больных после операции варьирует от 30 до 85 % в зависимости от стадии. Но как же тогда быть с неоперабельными больными, срок жизни которых исчисляется месяцами? Благодаря появлению сунитиниба их перспективы существенно улучшились. Пациенты с метастатическим ПКР, получающие сунитиниб в качестве терапии первой линии, обычно живут дольше двух лет, а в некоторых случаях лечение продолжается до 6 лет и более.

В числе первых пероральных таргетных препаратов для терапии распространенного и/или метастатического ПКР, а также гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) сунитиниб был зарегистрирован в США в январе 2006 г. после одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пище-

вых продуктов и медикаментов (FDA). В России регистрация сунитиниба для лечения больных ПКР произошла годом позже — в августе 2007 г., а в 2012 г. его включили в отечественный перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП). Помимо случаев ПКР и ГИСО сунитиниб применяется также для лечения больных с неоперабельными или метастатическими высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.

МОЩНЫЙ ИНГИБИТОР

Сунитиниб является мощным ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и β), факторов роста сосудистого эндотелия (VEGFR-1, -2 и -3) и стволовых клеток (KIT), а также рецепторов Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT), колониестимулирующего фактора (CSF-1R) и нейротрофического глиального фактора (RET). Препарат ингибирует фосфорилирование многих РТК (PDGFR β , VEGFR-2 и KIT) в ксенографтах опухолей, экспрессирующих целевые РТК *in vivo*, а кроме того, демонстрирует подавление роста опухоли или ее регрессию и/или подавление метастазов в экспериментальных моделях различных опухолей. Сунитиниб также продемонстрировал способность ингибировать рост опухолевых клеток, экспрессирующих deregулированные целевые РТК (PDGFR, RET или KIT), *in vitro* и PDGFR β - и VEGFR-2-зависимый ангиогенез *in vivo*.

ПКР: ПЕРВАЯ ЛИНИЯ

Стандарты лечения метастатического ПКР в последние два десятилетия претерпели значительные изменения — от безуспешных попыток лучевой и цитостатической терапии до обнадеживающих результатов таргетной и специфической иммунотерапии. Поскольку в клинической практике сунитиниб при ПКР применяется с 2006 г., сейчас это один из наиболее изученных препаратов, доказавших свою эффективность в лечении больных с данным диагнозом. Воздействуя на рецепторы VEGFR, PDGFR, FGFR, c-KIT и RET, сунитиниб подавляет патологический ангиогенез, рост опухоли и ее метастазирование, а также стимулирует рост и развитие лимфатических сосудов.

Преимущество сунитиниба перед неспецифической иммунотерапией было доказано в исследованиях Motzer с соавт., а в рандомизированных исследованиях RECORD-3 и SWITCH было подтверждено, что сунитиниб эффективнее ряда таргетных препаратов (эверолимуса и сорафениба соответственно) в качестве первой линии терапии мПКР. Рандомизированное исследование III фазы CARMENA продемонстрировало значимость монотерапии сунитинибом для больных мПКР из групп промежуточного и плохого прогноза.

Хотя с момента регистрации препарата прошло уже 17 лет, однако и сегодня, несмотря на успехи таргетной иммунотерапии, применение ингибиторов рецепторов тирозинкиназ, в том числе сунитиниба, является стандартом первой линии терапии при благоприятном прогнозе, вариантом лечения при наличии противопоказаний к другим методам терапии и худшем прогнозе, а также практикуется в последующих линиях терапии ПКР. Это зафиксировано в клинических рекомендациях «Злокачественные новообразования почек, почечных лоханок, мочеточника, других и неуточненных мочевых органов», утвержденных Минздравом России в 2022 году.

ГИСО: ВТОРАЯ ЛИНИЯ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли составляют 0,1–3 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Чаще всего выявляются ГИСО желудка (60–70 %), тонкой кишки (25–35 %), реже — опухоли прямой, ободочной кишки и пищевода. Основной механизм развития ГИСО — гиперэкспрессия клетками тирозинкиназного рецептора фактора стволовых клеток c-KIT (CD117) и его гиперактивация, вызывающая передачу сигнала в клетке по сигнальным путям RAS/MAPK и PI3K/AKT. Рецептор c-KIT (CD117) — главный иммуногистохимический маркер ГИСО (положительный в 95 % случаев), и его эффективный ингибитором зарекомендовал себя сунитиниб.

