

Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ИЮНЬ 2018 №3 (28)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

Д.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Дорогие читатели!

Мы представляем вам третий номер газеты «Онкология Сегодня», выпущенный к IV Петербургскому международному онкологическому форуму «Белые ночи».

Темы этого выпуска традиционно разнообразны. Мы подготовили для вас обзор рекомендаций ESMO и ASCO по сопроводительной терапии при онкологических заболеваниях. Необходимость контроля над побочными эффектами неоднократно подчеркивалась в сообщениях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Рассказываем об обновленных стандартах лечения NCCN-2018 по назначению адьювантной таргетной терапии сунитинибом для больных метастатическим почечно-клеточным раком из группы высокого риска после радикального хирургического лечения, а также о новых опциях лечения рака предстательной железы в рекомендациях ASCO-2018.

Еще один из серьезных вопросов, которые почему-то обходят вниманием отечественные онкологи, — влияние физической активности на выживаемость онкологических пациентов. Мы детально разберем результаты многочисленных зарубежных исследований, представленных на конгрессе AACR в этом году.

О своем опыте в подготовки молодых специалистов-онкологов расскажут представители НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова.

Также в номере статья об организационных вопросах брахитерапии в онкогинекологии, материал об иммунотерапии уротелиально-рака и многое другое.

АКТУАЛЬНО

Система подготовки онкологов остро нуждается в реформе

Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами — стратегическая задача, обозначенная президентом России в майском указе. Низкое качество подготовки специалистов в регионах сегодня — «болевая точка» отечественной онкологии. Специалисты утверждают: необходимо включить реформу системы подготовки онкологов в готовящуюся программу развития онкологии.

Участники онкологического сообщества вот уже год обсуждают изменение программы последиplomного образования. Очевидна необходимость увеличения срока обучения в ординатуре до пяти лет, три из которых должны быть посвящены подготовке по узким онкологическим специализациям: хирургии, радиологии, лекарственному лечению. Ожидается, что новый профстандарт будет принят осенью 2018 года. Что еще поможет повысить квалификацию онкологов и смежных с ними специалистов?

«Необходимо реформировать вузовскую программу обучения патоморфологов, лучевых диагностов, радиологов, а также программы последиplomной подготовки и переподготовки врачей-онкологов», — отмечает профессор Алексей Михайлович Беляев, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ.

По мнению А. М. Беляева, национальные медицинские исследовательские центры должны взять на себя эту задачу — на их базе необходимо создать референтные центры, которые должны взяться за обучение региональных специалистов, а также оказывать им консультативную помощь по сложным направлениям, таким как патоморфология, лучевая диагностика, лучевая терапия, лечение редких нозологических форм. В этом поможет телемедицина.

НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова уже идет по этому пути, выполняя возложенную на него государственную функцию по курации онкологического направления в медицине. Центр ведет обучение специалистов в нескольких форматах: организует в Санкт-Петербурге циклы постдипломной подготовки и повышения квалификации врачей —



за 2017 год их проведено 118, — различные семинары, конференции и мастер-классы — в год их проходит более тридцати, — а также выездные мероприятия — совместные с онкологическими службами регионов мастер-классы и семинары для врачей, в которых за 2017 год приняло участие около 1050 специалистов Северо-Западного федерального округа, а в 2018 году их география существенно расширилась.

Мероприятия, как правило, транслируются онлайн, видеозаписи размещаются на YouTube-канале центра,

где они доступны для всех специалистов.

В число самых ярких обучающих проектов НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова входят:

- Проект для молодых клиницистов и ученых SPOT, Science and Practice in Oncology Training. Научно-практические школы по диагностике и лечению онкологических заболеваний разных нозологий. Участие специалистов из регионов стимулируется travel-грантами. Ближайшая научно-практическая школа по он-

коиммунологии состоится осенью 2018 года.

- Проект «Endoskill» — первый в стране образовательный центр повышения квалификации хирургов-онкологов, дающий им возможность отработать навыки в dry-lab и wet-lab.
- Цикл повышения квалификации для заведующих кафедрами онкологии вузов России — в мае этого года в нем приняло участие 40 слушателей. Подобные циклы запланированы на октябрь 2018 года и май 2019.
- Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», который в 2018 году проходит уже в четвертый раз. Ожидается около 4000 специалистов из разных регионов нашей страны и зарубежья.

Высокий уровень организации учебного процесса открывает перед НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова новые перспективы международного сотрудничества: учреждение первым в России получило аккредитацию Европейского общества гинекологической онкологии, что дает ему право обучать специалистов европейского уровня. ●



Брахитерапия в онкогинекологии: организационные проблемы в России

Внедрение в клиническую практику методов трехмерной визуализации значительно изменило методологию лечения онкологических больных в течение последних 10–15 лет, и особенно в лучевой терапии. Для онкогинекологии возможность использования трехмерного планирования кардинально поменяла принципы лечения больных не только с помощью конформной лучевой терапии, но и в брахитерапии. Однако для получения хороших результатов необходимо решать и ряд организационных проблем.

Ольга Александровна КРАВЕЦ

Д. м. н., старший научный сотрудник
отделения радиохирургии ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России.



Брахитерапия — метод контактного воздействия на опухоль путем внедрения закрытого радионуклидного источника непосредственно в патологический очаг при помощи специально разработанных видов аппликаторов или игл-интрастатов.

БРАХИТЕРАПИЯ — В ЧЕМ ПРЕИМУЩЕСТВА?

Метод брахитерапии позволяет получить очень высокие дозы облучения локально, в объеме опухоли, с быстрым спадом дозы в окружающих здоровых тканях. Наиболее широко в настоящее время применяются источники высокой активности ^{60}Co и ^{192}Ir .

Брахитерапия — один из значимых методов лечения рака шейки матки, тела матки, влагалища и вульвы. Данные современной мировой литературы указывают на повышение эффективности лечения онкогинекологических заболеваний с применением высокотехнологичных методов: брахитерапия используется в программе сочетанной лучевой терапии совместно с дистанционной конформной лучевой терапией. Повышенный интерес специалистов к брахитерапии стимулирует развитие новых технологий в этом направлении: использование различных сложных конструкций аппликаторов, трехмерный контроль визуализации установленной системы эндостат/интрастат в ткань-мишень больного с помощью МРТ- и КТ-изображений, оптимизацию плана облучения, автоматизированное подведение источников методом последовательного введения интрастатов и источников (remote afterloading) с помощью аппаратного комплекса с дистанционным управлением.

Современное контактное облучение под контролем визуализации или адаптивная брахитерапия — это сложный комплекс действий, который обеспечивается при сотрудничестве ряда специалистов. Причем, поскольку в настоящее время проведение облучения проводится с использованием компьютерных технологий, от команды медиков требуются глубокие знания и отличное понимание всего процесса.

ПРОВЕДЕНИЕ БРАХИТЕРАПИИ: РАБОТА БОЛЬШОЙ КОМАНДЫ

Сегодняшние требования к проведению брахитерапии онкогинекологическим больным включают следующие этапы:

- внедрение эндостата/интрастата в радиологической операционной;

- этап визуализации, в котором используются для визуального определения правильности установки интрастата/аппликатора ультразвуковой аппарат, рентгеновский аппарат и аппарат МРТ. Проведение МРТ нужно не только для визуализации интрастата и подтверждения правильности его расположения, но также для правильного очертывания клинических объемов опухоли, мишени и критических органов;
- этап планирования с помощью компьютерной системы;
- этап лечения на брахитерапевтическом аппарате в специальном боксе или в радиологической комнате-операционной.

вводимого аппликатора, количестве установленных игл-интрастатов, их характеристики. Помимо описания используемого аппликатора, записи должны содержать клинический и технический чертежи позиций и глубины внедрения игл для упрощения реконструкции имплантата. В случае необходимости готовится соответствующий предварительный дозиметрический план облучения. Для подготовки таких чертежей требуются расширенные знания об анатомических структурах и различных вариантах и размерах используемых видов аппликаторов.