В клинических рекомендациях «Гастроинтестинальные стромальные опухоли», утвержденных Минздравом России в 2020 г., сунитиниб назван препаратом второй линии лечения больных с метастатическими ГИСО, резистентными к иматинибу. Препарат рекомендован в дозировке 50 мг ежедневно в течение 4 недель с двухнедельными интервалами (режим 4 недели / 2 недели). Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — Ib).

Необходимо предупредить пациента, что сунитиниб принимают перорально независимо от еды. Альтернативным режимом лечения является ежедневный и непрерывный прием внутрь 37,5 мг сунитиниба. Данный режим обладает менее выраженной токсичностью при сопоставимой эффективности.

При необходимости совместного приема сунитиниба с ингибиторами или индукторами фермента CYP3A4 доза препарата может уменьшаться или увеличиваться. Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — IIb). Следует учитывать, что эффективность и (или) токсичность сунитиниба может существенно изменяться при совместном применении с индукторами и (или) ингибиторами фермента CYP3A4.

При эффективности лечения или на фоне очагового прогрессирования заболевания можно также рассмотреть вопрос о циторедуктивной операции. Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — III).

НЭО ПЖ: ЗАМЕТНЫЙ ЭФФЕКТ

В доклинических и клинических исследованиях сунитиниб показал свою эффективность

при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (НЭО ПЖ), распространенность которых составляет 1 случай на 100 тысяч человек. В 2008 г. Beaumont и соавт. представили результаты клинического исследования II фазы, в котором 106 ранее предлеченным пациентам с НЭО ПЖ проводилась терапия сунитинибом. Объективный эффект в виде частичного ответа был достигнут лишь у 10 %, однако у 80 % зарегистрирована стабилизация болезни. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 40 недель, а годичная выживаемость — 82,8 %.

В многонациональном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы, выполненном Raymond и соавт., 171 пациент с метастатическими или неоперабельными высококодифференцированными НЭО ПЖ ежедневно получал внутрь 37,5 мг сунитиниба или плацебо. В группе сунитиниба выявлено статистически значимое увеличение ВБП (11,4 месяца против 5,5), а также общей выживаемости (9 смертей против 21). Исследование завершилось досрочно в связи с большим количеством осложнений и смертей в группе плацебо, низкой выживаемостью без прогрессирования (ВБП). Однако на основании именно этого исследования препарат был зарегистрирован для диссеминированных или неоперабельных НЭО ПЖ. Эти высокоvascularизованные опухоли в большом количестве экспрессируют несколько проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и ингибитор киназы фактора роста стволовых клеток (KIT). Сунитиниб ингибирует значительное количество рецепторов тирозинкиназ, ведущих к прогрессии НЭО ПЖ и ГИСО (VEGFR, PDGFR, KIT и др.), благодаря чему применение препарата связано с непосредственным противоопухолевым и антиангиогенным эффектом.

ОТЕЧЕСТВЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО

Оригинальная версия сунитиниба защищалась патентом до сентября 2022 г., а значит, уже больше года российские аналоги данного лекарственного средства выпускаются на законных основаниях. Выход на отечественный рынок качественных аналогов сунитиниба привел в конце апреля текущего года к существенному, практически в 7 раз — с 7297 до 1141 рубля за капсулу 50 мг (без НДС) — снижению стоимости препарата. Это сделало его намного более доступным для пациентов.

Сунитиниб выпускается рядом отечественных фирм, в том числе компанией «ОЗОН», которая входит в топ-10 лидирующих фармпроизводителей России. Объем продукции компании составляет более 3 миллиардов таблеток и капсул в год, а производство соответствует требованиям стандарта надлежащей производственной практики GMP и ведется на современном оборудовании известных мировых производителей. Не в последнюю очередь благодаря этому отечественный сунитиниб по своим характеристикам, включая эффективность и безопасность, соответствует оригинальному препарату и может служить его достойной заменой, а кроме того, его закупки по сравнению со стоимостью оригинальной версии позволяют существенно сэкономить бюджет.