Самый важный этап в планировании брахитерапии — трехмерная визуализация, которая

или оно должно быть непосредственно в них интегрировано.

Требуется тесное сотрудничество между рентген-лаборантами КТ или МРТ, чтобы настроить оптимальное качество приема изображений. В команде нужен и врач-рентгенолог для правильной идентификации структуры аппликатора и/или игл, а также интерпретации диагностических данных об опухолевом объеме в процессе обработки изображений. Для всех участников команды необходимы фундаментальные знания не только в области рентгенодиагностики, но и о структуре аппликатора, игл-интрастатов и технике их применения.



Исходя из последовательности этапов проведения процедуры брахитерапии многодисциплинарная команда должна включать таких специалистов, как врач-радиотерапевт, врач-анестезиолог, медсестра-анестезистка, врач ультразвуковой диагностики, врач-радиолог по МРТ/КТ-диагностике, рентген-лаборант, медсестра операционная, медсестра радиологического блока источников излучения и медицинский физик.

Такая многопрофильная группа является связующим звеном в лечении и уходе за пациентом, обеспечивает безопасность и качество доставляемой предписанной дозы облучения. Специалисты предоставляют необходимую клиническую помощь и поддержку пациенту, начиная от подготовки к сеансу облучения и заканчивая процессом реабилитации.

Очень важна организация проведения всех этапов контактной лучевой терапии. На каждом этапе этого рабочего процесса существует определенная последовательность действий остальных участников команды. Поэтому требуется решение ряда проблем. Важной задачей является правильная организация документации. Это записи о виде и типе

проводится с помощью КТ или МРТ в зависимости от технических возможностей клиники. МРТ считается наилучшим методом визуализации интрастатов в объеме мишени, а также органов риска для того, чтобы оптимизировать план облучения и возможную эскалацию дозы в мишени с приемлемой дозовой нагрузкой на критические органы. Требуется оптимально расположить подобное оборудование в непосредственной близости от радиологической операционной или радиологического блока,

После получения изображений рентген-лаборант решает задачи администрирования и импортирования необходимых данных в планирующую компьютерную систему. Реконструкцию аппликатора на основе КТ/МРТ-изображений или игл-интрастатов при помощи этой системы проводит медицинский физик. Он же оптимизирует дозовое распределение в заданном объеме мишени, делает расчет времени за фракцию после того, как врач-радиотерапевт выполняет очертывание объема-мишени, органов риска по КТ- и МРТ-изображениям, задает предписанную дозу за фракцию облучения, количество фракций и общую дозу за курс брахитерапии.

В период подготовки программы облучения уход, оценку степени наполнения мочевого пузыря и наблюдение за пациентом осуществляет медицинская сестра блока ионизирующих источников.

Как мы видим, роль мультидисциплинарной команды в проведении брахитерапии — это комплекс мероприятий, который включает не только оформление документации, обработку диагностических изображений и лечение, но и необходимые фундаментальные знания анатомии, медицинской физики, специфики медицинской техники, наряду с базовыми знаниями лучевой терапии.

справка

В докладе ICRP (The International Commission on Radiological Protection, Prevention of Accidental Exposures to Patients Undergoing Radiation Therapy) № 48 отмечено: «Радиотерапевты несут ответственность за подготовку и проведение облучения и, следовательно, играют важную роль в обеспечении как технической безопасности пациента, так и абсолютной точности проводимого сеанса облучения».

В Европе нет единого названия, определяющего эту профессию, и аббревиатура RTT используется ESTRO и МАГАТЭ для описания профессиональной группы. МАГАТЭ приняло название «радиационный терапевт», и ESTRO согласилось с тем, что RTT может включать понятие «лучевая терапия». Но при этом ESTRO заявляет, что радиационный терапевт как название RTT следует использовать только тогда, когда это не противоречит терминологии, используемой клиницистами в каждой конкретной стране.

В России утверждена номенклатура должностей медицинских работников и фармацевтических работников согласно приложению к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1183н — врач-радиотерапевт.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОМАНДА: РОССИЙСКИЕ РЕАЛИИ

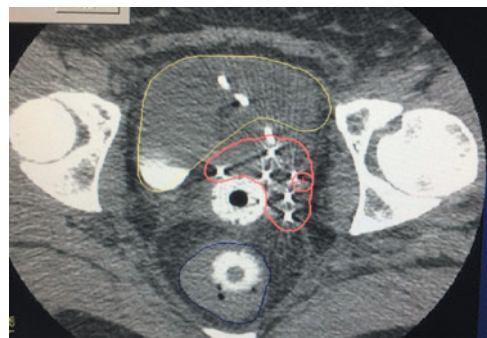
Описанная нами выше команда специалистов в международных публикациях обозначается как RTTs (Radiation Therapists) — это группа профессионалов, в которую входят, как правило, радиационный онколог и медицинский физик. Они отвечают за проведение лучевой терапии и работают связующим звеном с другими специалистами мультидисциплинарной группы, осуществляющими подготовку и проведение лечения, а также уход за пациентом.

За последние 5–7 лет в России происходит постепенное техническое переоснащение региональных онкологических диспансеров. Устанавливаются ускорители электронов последнего поколения типа Elekta Synergy, Clinac. Также в практике еще применяются гамма-аппараты типа Terabalt ACS 100, РОКУС-АМ. Оборудование для брахитерапии в основном представлено аппаратом MultiSource HDR (источник 60Co), а в ряде учреждений — «Нуклетрим» (источник 60Co), в некоторых крупных учреждениях имеется оборудование MicroSelectron (источник 192Ir).

Появление нового технологического оборудования в онкологических клиниках требует и модернизации блоков ионизирующего излучения с внедрением радиологической операционной, и необходимого оборудования для трехмерной визуализации установленных эндостатов/интратастов в ткани пациента.

В связи с этим очень актуальным становится вопрос подготовки высокоспециализированных кадров радиотерапевтов и медицинских физиков, ведь именно этот tandem обеспечивает значительную часть успеха лучевой терапии. На сегодняшний день это основная задача развития брахитерапии в России.

На протяжении последних 15 лет европейские специалисты, онкологи-радиотерапевты ESTRO, Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) и Американской ассоциации медицинских физиков (AAPM) внедряли самые разные обучающие программы, разработали практические рекомендации для планирования как конформной лучевой терапии, так и брахитерапии под контролем визуализации.



Дозовое распределение по КТ-изображениям.

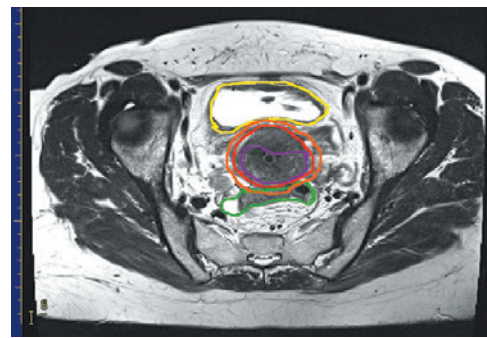
В онкологических медицинских учреждениях нашей страны также постепенно изучаются и внедряются программы конформной лучевой терапии. Но адаптивная брахитерапия в лечении онкогинекологических больных с трехмерным планированием пока применяется крайне редко. Отсутствие российских программ обучения для специалистов, радиотерапевтов и медицинских физиков в онкогинекологии стало предпосылкой для создания учебного курса «Современная брахитерапия в онкогинекологии (принципы, методические аспекты, лечение)». Он разработан совместно с Международным учебным центром по медицинской физике, радиационной онкологии и ядерной медицине (MVL), Ассоциацией медицинских физиков России (АМФР) и НИИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, на клинической базе которого и проводится.

За текущий год проведено уже два таких цикла обучения. Программа курса включает как лекции, так и практические занятия по клиническим, методологическим аспектам диагностики, визуализации, планирования лучевой терапии рака шейки и тела матки, рака вульвы и влагалища.

Обучающий курс оказался востребованным, и в его работе уже приняли участие 45 слуша-

Но при этом именно применение современных видов лучевой терапии для этих больных — не только радикальный метод лечения. Он позволяет повысить эффективность клинических результатов, а также гарантировать пациентам хорошее качество жизни.