Ирина Ковалева

Можно ли улучшить лечение онкологических больных без больших финансовых вливаний?

В прошлом номере нашей газеты был опубликован обзор доклада на IX петербургском международном форуме «Белые ночи — 2023» главного внештатного онколога Минздрава России академика А.Д. Каприна «Состояние онкологической помощи в РФ». Мнение о ее состоянии высказал в беседе с нашим корреспондентом Николай Викторович Кислов, к.м.н., онколог ГБУЗ «Областная клиническая онкологическая больница» Ярославской области.

— Думается, академик А.Д. Каприн намеренно не коснулся в своем выступлении темы, которую вы неоднократно поднимали в нашей газете: при недостаточном финансировании здравоохранения в целом и онкологии в частности эффективность лечения так и будет далека от желаемой. Ведь вопросы финансирования онкологической службы решаются не ее руководителем, а на гораздо более высоком уровне. Поэтому Андрей Дмитриевич и сосредоточился на том, что можно изменить усилиями самой онкологической службы. Насколько, по вашему мнению, можно улучшить лечение онкологических больных без больших финансовых вливаний, но путем разных малобюджетных реформ? Могут ли они привести к качественным сдвигам к лучшему или только к небольшим успехам?

— По поводу вашего первого утверждения могу сказать, что не знаю, почему Андрей Дмитриевич не остановился в своем докладе



на проблеме недостаточного финансирования онкологической службы. Об этом остается лишь догадываться. Возможно, потому что все и так в курсе давно сложившихся обстоятельств. Что касается уровня решения вопросов финансирования, не могу с вами согласиться. Кто же, как не главный специалист, должен информировать финансовые институты государства о реальных потребностях отрасли?

Но я заметил, что в конце своего выступления докладчик все-таки коснулся темы финансирования, напомнив, что федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» был запланирован с 01.01.2019 до 31.12.2024 включительно и что готовится обращение к правительству по поводу продолжения выделения средств. Поэтому я не сомневаюсь, что руководитель нашей службы хорошо представляет себе всю остроту проблемы. А она состоит в том, что нынешний уровень

Продолжение на с. 10 ▶

OZON
ФАРМАЦЕВТИКА

- ПРЕПАРАТ 1-ОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В 1-Й ЛИНИИ У ТЯЖЕЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОТЯГОЩЕННЫМ СОМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ



Сунитиниб

Противоопухолевое средство

- ➕ Высокий профиль безопасности
- 📄 Возможность применения у пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом
- ✓ Входит в клинические рекомендации и стандарты лечения
- ⚙️ Высокая селективность и специфичность

Формы выпуска Сунитиниб Озон:
Капсулы 12,5 мг №28
Капсулы 25 мг №28
Капсулы 50 мг №28

Реклама

Можно ли улучшить лечение онкологических больных без больших финансовых вливаний?

◀ Продолжение, начало на с. 9

финансирования в рамках данной программы позволяет обеспечить выполнение клинических рекомендаций не более чем на четверть от должного — как в отношении диагностики, так и противоопухолевого лечения.

Можно ли заметно улучшить ситуацию без увеличения выделяемых средств? Уверен, это невозможно! Прошу у читателей прощения за необходимость повторения банальных вещей. За последние десятилетия онкология стала одной из самых динамично развивающихся областей мировой медицины не потому, что коллеги как-то по-новому научились аускультывать легкие, собирать анамнез или расшифровывать анализ мочи, а за счет внедрения новых высоких технологий в диагностике и лечении, стоимость которых по определению тоже высока.