Стремительный мировой технический прогресс и развитие новых клинических подходов



Дозовое распределение по МРТ-изображениям.

телей из разных регионов России — от Москвы до Приморского края. При этом основной контингент слушателей — молодые специалисты. Но, к сожалению, наши данные показывают, что ни один из регионов не владеет технологией адаптивной брахитерапии: нет необходимого оборудования для трехмерной визуализации или доступности этого метода, как правило, отсутствует возможность проведения МРТ-исследований, нет соответствующей вариативности комплектации аппликаторами.

Обращает на себя внимание и тот факт, что конформная лучевая терапия не всегда доступна во многих учреждениях. К тому же местная администрация иногда отказывает в проведении этого вида лучевой терапии онкогинекологическим больным при имеющемся оборудовании.

в лечении онкогинекологических пациентов отодвинули российских специалистов по радиотерапии в отстающую категорию из-за недостаточности знаний. К сожалению, в нашей стране для онкогинекологических больных сегодня практически отсутствует возможность оказания современной высокотехнологичной помощи.

Поэтому необходимо внедрять регулярные образовательные курсы и обучающие программы на оборудовании для лучевой терапии этой группы больных, публиковать учебную литературу на русском языке для радиотерапевтов и медицинских физиков. Наша задача — развивать образовательную программу брахитерапии онкогинекологических больных в России. ●

13-15 НОЯБРЯ | МОСКВА КРОКУС ЭКСПО | 2018

XXIII

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

ФГБУ НИИЦ ОНКОЛОГИИ им. Н.Н. БЛОХИНА НИИЗДРАВА РОССИИ | АОП Ассоциация Онкологов России | WWW.AOSCONGRESS.RU

РООУ Российское общество онкоурологов | **УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В ПРЕДСТОЯЩИХ МЕРОПРИЯТИЯХ РООУ!**

Зарегистрироваться на мероприятия вы можете на сайте www.roou.ru и на сайте Конгресса РООУ www.roou-congress.ru. Обращаем ваше внимание, что участие в Конгрессе платное.

7 СЕНТЯБРЯ 2018
Конференция РООУ в Южном федеральном округе, Волгоград

14 ДЕКАБРЯ 2018
Конференция РООУ в Уральском федеральном округе, Челябинск

4-5 ОКТЯБРЯ 2018
XIII Международный Конгресс Российского общества онкоурологов, Москва

С БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ВЫ МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ ROOU.RU
ПО ВСЕМ ВОПРОСАМ ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАТИТЬСЯ К СОТРУДНИКАМ КОНГРЕСС-ОПЕРАТОРА АВВ-ЭКСПО
ТЕЛ./ФАКС: +7 (495) 988-8992 | E-MAIL: INFO@ABVEXPO.RU

Цитотоксическая терапия: что нас ждет в будущем?

С каждым годом появляется все больше методов лечения злокачественных опухолей, а клинические рекомендации обновляются практически ежемесячно. Смогут ли инновации заменить химиотерапию, или она останется в основе любого подхода? О том, насколько актуальным остается этот метод, рассуждают спикеры ланч-симпозиума компании Верофарм «Место цитотоксической терапии в 21 веке».

ПЛЮСЫ И МИНУСЫ

«К настоящему моменту наши возможности воздействия на злокачественную опухоль заметно расширились, — начал вводную лекцию председатель Российского общества клинической онкологии д.м.н. Сергей Алексеевич Тюляндин. — Можно сказать, что лечение рака базируется на нескольких столпах, к которым относятся хирургия, лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия. Химиотерапия возникла в 40-х годах и сначала использовалась, в первую очередь, при метастатических опухолевых процессах. Однако затем, основываясь на данных о системности рака, стала применяться и на более ранних стадиях онкозаболеваний. Однако при метастазировании опухоли данный метод лечения оказывается зачастую уже малоэффективным и отличается высокой токсичностью.

оставаться важным компонентом системной терапии», — резюмировал спикер.

РЕВОЛЮЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ОГРАНИЧЕННЫХ РЕСУРСОВ

В 2016 году в России было выявлено около 600 тысяч новых случаев злокачественных новообразований (+1,7% по сравнению с предыдущим годом, +26,1% за 10 лет), а умерло более 295 тысяч пациентов. «Рак — это проблема общенационального масштаба, и во многих развитых странах, вкладывая в ее решение суммы, сопоставимые с бюджетом министерства обороны, ей объявляют войну на государственном уровне, — отметил руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ

Данная проблема актуальна для всего мира, и, в первую очередь, нужно разработать методы правильного распределения бюджета. «Обратившись к сайту NCCN (National Comprehensive Cancer Network), можно увидеть, что они включают рекомендации как максимального уровня финансирования, так и более низких: базового, ключевого и продвинутого, — пояснил Н. В. Жуков. — Использование такого подхода дает возможность в рамках фиксированного бюджета обеспечить равный доступ к здравоохранению для всех пациентов».

Чтобы реализовать данную систему, в первую очередь необходимо обеспечить 100% больных базовым уровнем лечения, после чего появляется возможность применения терапии продвинутого уровня. Только при 100%-ном предоставлении лечения по финансированию, соответствующему данным уровням, возможно использование более дорогостоящих подходов. Так, проблема системного лечения рака молочной железы в бедных странах решается посредством использования тамоксифена, который является в них единственным вариантом адъювантной терапии и лечения распространенного рака. Да, существуют более эффективные варианты лечения, но система здравоохранения ис-

ходит из того, что лучше обеспечить 100% больных тамоксифеном, на который ответят 50–60% больных с люминальным подтипом опухоли, чем потратить весь бюджет на лечение 10% больных более дорогостоящими, хотя и более эффективными препаратами, оставив остальные 90% без лечения. И это касается не только бедных стран. Так, рекомендации NCCN 2018 года по колоректальному раку даже на продвинутом (предмаксимальном) уровне не включают использование моноклональных антител, рекомендуя использовать лишь химиотерапию.

«В нашей стране формально разрешено использование почти всех современных дорогостоящих препаратов и методик за счет бюджета. Однако, учитывая сравнительно низкое финансирование здравоохранения в России, мы сталкиваемся с проблемой “выборочного” здравоохранения, когда 10–15% пациентов получают полное дорогостоящее лечение, а остальным не достается практически ничего», — заметил спикер.

В 2018 году в список ЖНВЛП (Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) добавилось 22 новых противоопухолевых лекарственных средства. Однако, согласно данным из книги о «Состоянии онкологической помощи

Несмотря на то, что у нас появилось новое оружие против опухолей, химиотерапия в ближайшей и, возможно, в долгосрочной перспективе будет продолжать оставаться важным компонентом системной терапии.

Все мы приветствовали появление гормонотерапии, которая при гормонозависимых опухолях молочной железы, предстательной железы и тела матки обладает высокой эффективностью. Тем не менее, ее можно применять только для небольшого процента больных, и она не отменяет химиотерапию».

Значительные успехи в борьбе с раком принесла таргетная терапия, однако она также имеет минусы. Так, мишени-драйверы обнаруживаются лишь при отдельных опухолях у некоторых больных (stupid cancer), а большинство опухолей — умные (smart cancer). Глупые опухоли характеризуются наличием одного доминирующего пути активации, малого числа генетических aberrаций и редким развитием резистентности. При опухолях данного типа эффективным оказывается применение монотерапии. В свою очередь, умные опухоли имеют множественные пути активации и высокую «мутационную нагрузку», а также требуют использования нескольких препаратов. Кроме того, таргетирование лишь одной мишени в таких случаях часто сопровождается развитием резистентности.

Иммунотерапия, заключающаяся в активировании иммунной системы для подавления опухолевого роста, оказалась очень эффективной в лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря, почки, головы и шеи. Однако эффект иммунотерапии зависит от многих факторов (мутационной нагрузки, экспрессии PD-L1, лимфоцитарной инфильтрации опухоли) и существенно варьирует при различных опухолях.

«Таким образом, несмотря на то, что у нас появилось новое оружие против опухолей, химиотерапия в ближайшей и, возможно, в долгосрочной перспективе будет продолжать

им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России д.м.н. Николай Владимирович Жуков. — Все это приводит к значительному прогрессу: появляются новые методы профилактики, диагностики и скрининга; совершенствуются способы локального воздействия на опухоль. Но основной объем успехов, пожалуй, в настоящее время связан с лекарственным лечением».

Количество противоопухолевых препаратов, выпущенных за последние 15 лет, гораздо больше, чем было создано за предшествующие им 65 лет. Это приводит к значительным успехам: снижается смертность, увеличивается 5-летняя выживаемость, лечение становится более комфортным для пациента. Ежегодно отечественные рекомендации пополняются новыми препаратами, взятыми из международной практики. «Методы лечения рака в России также прогрессируют и, согласно статистике, как минимум половина заболевших остаются в живых. Кроме того, у нас есть богатые резервы препаратов, то есть многие зарубежные лекарственные средства, успешно вошедшие в практику, в России еще не зарегистрированы», — рассказал Н. В. Жуков.

Однако быстрые темпы роста стоимости противоопухолевых препаратов и общая ресурсоемкость лечения онкологических больных зачастую на практике нивелируют достигнутые успехи. «Магнитуа эффекта во многих случаях несопоставима с магнитудой увеличения цены, — прокомментировал Николай Владимирович. — Так, например, при колоректальном раке и химиотерапия, и использование таргетных препаратов увеличивают медиану выживаемости пациентов на сопоставимые 30 недель, однако стоимость оксалиплатина и иринотекина значительно ниже, чем бевацизумаба, цетуксимаба и панитумумаба».



Один из лидеров
фармацевтической отрасли в России



Более
20 лет
истории работы
в фарминдустрии

Более
300 препаратов
в портфеле (онкология, гастроэнтерология,
дерматология, женское здоровье и др.)

- Лидер в производстве онкологических препаратов для ЛПУ России*
- Уникальный ассортимент удобных дозировок и форм выпуска
- Современное производство по стандартам GMP
- С 2014 года в составе группы Abbott, лидера мировой отрасли здравоохранения
- Экспертный опыт мирового лидера — для обеспечения качества продукции

* «ВЕРОФАРМ» — крупнейший производитель препаратов для лечения онкологических заболеваний (в упаковках) в 2007–2016 г. г. (данные QuintilesIMS)

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28. E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru

населению России в 2016 году», доля комбинированного или комплексного лечения онкологических больных продолжает падать, в то время как удельный вес хирургического метода как самостоятельного вида лечения продолжает расти. «В итоге получается, что на одного больного закупается цетуксимаб, панитумумаб и афлиберцепт, а следующим 20 отказывают в покупке оксалиплатина и иринотекана. Таким образом, сначала необходимо обеспечить всех больных рутинной хирургией, лучевой терапией, химиотерапией и эндокринотерапией, после чего при наличии ресурсов использовать более дорогостоящие методы», — отметил Н. В. Жуков.

С появлением новых методов лечения рака химиотерапия не должна отходить на второй план, так как, помимо низкой стоимости, эффекты от ее использования в некоторых случаях соизмеримы с таковыми при таргетной терапии. Более того, в рекомендациях NCCN по раку молочной железы, яичников, желудка, толстой кишки и мочевого пузыря с максимальным уровнем финансирования чаще всего встречаются химиотерапевтические подходы, которые остаются основой лечения.

Эффективность химиотерапии еще можно улучшить, даже не меняя сами препараты.

«В 2000-х годах казалось, что химиотерапия уперлась в потолок и дальше неспособна развиваться, но проблема состояла не в химиотерапевтических средствах, а в том, как мы их применяли. В те времена мы исходили из того, что рак является единым заболеванием, требующим единых подходов к лечению», — отметил Николай Владимирович. Как предполагается, именно с этим и была отчасти связана недостаточная эффективность химиотерапевтических методов.

К настоящему моменту стало ясно, что опухоли одной и той же локализации могут различаться между собой и требовать разных подходов к лечению. В связи с этим в настоящее время химиотерапия переживает постепенную «таргетизацию», которая до нас еще не дошла. Так, ряд тестов позволяет определить пациентов, для которых адьювантная химиотерапия окажется эффективной или, наоборот, неэффективной. И в будущем с развитием и удешевлением методов диагностики требуется адекватный отбор больных для химиотерапии, который позволит значительно увеличить эффективность лечения.

«В завершение хотелось бы сказать, что новые методы лечения не вытесняют старые: до настоящего времени при большинстве болезней и химиотерапия, и эндокринотерапия остаются базой, на которую при необходимости и финансовой возможности нанизываются более высокие уровни лекарственного лечения», — сказал в финале выступления Н. В. Жуков.

МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ КОНФЕТКУ «НЕДОРОГО»

«В реальной практике большинство пациентов в РФ не получают таргетную терапию при мета-

статическом колоректальном раке (мКРР). Как можно оптимизировать то, что у нас есть, — химиотерапию?» — задался вопросом главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ России д.м.н. Алексей Александрович Трякин. Для этого нужно ответить на следующие вопросы: что выбрать в качестве первой линии терапии (монотерапия, дуплеты, триплеты), как долго лечить (фиксированное число курсов, до прогрессирования, поддерживающая терапия) и что делать при прогрессировании?

Сначала необходимо обеспечить всех больных рутинной хирургией, лучевой терапией, химиотерапией и эндокринотерапией, после чего при наличии ресурсов использовать более дорогостоящие методы.

Исследование, проведенное Grothey A. et al. (2005), показало, что пациенты, получившие все три активных химиопрепарата, живут достоверно дольше. Важно, чтобы пациент успел получить эти лекарства за одну, две или три линии.

«Можно ли начать лечение с монотерапии фторпиримидинами? Казалось бы, хорошая опция, однако, обратившись к исследованиям FOCUS, CAIRO и AIOKRK0110 (ML22011), мы видим большую тенденцию к лучшей выживаемости пациентов, которые начинали с приема двойной комбинации FOLFIRI. Можно сказать, что монотерапия фторпиримидинами подходит только пациентам с незначительной распространенностью процесса», — заметил спикер.

При отказе от монотерапии 5-FU встает вопрос о том, какой режим с двойной комбинацией выбрать. В работе, проведенной Fuchs C. S. (2007), было показано, что режим FOLFIRI, включающий инфузионный режим введения 5-FU, имеет более высокую эффективность и меньшую токсичность, чем IFL со струйным введением 5-FU. «Тем не менее, если отказываться от инфузионного введения, то я бы выбрал режим FLIRI со струйным введением 5-FU, частота объективных ответов при котором, как показал Glimelius B. (2008), хоть и немного ниже, чем при FOLFIRI, однако уровень токсичности соразмерен», — рассказал А. А. Трякин.

В исследовании NORDIC VII также были изучены эффективность и токсичность режима FLOX со струйным введением 5-FU, и оказалось, что оба показателя схожи с таковыми при FOLFOX, включающем инфузии 5-FU.

Другим важным вопросом является сравнение эффективности и токсичности дуплетов с капецитабином и инфузионных режимов 5-FU. «Мы знаем, что XELOX равен FOLFOX, как показало американское исследование (Cassidy J., 2008), однако заключение Fuchs C. S. (2007), что FOLFIRI лучше, чем XELIRI, связано с неправильным применением XELIRI. Так, в исследованиях, прове-

денных Schmiegel W. (2013) и Xu R. H. (2018), было продемонстрировано, что режим XELIRI с 200 мг/м² иринотекана и 1600 мг/м² капецитабина равнозначен XELOX и FOLFIRI», — прокомментировал Алексей Александрович.

При высокой необходимости достижения объективного ответа возможно использование тройных комбинаций препаратов. Как демонстрируют четыре рандомизированных исследования, проведенных Falcone (2007), Falcone (2015), Grunberger (2015) и Schmoll (2016), триплеты четко показывают большую эффектив-

ность при умеренном росте токсичности. «Так, только с использованием химиотерапии вы можете достичь 70–80 % объективных ответов без значимого увеличения токсичности, что может быть полезнее, чем применение моноклональных антител», — заметил А. А. Трякин.