Любимая «малобюджетная реформа», кочующая из одного плана мероприятий в другой как результат всевозможных проверок, знаете какая? «Усиление контроля»! Что надо сделать, если не хватает, например, объемов компьютерной томографии (КТ) с болюсным контрастированием, выполнение которой обосновано клиническими рекомендациями? Ответ простой: усилить контроль за ее назначением путем каких-нибудь согласований, например. Не хватает иммуноонкологической терапии? Да пожалуйста! Только сначала за ее назначением потрудитесь-ка зайти на заседание врачебной комиссии! И результат бюрократических нововведений всегда одинаковый: ровным счетом ничего не меняется. Как не хватало объемов КТ или льготных препаратов для иммунотерапии, так их по-прежнему недостаточно.

— В качестве первой меры улучшения онкологической помощи А.Д. Каприн назвал повышение качества диспансерного наблюдения (ДН) и объема включенных в него больных. Вы с этим согласны? Это действительно первоочередное усовершенствование в онкологической службе, которое стоит на повестке дня, если уж мы заговорили о малобюджетных мерах?

— Не думаю, что в повышении качества ДН содержатся большие резервы для изменения ситуации. Основное достоинство этого целевого показателя (одного из четырех в федеральном проекте) — возможность его весьма быстрого улучшения. Вот только не в реальной ситуации, а на бумаге. На мой взгляд, этот показатель в среднем по отрасли, без учета локализаций опухоли, на выживаемость пациентов не особо влияет. Но в чем я согласен с Андреем Дмитриевичем, так это в том, что сам по себе тезис о необходимости повышения качества ДН, конечно, очень правильный.

Следует уточнить, что под ДН в данном случае понимается проведение периодического обследования радикально пролеченных пациентов с определенной частотой и в объемах, описанных в соответствующих разделах клинических рекомендаций по каждой локализации. Соответственно, проблема качества ДН стоит на третьем месте после двух других: своевременного выявления онкологических заболеваний в первичном звене и адекватного проведения специального противоопухолевого лечения в специализированных

ФИНАНСЫ ПОЮТ РОМАНСЫ

Правительство РФ внесло в Госдуму РФ проект федерального бюджета на 2024–2026 годы. По разделу «Здравоохранение» бюджет на 2024 год — 1,62 трлн рублей, что в денежном выражении без учета текущих цен превышает показатель 2023 года на 7,2 %. Однако доля профильных расходов в общем объеме бюджета сократится с 5,3 % до 4,4 %, также на 6 % меньше средств уйдет на профильный нацпроект. Урезанию подверглось финансирование федеральных проектов «Борьба с онкозаболеваниями», «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и др., а также на 1 млрд рублей меньше будет потрачено на недавно стартовавший федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом».

Общий бюджет раздела «Здравоохранение» в 2024 году — 1,62 трлн рублей — это 0,9 % от ВВП и 4,4 % в общих расходах федерального бюджета, тогда как в нынешнем году ожидается исполнение на 1,569 трлн рублей, а плановое значение этого года — 1,511 трлн рублей (5,3 % от всех расходов).

Расходы по национальному проекту «Здравоохранение» по сравнению с плановым показателем 2023 года сократятся на 18,7 млрд рублей (на 6 %). Сокращение коснется основных федеральных проектов: на проект «Борьба с онкозаболеваниями» потратят 147,4 млрд вместо заложенных в 2023-м 152,1 млрд рублей, бюджет проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» сократится еще сильнее — сразу на 12,7 % (до 20,3 млрд рублей), «Модернизация первичного звена» — на 8,3 млрд рублей (до 81,6 млрд рублей). Значительное снижение зафиксировано по проектам «Развитие сети НМИЦ», «Создание ЕГИСЗ» и другим.

Уменьшение бюджетов произошло по ряду направлений. Меньше средств будет направлено на переоснащение онкологических отделений (минус 900 млн рублей), формирование сети НМИЦ (минус 1,1 млрд рублей), создание единого цифрового контура (минус 607,8 млн рублей), переоборудование сосудистых центров (минус 2,3 млрд рублей), обеспечение профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов под диспансерным наблюдением (минус 626,7 млн рублей).

На проект «Борьба с сахарным диабетом», стартовавший в 2023 году, планируется потратить 9 млрд рублей вместо ранее заложенных 10 млрд.

учреждениях. И, на мой взгляд, даже при решении ресурсных проблем ДН как такового и приведении его качества в идеальное состояние улучшению результатов будет препятствовать недостаточное финансирование специализированной медицинской помощи по профилю «Онкология».

— А что в реальности происходит сейчас с ДН на северо-западе России, причем не только в крупных городах типа Ярославля, но и в небольших населенных пунктах и в сельской местности?

— В Ярославской области с показателем охвата ДН проблем нет. Только еще раз скажу, что объем такого охвата мало на что влияет. Попробую объяснить на примере. Возьмем две распространенные локализации ЗНО: рак молочной железы (РМЖ) и колоректальный рак (КР). При КР активное выявление прогрессирующего заболевания в ходе проведения ДН на фоне отсутствия клинических проявлений, безусловно, имеет смысл. Ведь многими исследованиями бесспорно доказано, что хирургическое лечение прогрессирующей данной патологии достоверно повышает выживаемость пациентов. А вот в лечении прогрессирующего РМЖ, напротив, основное значение имеет адекватное проведение системной лекарственной терапии.

Вот почему в клинических рекомендациях отражена необходимость периодического выполнения КТ после радикального хирургического лечения КР. Зато в ходе диспансерного наблюдения после аналогичного лечения РМЖ предусмотрено выполнение инструментального обследования только при наличии клинических показаний. Разумеется, кроме обязательной для всех пациенток маммографии раз в год.

В итоге приходим к тому, что качество ДН после радикального лечения КР зависит от возможности выполнения в рекомендованные сроки КТ с контрастированием в первичном звене. А во втором случае, при РМЖ, положительный результат зависит от своевременного выявле-

ния прогрессирования заболевания в результате обследования по клиническим показаниям и доступности противоопухолевой терапии.

Напомню, что целевой показатель федерального проекта по ДН, о котором мы говорим, буквально обозначен следующим образом: «Доля лиц в процентном отношении с онкологическими заболеваниями, прошедших обследование и/или лечение в текущем году, из числа состоящих под диспансерным наблюдением». Хорошо видно, что понятия «обследование» и «лечение» объединены. Поэтому любой из двух пациентов, приведенных выше, никак не наблюдавшийся в первичном звене, но каким-либо образом попавший для лечения прогрессирующего заболевания в онкодиспансер, будет учтен и внесет свой вклад в выполнение этого показателя.

— Значительную часть своего выступления Андрей Дмитриевич посвятил лучевой терапии, рассказав о том, что в России делается для улучшения такого лечения. А насколько доступна современная лучевая терапия пациентам в Ярославской области?

— Один из результатов программы по борьбе с онкологическими заболеваниями — практически полное переоснащение парка аппаратов лучевой терапии в специализированных учреждениях. Повышение качества лучевого лечения в результате этих мероприятий сложно переоценить. Могу сказать, что всем пациентам в Ярославской области радиотерапия полностью доступна, проводится на линейных ускорителях с использованием современных высокотехнологичных методик.

— Академик А.Д. Каприн назвал два вида ЗНО, по заболеваемости и смертности от которых в 2022 году мы заметно опережаем западные страны. Это рак шейки матки (РШМ), а также рак губы, полости рта и глотки. По мнению Андрея Дмитриевича, в первом случае столь высокая смертность обусловлена тем, что в нашей стране вакцинация против ВПЧ так и не включена в Национальный календарь профилакти-

ческих прививок (НКПП), а иммунизация по региональным программам проводится в недостаточном объеме. А как обстоят дела с вакцинацией против ВПЧ в Ярославской области?

— Совершенно согласен с Андреем Дмитриевичем. Вакцинация против ВПЧ должна проводиться чем раньше, тем лучше, причем для всей страны централизованно. Передавать решение этой задачи на уровень субъекта, на мой взгляд, совершенно неправильно. В Ярославской области сегодня такая программа отсутствует даже на региональном уровне, не говоря уж о НКПП.

А.Д. Каприн продемонстрировал удручающие показатели по РШМ по стране — заболеваемость и смертность у нас выше, чем в развитых странах, на фоне сниженных по сравнению с ними же показателей заболеваемости и смертности по всем видам злокачественных новообразований (ЗНО) в целом.