Нейротоксичность оксалиплатина исключает возможность его длительного непрерывного использования, в связи с чем встает вопрос о продолжительности его применения, которая бы позволила сохранить высокую эффективность и снизить последствия токсического влияния препарата. Tournigand C. et al. (2006) в ходе исследования OPTIMOХ-1 определили, что прерывистая терапия оксалиплатином с продолжением приема 5-FU/LV снижает токсичность без ущерба эффективности. В свою очередь, в исследовании OPTIMOХ-2 было показано, что полные перерывы в лечении уменьшают выживаемость.

Luo H. Y. (2016) показал, что поддерживающая терапия капецитабином является малотоксичной, удобной и эффективной опцией, позволяющей значительно увеличивать выживаемость. Важно, что наибольшая эффективность наблюдалась у женщин и пациентов с неблагоприятными прогностическими признаками, такими как отсутствие ответа на первую линию химиотерапии и поражение большого количества анатомических областей.

ОПТИМАЛЬНЫЕ АЛГОРИТМЫ

«Таким образом, используя только химиотерапию при мКРР, я бы выбрал прерывистый алгоритм, включающий использование короткого (3–4 месяца) курса двойной химиотерапии (оксалиплатин или иринотекан + фторпиримидины) с последующей поддерживающей терапией фторпиримидинами, на которой пациенты будут иметь высокое качество жизни. Если есть возможность применять таргетные препараты, например, бевацизумаб, то во время перерыва он должен обязательно использоваться вместе со фторпиримидинами. Часто приходится видеть, когда после проведенного курса химиоте-

рапии больного отпускают на поддерживающей терапии бевацизумабом — никакого выигрыша от этого не будет», — заметил спикер.

Если вместе с двойной химиотерапией вы используете анти-EGFR препараты, то вполне возможно применение короткого подхода, при котором в перерыве между курсами терапии происходит отмена всех препаратов. Также можно применить пролонгированный подход с поддерживающей терапией анти-EGFR препаратами, но, согласно исследованиям, разница в выживаемости небольшая. Для того чтобы оптимизировать лечение больных мКРР в условиях недостаточного финансирования, нужно, во-первых, закрыть все проблемы, связанные с химиотерапией, — в частности, обеспечить ее полноценное использование, включая длительные инфузии и постановку портов. Решив данный вопрос, можно переходить к обеспечению цетуксимабом/панитумумабом больных с потенциально резектабельными метастазами на первые 4–6 курсов. Если за этот срок был получен должный эффект, то цель можно считать достигнутой — пациент оперируется. Если эффект не был получен, то следует отменить анти-EGFR препараты и оставить их для других пациентов, которым они могут помочь.

«Лишь обеспечив выполнение вышеуказанных мероприятий, можно переходить к более дорогостоящим этапам с использованием бевацизумаба в I–II линии терапии, цетуксимаба/панитумумаба в I линии (кому критично достижение объективного ответа), регорафиниба в III–IV линии и афлиберцепта во II линии», — резюмировал А. А. Трякин.

Можно сказать, что все спикеры единодушны в одном: несмотря на быстрое развитие онкологии в мире и разнообразие появляющихся методов лечения опухолей, в текущих условиях химиотерапия продолжает оставаться ведущим звеном системной терапии. В условиях ограниченного бюджета представляется целесообразным уход от системы «выборочного» финансирования, когда некоторые получают все, а другие — практически ничего. Рациональным решением на этапе становления индивидуального подхода к лечению каждого пациента и «таргетизации» применения вариантов лечения может стать оптимизация оказания онкологической помощи путем обеспечения массовой доступности, в первую очередь, основных химиотерапевтических препаратов при строгом соблюдении правил их применения (длительность курса, режим дозирования, способ введения препарата и т.п.). При наличии дополнительной возможности может проводиться назначение новых таргетных и иммуноонкологических препаратов, и в идеале — не эмпирически, а в зависимости от чувствительности опухоли по результатам молекулярно-генетического типирования. ●

Подготовил **Антон Клещенко**

VEREXO180468 от 20.06.18



V ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

Общероссийской общественной организации «Российское общество онкоммаммологов» (РООМ)

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

6–8 сентября 2018 г., г. Сочи

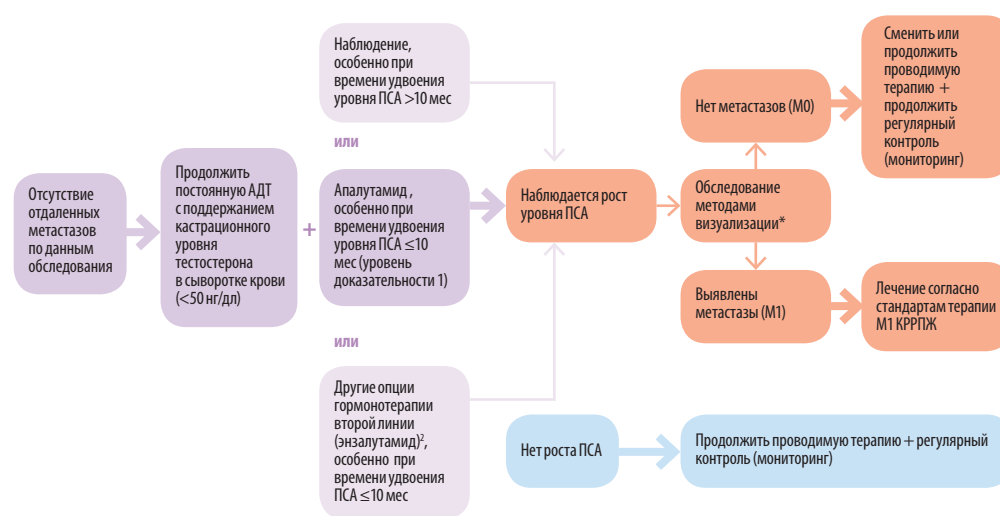
www.breastcancersociety.ru

Антиандроген II поколения одобрен для лечения МОКРРПЖ

Добавление к стандартной андроген-депривационной терапии (АДТ) антиандрогенов нового поколения входит в стандарты, позволяя затормозить рост простатического специфического антигена (ПСА) и отсрочить время до появления метастазов. Результаты сразу двух крупных исследований III фазы — PROSPER и SPARTAN — продемонстрировали достоверное преимущество терапии энзалутамидом и апалутамидом по сравнению с плацебо у больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (МО КРРПЖ).

Неуклонный рост уровня ПСА на фоне проводимой стандартной гормональной терапии у пациентов с неметастатическим РПЖ является не только поводом для волнения пациента, но и проблемой для врача из-за отсутствия принятых стандартов лечения и эффективных лечебных опций. К тому же биохимическое прогрессирование примерно у трети больных в течение 2 лет реализуется в костные метастазы. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза МО КРРПЖ могут быть исходный уровень ПСА, скорость прироста ПСА и время удвоения ПСА (PSA-DT). В ряде исследований показана их корреляция с временем до развития костных метастазов, выживаемостью без метастазирования и общей выживаемостью. NCCN предлагает следующий алгоритм выбора терапии в зависимости от скорости нарастания ПСА (см. рис. 1).

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПО СТАНДАРТАМ NCCN



*Обследование методами визуализации должно включать:

1) рентгенографию или КТ органов грудной клетки,

2) остеосцинтиграфию костей скелета,

3) КТ или МРТ брюшной полости и малого таза в стандартном режиме и с контрастированием.

В качестве дополнительных методов для дальнейшей визуализации мягких тканей могут быть применены ПЭТ/КТ с C-11-холином, или ПЭТ/МРТ, или ПЭТ/КТ с F-18-флуцклономин; для визуализации костей — ПЭТ/КТ с F-18-фторидом натрия.