Это результат отсутствия вакцинации против ВПЧ и провальной ситуации с ранним выявлением данной патологии. Ключевое же объяснение наличия более высоких «грубых» показателей и заболеваемости, и смертности от ЗНО в целом в развитых странах состоит в более высокой продолжительности жизни их граждан (в среднем они живут на 7–10 лет дольше, чем в России) вследствие более успешного лечения других неинфекционных заболеваний. Если нам удастся существенно увеличить продолжительность жизни в стране, надо быть готовыми к естественному (!), а не вызванному плохим лечением росту «грубых» показателей заболеваемости и смертности от ЗНО.

— Выступая недавно на конференции «Высокотехнологическая медицинская помощь в гинекологии XXI века. Взгляд эксперта», профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, заметила, что за последние 10 лет заболеваемость РШМ в России выросла на 25 %, а в европейских странах на те же 25 % сократилась. Это результат принятой в 2014 году экспертами ВОЗ ключевой стратегии предупреждения РШМ с первичной профилактикой в виде вакцинации против ВПЧ девочек и мальчиков 9–13 лет. Три страны (Финляндия, Австралия и США) еще в середине прошлого десятилетия начали широкомасштабные программы иммунизации против ВПЧ. Несколько лет они сообщали о снижении заболеваемости только аногенитальными кондиломами, но затем пошла вниз и смертность от РШМ. Сегодня вакцинация против ВПЧ включена в национальные календари 91 страны, причем в 20 из них вакцинируют и девочек, и мальчиков.

В России же эта опухоль уже вышла на первое место как причина смерти от онкологических заболеваний среди женщин до 45 лет. В 35–45 % случаев РШМ впервые диагностируется уже на 3–4-й стадиях. Около половины женщин, которым был поставлен такой диагноз, умирают. Каждый день от этого заболевания в нашей стране погибают 17 женщин. Еще с середины 2010-х российские клинические рекомендации по ВПЧ-ассоциированным заболеваниям настаивают на проведении вакцинации против ВПЧ не только

▶ Продолжение на с. 12

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ и РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,*



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии

** Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)⁵

*** Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%⁵

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1⁵

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022).

2. Aapro M. et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084

3. Aapro M. et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33

4. Price K.L. et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.

5. Hesketh P.J. et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.

6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер: ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022). **Торговое наименование:** Акинзео®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Нетупитант + палоносетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист. Код АТХ: A04AA055. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. **Детский возраст до 18 лет.** Беременность. **С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания: Планирование беременности. Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®. Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50%. **Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. **Дети.** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео® у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. **Пациенты с нарушением функции почек.** Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты:** Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активно-контролируемых исследованиях у 1169 онкологических, получавших по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. **Инфекции и инвазии.** Редко: цистит. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания.** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипокальциемия. **Нарушения психики.** Нечасто: бессонница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. **Нарушения со стороны органов чувств.** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Нечасто: атриовентрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желудочковая экстрасистолия. Со стороны органов кровотока. Нечасто: гипертензия; редко: гипотензия. **Нарушения со стороны дыхательной системы.** Нечасто: икота. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Редко: боль в спине. **Общие нарушения.** Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение вкусоощущения. **Случаи из исследований.** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST-T в ЭКГ, повышение уровня тропонина. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео® при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективной. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлиненного интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT₃, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелскеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.

RU-AKY-06-2023-v01-print. Дата одобрения: 12.05.2023.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Три мифа о питании и онкологическом риске

◀ Окончание, начало на с. 1

1. Делящиеся в геометрической прогрессии злокачественные клетки умрут, если отказаться от сахара: опухоли просто не хватит энергии на бурный рост. Правда состоит в том, что исключать глюкозу из рациона бессмысленно: организм будет синтезировать ее из жиров и белков, чтобы обеспечить себя этим важнейшим источником энергии. Ограничение сахара важно на этапе профилактики для предотвращения чрезмерного набора веса, который повышает онкологический риск. Ожирение в 30–70 % случаев увеличивает вероятность развития целого ряда ЗНО, в том числе рака толстой и прямой кишки.

2. Отдельные продукты могут исцелить от ЗНО. Антиканцерогенные свойства приписывают чернике, брокколи, авокадо, малине, куркуме и др. Научных данных, подтверждающих это, нет. Зато известно другое: здоровое питание, богатое овощами и фруктами, цельным зерном и сложными углеводами, может снизить риск развития онкологического заболевания. Но употребление какого-то одного продукта не способно послужить ни защитой, ни тем более лекарством от ЗНО.

3. Тофу, соевое молоко и другие продукты из сои могут спровоцировать развитие рака молочной железы. Под подозрение попали изофлавоны сои, в частности генистеин, проявляющий свойства растительного эстрогена, но с гораздо более слабыми эффектами. Однако в ряде исследований было показано, что изофлавоны не влияют на риск развития рака.



Можно ли улучшить лечение онкологических больных без больших финансовых вливаний?

◀ Окончание, начало на с. 9

девушек, но и девочек 11–12 лет, еще до сексуального дебюта. Однако ожидание включения вакцинации против ВПЧ в Национальный календарь затянулось почти на 10 лет...

— Разумеется, в нашем городе прививку против ВПЧ можно сделать платно. Средняя цена такой услуги, по данным восьми частных клиник Ярославля, составила 13 076 руб. А средняя зарплата в городе — 47 951 руб. То есть одна такая прививка обойдется моей среднестатистической землячке в 27,3 % ее месячного дохода. Настолько это доступно — судите сами.

— А как обстоят дела в Ярославской области с раком губы, полости рта и глотки? Академик Каприн высказал мнение, что возможная причина высокой смертности россиян от этой патологии — недостаточная онкологическая настороженность стоматологов.

— Онконастороженность врачей общей практики и специалистов — это хорошо! Вот только рак головы и шеи в большей степени является медико-социальной проблемой, чем другие локализации. Любой практикующий онколог нарисует вам характерный портрет такого пациента. Это курящий, злоупотребляющий алкоголем мужчина с низким социальным статусом. Поэтому я бы не стал говорить, что повышение онкологической настороженности стоматологов, которые нередко видят таких пациентов, когда у них уже рот с трудом открывается из-за распространенного опухолевого процесса, кардинально изменит ситуацию.

Что касается других специалистов, то практическому применению принципа онкологической настороженности в первичном звене напрямую препятствует недостаток ресурсов, а именно инструментальных методов диагностики. Реализация данного принципа в первичном звене не означает, что каждому пациенту с подозрением на ЗНО будет тут же поставлен диагноз. Она подразумевает организацию обследования гораздо большего числа больных, чем выявленных случаев рака. Обещанные выплаты за диагностику онкологических заболеваний на 1–2-й стадии не могут компенсировать хлопот врача по организации обследования данной группы пациентов. За каждый такой впервые выявленный диагноз, подтвержденный при дальнейших исследованиях, ответственному за медосмотр врачу заплатят 500 рублей, направившему пациента к онкологу медработнику — 250 рублей, поставившему человека на диспансерный учет специалисту — 250 рублей. Приказ об этом под-

писал министр здравоохранения М.А. Мурашко в феврале прошлого года.

Система учета таких сведений и подачи их в территориальный фонд обязательного медицинского страхования (ТФОМС) для оплаты настолько громоздкая, что она не работает должным образом. Сообщалось, что в 2021 г. медицинские организации использовали на эти выплаты только 0,04 % от выделенных 502,9 млн руб., то есть 194 тыс. рублей на всю страну!

Врачу общей практики или терапевту в условиях постоянных переработок легче и проще поставить диагноз «хронический гастрит, обострение», назначить лечение из разряда «придешь потом», чем организовать обследование пациента с подозрением на рак желудка. А дальше ждать, ведь клинически явный рак «мимо не пройдет». Никаких объективных критериев оценки проявления онкологической настороженности (равно как и ненастороженности) нет, и разработка их, на мой взгляд, не предвидится.