До сих пор не существовало препаратов с одобренными показаниями для применения у пациентов с МО КРРПЖ, что объяснялось отсутствием убедительной доказательной базы. С появлением двух крупных рандомизированных исследований III фазы ситуация изменилась.

STRIVE: ВПЕРВЫЕ ИССЛЕДУЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КРРПЖ

Энзалутамид стал первым препаратом, показавшим достоверную эффективность у больных неметастатическим КРРПЖ. Опубликованные в 2016 году результаты клинического исследования II фазы STRIVE показали снижение относительного риска прогрессирования и смерти на 76 % при лечении энзалутамидом по сравнению с бикалутамидом (OR=0,24, P=0,001).

Энзалутамид продемонстрировал преимущество в отношении всех показателей эффективности: выживаемости без прогрессирования (медиана не достигнута против 8,6 мес, P<0,001), времени до ПСА-прогрессирования (медиана не достигнута против 11,1 мес, P=0,001), частоты достижения 50 % ПСА-ответа (91 % против 42 %, P=0,001) и выживаемости без радиологического прогрессирования (медианы не достигнуты в обеих группах, P<0,001).

Исследователи не отметили значимых различий в частоте токсичности 3–4 степени между обеими группами. Важно отметить, что все пациенты в исследовании продолжали получать постоянную гормональную терапию агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ).

Клиническое значение полученных результатов становится еще важнее, если учитывать, что в STRIVE проводилось прямое рандомизированное сравнение энзалутамида не с плацебо, а с бикалутамидом. Именно результаты STRIVE наглядно показали ограниченную эффективность бикалутамида в сравнении с терапией энзалутамидом.

Примечательно, что изначально не было поставлено цели изменить клинические рекоменда-

ции по лечению неметастатического КРРПЖ. В исследовании II фазы STRIVE было включено почти в два раза больше пациентов с наличием метастатического КРРПЖ (n=257), чем с МО КРРПЖ (n=139). Преимущества энзалутамида были подтверждены в обеих категориях пациентов независимо от наличия отдаленных метастазов, однако такой важный показатель эффективности, как общая выживаемость больных, в исследовании не оценивался. На основании результатов STRIVE можно было только выдвинуть гипотезу о возможном преимуществе при назначении энзалутамида у больных МО КРРПЖ. В дальнейшем эта гипотеза была подтверждена данными клинического исследования III фазы.

Ряд экспертов обратили внимание на режим дозирования бикалутамида в исследовании. Так, в России бикалутамид может быть назначен в двух разных суточных дозах — 50 мг или 150 мг. К сожалению, при проведении исследования не существовало выбора дозировки: в отличие от большинства стран мира, в США выдано разрешение на применение бикалутамида только в дозе 50 мг в сутки.

Согласно текущим клиническим рекомендациям, применение бикалутамида ограничено краткосрочным курсом (7–30 дней) исключительно для профилактики синдрома вспышки у больных метастатическим РПЖ в первый месяц гормональной терапии (АДТ) агонистами ЛГРГ. Следует избегать монотерапии бикалутамидом у всех больных метастатическим РПЖ (степень рекомендации А). В 2018 году появилась дополнительная рекомендация NCCN: следует избегать назначения бикалутамида у пациентов, получающих терапию абиратероном.

SPARTAN — ИССЛЕДОВАНИЕ, ИЗМЕНИВШЕЕ РЕКОМЕНДАЦИИ NCCN

Первым исследованием III фазы с включением только пациентов с МО КРРПЖ стал протокол

SPARTAN, в котором изучали эффективность и безопасность терапии новым антиандрогеном апалутамидом в сравнении с плацебо у больных неметастатическим КРРПЖ из группы высокого риска прогрессирования (с быстрым временем удвоения уровня ПСА).

Апалутамид относится к нестероидным конкурентным ингибиторам андрогенных рецепторов (АР) II поколения. Аналогично энзалутамиду, апалутамид не только прямо блокирует лиганд-связывающий домен АР, но и препятствует его внутриклеточной транслокации, связыванию с ДНК и транскрипции генов. В ранее проведенном исследовании II фазы апалутамид показал длительный ПСА-ответ у пациентов с МО КРРПЖ, имеющих 1–2 фактора высокого риска прогрессирования (исходный уровень ПСА ≥ 8 нг/мл, время удвоения ПСА ≤ 10 мес).

В многоцентровое исследование III фазы SPARTAN с 2013 по 2016 гг. были включены 1207 пациентов с МО КРРПЖ и PSA-DT ≤ 10 мес, однако допускалось наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (N1, у 16,5 %). Медиана уровня ПСА была одинаковой в группах апалутамида и плацебо: 7,78 нг/мл и 7,96 нг/мл соответственно. Показатель времени удвоения ПСА был также сопоставим: 4,4 мес и 4,5 мес в группах апалутамида и плацебо соответственно. Все пациенты были рандомизированы 2:1 в группу апалутамида (n=806) или плацебо (n=401), помимо которых проводилась постоянная гормональная терапия аналогами ЛГРГ или была выполнена хирургическая кастрация.

Предшествующее радикальное местное лечение (простатэктомия, лучевая терапия) проводилось у 76,6 % пациентов. Отсутствие метастазов подтверждалось данными остеосцинтиграфии и мультиспиральной компьютерной томографии четырех зон (грудной клетки, брюшной полости, малого таза, головного моз-

га). Контрольные обследования проводились каждые 16 недель.

Главная и вторичные точки исследования показали преимущество апалутамида. Медиана выживаемости без метастазирования в группе апалутамида составила 40,5 мес, а плацебо — 16,2 мес (P<0,0001). Эффективность апалутамида наблюдалась независимо от возраста, статуса ECOG, исходного уровня ПСА и числа предшествующих линий гормонотерапии. Наличие регионарных метастазов и сверхкороткий PSA-DT < 6 мес не влияли на эффективность апалутамида.

Пользу апалутамида также продемонстрировали данные о времени до наступления клинического прогрессирования, времени до метастазирования и выживаемости без прогрессирования (для всех показателей, P<0,001). При обнаружении метастазов всем пациентам назначался абиратерона ацетат, так что была возможность оценить эффективность последующего лечения.

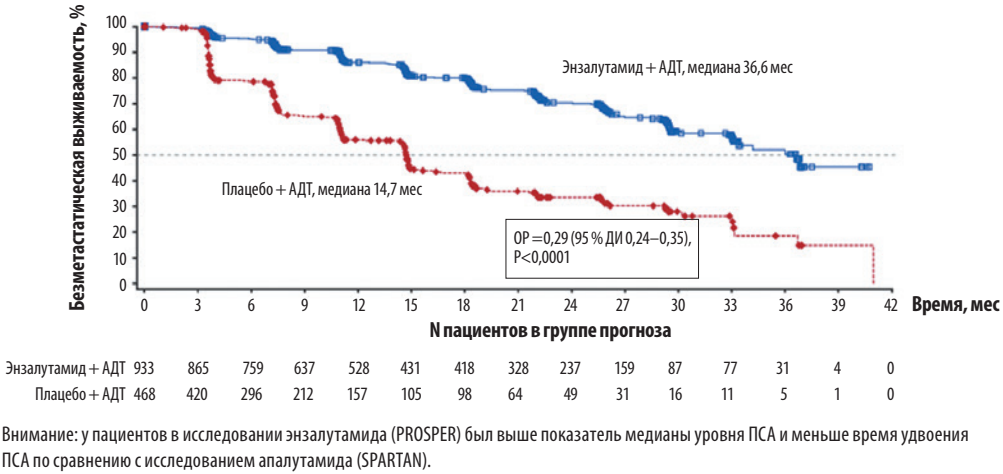
Во второй линии выживаемость без прогрессирования была также выше среди пациентов, получавших в первой линии апалутамид (OR=0,49, 95 % ДИ 0,36–0,66). При промежуточном анализе общей выживаемости (по данным 24 % событий) выявлена тенденция в пользу апалутамида (OR=0,70, 95 % ДИ 0,47–1,04, P=0,07). Анализ показал снижение относительного риска развития отдаленных метастазов и летальных исходов при приеме апалутамида на 72 %.

К медиане наблюдения 20,3 мес 61 % пациентов продолжали получать апалутамид, в то время как плацебо — лишь 30 %. Отмена лечения вследствие развития побочных явлений потребовалась для 10,6 % пациентов в группе апалутамида и 7,0 % в группе плацебо. Нежелательные явления, которые чаще регистрировались по сравнению с плацебо, включали кожную сыпь (23,8 % против 5,5 %), гипотиреоз (8,1 % против 2 %) и переломы костей (11,7 % против 6,5 %).

Независимый комитет в июле 2017 г. признал клиническую эффективность апалутамида, учитывая убедительную доказательность данных по эффективности и безопасности, полученных в исследовании SPARTAN. Члены комитета рекомендовали раскрыть рандомизацию и предоставить всем пациентам из группы плацебо возможность принимать апалутамид.

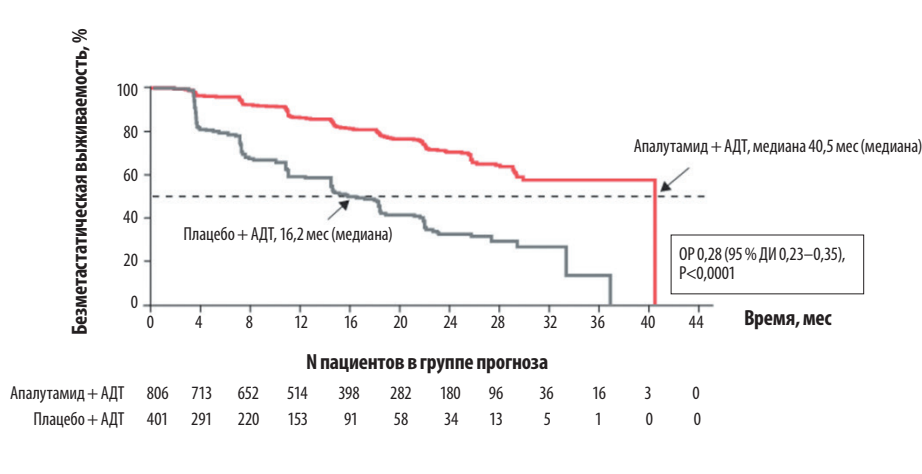
Сразу после публикации результатов исследования SPARTAN FDA одобрило применение апалутамида в дозе 240 мг в сутки у пациентов с неметастатическим КРРПЖ. Изменения также внесены в стандарты лечения NCCN: новой опцией лечения неметастатического КРРПЖ теперь может быть апалутамид (уровень доказательности 1). Важно помнить при назначении апалутамида о необходимости поддерживающей терапии метаболизма костной ткани.

РИС. 1. БЕЗМЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИИ PROSPER



Внимание: у пациентов в исследовании энзалутамида (PROSPER) был выше показатель медианы уровня ПСА и меньше время удвоения ПСА по сравнению с исследованием апалутамида (SPARTAN).

РИС. 2. БЕЗМЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИИ SPARTAN



Профиль безопасности энзалутамида признан удовлетворительным, неожиданных проявлений токсичности не отмечено. Частота вынужденного прерывания лечения в связи с нежелательными явлениями оказалась практически одинаковой в обеих группах: 10 % при терапии энзалутамидом и 8 % при плацебо.

С высокой долей вероятности уже этим летом в клинические рекомендации лечения неметастатического КРРПЖ будет включен и энзалутамид. После публикации окончательных данных исследования PROSPER, которая планируется в июне, со стороны FDA и Европейского агентства лекарственных средств (EMA) можно будет ожидать ускоренного расширения показаний к применению этого препарата. С позиции доказательной медицины энзалутамид и апалутамид имеют сопоставимую эф-

фективность у категории пациентов с неметастатическим КРРПЖ. Однако апалутамид пока разрешен только в США и не имеет регистрации в странах Европы. Очевидно, что, в отличие от энзалутамида, который включен Минздравом России в список ЖНВЛП на 2018 год, он еще не скоро войдет в клиническую практику в России.

А энзалутамид уже в ближайшем будущем может стать первым препаратом с высоким уровнем доказательности, доступным для лечения пациентов с неметастатическим КРРПЖ в России. Впрочем, возможно, будет выбор из двух эффективных и хорошо переносимых препаратов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Андрей Киричек

ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ PROSPER: ЭНЗАЛУТАМИД ДОКАЗАЛ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Результаты еще одного крупного исследования III фазы, PROSPER, были представлены на ежегодной конференции ASCO GU 2018 вместе с результатами исследования SPARTAN. Назначение энзалутамида при М0 КРРПЖ улучшало основной и все дополнительные показатели эффективности в исследовании. Относительный риск развития отдаленных метастазов и летальных исходов достоверно снижались при приеме энзалутамида на 71 % по сравнению с плацебо.

В исследование был включен 1401 пациент с М0 КРРПЖ и высоким риском прогрессирования (скорость удвоения ПСА ≤ 10 мес, уровень ПСА ≥ 2 нг/мл). Средний возраст составил 74 года (диапазон 50–95). Медиана уровня ПСА была выше в группе энзалутамида — 11,1 нг/мл (диапазон 0,8–107,1),

чем плацебо — 10,2 нг/мл (диапазон 0,2–467,5). Показатель времени удвоения ПСА был сопоставим: 3,8 мес (диапазон 0,4–37,4) и 3,6 мес (0,5–71,8) соответственно. Стоит отметить, что у пациентов в исследовании энзалутамида (PROSPER) был выше показатель медианы уровня ПСА и меньше время удвоения ПСА по сравнению с исследованием апалутамида (SPARTAN).

Прием энзалутамида значительно увеличивал медиану выживаемости без метастазирования (36,6 мес против 14,7 мес, P < 0,0001), времени до ПСА-прогрессирования (37,2 мес против 3,9 мес, P < 0,0001) и времени до начала следующей линии противоопухолевой терапии (39,6 мес против 17,7 мес, P < 0,0001). Медианы общей выживаемости не достигнуты в обеих группах на момент проведения анализа. Относительный риск смерти при приеме энзалутамида был ниже на 20 %, чем в группе плацебо.

То, что действительно имеет значение при мКРРПЖ*



Когда рак переходит в стадию мКРРПЖ, меняется только лечение

- КСТАНДИ достоверно увеличивает общую выживаемость при сохранении качества жизни¹⁻³
- КСТАНДИ отодвигает время до начала химиотерапии с несколькими месяцами лет^{2,3}
- КСТАНДИ хорошо переносится, его просто и удобно принимать¹⁻³

КСТАНДИ показал увеличение общей выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) как в первой линии терапии, так и второй линии после прогрессирования на химиотерапии с применением доцетаксела.^{2,3}

* для таргетной терапии мКРРПЖ
Ссылка: 1. 1199 пациентов с мКРРПЖ в исследовании (AFFIRM) продемонстрировали достоверное увеличение медианы общей выживаемости при приеме энзалутамида по сравнению с плацебо. Достоверное улучшение качества жизни и 43% пациентов в группе энзалутамида vs 18% в группе плацебо (P < 0,001). Частота серьезных нежелательных явлений составила 34% в группе энзалутамида и 39% в группе плацебо. Adapted from Sloan JF et al. The New England Journal of Medicine. 2012; 367:1192–1197. 2. 1717 пациентов с мКРРПЖ, исследование (PREVA), продемонстрировали достоверное увеличение медианы общей выживаемости при приеме энзалутамида по сравнению с плацебо: 39 мес vs 18,6 мес соответственно (разница 17 мес, p < 0,001). Adapted from Beer T et al. J Clin Oncol. 2014; 32:424–433. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (P030305 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на сайте www.ubf.com/ru/standi.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Физическая активность влияет на выживаемость в онкологии

Как показывают результаты последних исследований, умеренная физическая активность повышает выживаемость онкологических больных на 40 % по сравнению с пациентами, ведущими малоподвижный образ жизни. Большинство отечественных онкологов не воспринимает физическую активность как фактор, влияющий на выживаемость или качество жизни пациента. В лучшем случае лечебная физкультура воспринимается как некий вариант плацебо, повышающий самооценку больного. Никаких конкретных рекомендаций относительно необходимого ежедневного объема нагрузок, допустимых видов физической активности, а тем более практических преимуществ активного образа жизни пациент не получает, хотя в США и Европе этому вопросу уделяют все большее внимание.