— Из-за чего у пациентов в Ярославской области чаще всего не диагностируются ЗНО на начальных стадиях? Из-за безразличного отношения человека к своему здоровью, низкой настороженности врачей неонкологических специальностей, недооснащенности онкодиспансеров современным оборудованием для раннего скрининга рака?

— Я бы первой причиной назвал кадровый дефицит и недостаточные диагностические возможности в первичном звене. Оснащение диагностическим оборудованием региональных онкологических диспансеров находится на более высоком уровне, чем учреждений общей лечебной сети. Как следствие — онкодиспансеры берут на себя часть нагрузки первичного звена по обследованию пациентов, что не очень правильно. Отношение человека к своему здоровью — комплексная общественно-социальная проблема, которую одни онкологи точно не могут решить. А скринингом рака онкодиспансеры заниматься не должны.

Чтобы больше случаев ЗНО выявлялось на ранних стадиях, необходимо проведение популяционного скрининга рака пяти локализаций, эффективность которого не вызывает сомнений. Это КР, РМЖ, РШМ, рак предстательной железы и легкого. Диспансеризация, проводимая в общей лечебной сети с элементами раннего выявления онкологической патологии, не может считаться популяционным скринингом ни по одной из вышеперечисленных локализаций.

Организация популяционного скрининга — сложное мероприятие, требующее значительных усилий не только медицинского сообщества, но и органов власти, социальных институтов, широкой информационной поддержки. Это задача федерального масштаба.

Могу привести здесь наш пока еще печальный опыт неорганизации скрининга КР в Ярославской области. Мы подготовили и медицинское, и статистическое, и экономическое обоснование. Опубликовали статью в рецензируемом журнале. Поучаствовали во множестве совещаний на разных уровнях. Результат пятилетних усилий — скрининга колоректального рака в регионе нет.

— Важным направлением повышения эффективности лечения онкологических больных А.Д. Каприн считает более широкое использование молекулярно-генетического профилирования опухолей для определения их биологических подтипов. Он сожалеет, что наши онкологи, особенно в регионах, нередко лечат онкобольных только на основании TNM-классификации, а потому не могут доказательно включать в терапию ЗНО таргетные и иммуноонкологические препараты. Эта проблема актуальна и в Ярославской области?

— Честно говоря, я не услышал в докладе главного онколога тезиса о лечении пациентов в регионах только на основании TNM. Академик затронул тему геномного профилирования для назначения индивидуальной терапии, в том числе off label, как возможности улучшения результатов лечения. При ответе на данный вопрос нужно учитывать два обстоятельства.

В клинических рекомендациях содержатся требования обязательного выполнения иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований при определенных локализациях ЗНО для назначения таргетных и иммуноонкологических препаратов. Возможность проведения иммуногистохимических исследований, думаю, есть в каждом онкологическом диспансере. Лаборатории для выполнения молекулярно-генетических исследований есть не в каждом областном центре, но логистика отработана, тарифы на выполнение таких исследований в ОМС предусмотрены. Даже при отсутствии лаборатории в регионе существует возможность получения результата в течение 2–4 недель.

Что касается геномного профилирования опухолей, это достаточно затратное мероприятие со множеством нюансов с точки зрения интерпретации результатов и определения тактики лечения. Это очень индивидуальная история. Не думаю, что тут есть резервы для улучшения ситуации по отрасли в целом.

Для Ярославской области, как и для других регионов России, задача молекулярно-генетического типирования опухолей не является проблемой: есть клинические рекомендации, тарифы ОМС и фактические возможности. Гораздо более важной проблемой остается обеспечение пациентов необходимой терапией.

Александр Рылов, к.м.н.

Онкология Сегодня

№ 5 (55) 2023

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
abvpress.ru

Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта: Строковская О. А.
Выпускающий редактор: Ковалева И.В.
Корректор: Бурд И. Г.
Дизайн и верстка: Степанова Е. В.
Директор по рекламе: Петренко К. Ю.
retrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15.
Тел.: +7 (499) 929-96-19, e-mail: abv@abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1
Тираж 5000 экз. Заказ № 233157

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых

коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013. Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.