В этом свете доклад, опубликованный Институтом рака Розуэлла Парка (Нью-Йорк, США) на ежегодном конгрессе Американской ассоциации по изучению рака (AACR), может стать поводом к изменению протоколов лечения и реабилитации пациентов онкологических диспансеров. В представленном исследовании продемонстрирована стойкая ассоциация между физической активностью и выживаемостью больных раком. Ведущий автор Рикки Канниото (доцент кафедры онкологии при Институте рака Розуэлла Парка, доктор философии) говорит: «Несмотря на то, что четкая роль физической активности (повышение выживаемости) зафиксирована только для восьми злокачественных новообразований, снижение риска летальности зарегистрировано практически для всех видов рака, которые мы изучали».

Общая выживаемость пациентов, которые регулярно тренировались, после корректировок по полу, стадии опухоли, индексу массы тела и статусу курения, оказалась на 40 % выше по сравнению с неактивными в физическом плане больными (OR=0,60, 95 %, доверительный интервал (ДИ), 0,54–0,68).

При многофакторном анализе наибольшее преимущество выживаемости наблюдалось у пациентов, которые тренировались от 3 до 4 дней в неделю до (отношение риска (ОР), 0,66, P<0,001) и после (ОР=0,66, P<0,001) установления диагноза. Относительный риск летальности при отсутствии физических нагрузок повышался на 66 % (ОР=1,66, 95 % ДИ, 1,48–1,87). Но если больной начинал заниматься после установления диагноза, риск смерти уменьшался на 25 %.

ломлены рекомендациями, включающими значительное увеличение физической активности», — отмечает Рикки Канниото.

Эти результаты коррелируют с результатами недавнего исследования, посвященного так называемым «воинам по выходным», в котором было зафиксировано снижение смертности у людей, тренирующихся всего один или два раза в неделю.

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА

Брайан К. Фохт, профессор кинезиологии, директор Лаборатории поведенческой медицины при Университете штата Огайо (Колумбус, США) отметил, что в работе демонстрируются весомые доказательства необходимости физических нагрузок для онкологических больных: «Это (исследование) вносит большой вклад в развитие научной литературы, обосновывающей ценность физической активности для онкологических больных».

зультатов в рамках контроля онкологических заболеваний».

Эдин Л. Ван Блариган, доцент кафедры эпидемиологии и биостатистики из Калифорнийского университета в Сан-Франциско, согласилась с тем, что представленные данные расширяют базу аргументов в поддержку «сильной, последовательной ассоциации между физической активностью и выживаемостью у онкобольных».

Как и Фохт, профессор Ван Блариган отметила то, что разработка и внедрение новых стандартов могут столкнуться со значительными трудностями: «Исследования показали, что получение рекомендаций по изменению образа жизни от онкологов становится мощным стимулом для многих пациентов, но, к сожалению, это не является стандартной практикой во многих клиниках». Она также указала на тот факт, что Американское онкологическое общество (ACS) и Американский колледж спортивной

Эффективность противоопухолевой терапии в сознании российского врача не связана с интенсивностью обмена веществ у того, кому она назначается.

О ЧЕМ РАССКАЗАЛИ НА AACR

В исследовании участвовали 5807 пациентов, у которых был диагностирован рак за период с 2003 по 2016 год. Большинство пациентов были белой расы (93 %), их средний возраст на момент диагностики заболевания составлял 60,6 лет. В когорте было больше женщин (54,8 %), чем мужчин (45,2 %). Среди установленных диагнозов были злокачественные опухоли мочевого пузыря, груди, головы и шеи, почек, печени, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, пищевода, желудка, колоректальный рак, рак эндометрия и гемобластозы.

В ходе исследования проводились опросы, в которых пациенты указывали, тренировались ли они до установления диагноза и продолжили ли тренировки после того, как узнали об онкологическом заболевании. 25 % сообщили, что не тренировались до установления диагноза, 42 % больных указали, что не тренировались после установления диагноза.

Относительно бытовой физической активности данные были такие:

- 52 % сообщили, что они ведут достаточно активную жизнь;
- 19 % сообщили, что вели малоподвижный образ жизни до и после того, как узнали о диагнозе;
- 23 % стали меньше двигаться после выявления рака;
- 6 % сообщили о повышении физической активности после установления диагноза.

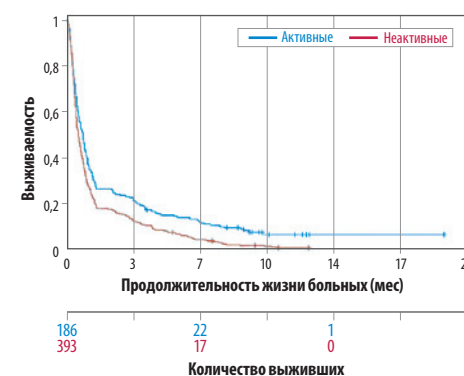
По мнению авторов, улучшение выживаемости среди пациентов, которые ранее вели малоподвижный образ жизни, имеет огромное значение. «Пациенты, которые указывали, что вообще не занимались физической культурой в течение десятилетий до постановки диагноза, а затем сообщали о том, что начали хоть что-то делать (в плане физических нагрузок) после установления диагноза... улучшили выживаемость на 25–28 %, по сравнению с теми больными, которые остались инертными», — заявляет Рикки Канниото. «Мы обнаружили, что повышение физической активности полезно даже после диагностики рака», — отмечает ведущий автор.

Представленные данные перекликаются с недавним исследованием [5], в котором было установлено, что относительный риск смерти у больных раком толстой кишки III стадии, соблюдавших рекомендации Американского онкологического общества в отношении питания и физических упражнений, снизился на 42 %.

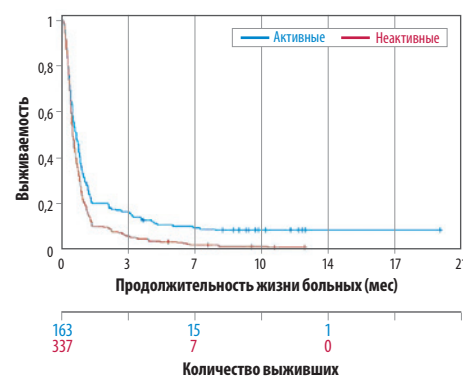
В ходе исследования был обнаружен еще один важный факт: у пациентов, которые испытывали физические нагрузки 1–2 раза в неделю, и у больных, тренировавшихся каждый день, выживаемость практически не отличалась.

«Это особенно обнадеживает, так как больные, недавно узнавшие о диагнозе, либо уже прооперированные пациенты могут быть оше-

А. ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ



Б. РАКОВО-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (РАК ЛЕГКИХ)



Хорошо зная о проблемах, связанных с популяризацией лечебной физкультуры в онкологии, Фохт добавил: «После доказательств, подобных этому, я надеюсь, онкологи будут впредь чаще принимать во внимание необходимость рекомендовать и активно пропагандировать изменение образа жизни, в частности, повышение физической активности и здоровое питание».

Профессор указал на то, что до выработки соответствующих стандартов и их интеграции в схемы лечения онкологических заболеваний еще достаточно далеко, после чего добавил: «Тем не менее, по мере появления (новых) доказательств становится все более очевидным, что поощрение здорового образа жизни, (контролируемых) физических нагрузок и правильного питания является важным фактором, содействующим улучшению клинических ре-

медицины (ACSM) уже опубликовали рекомендации по реабилитации больных, перенесших онкологические заболевания, включающие конкретные виды и количественные показатели физической активности, к которым должны стремиться пациенты.

«В настоящее время продолжают исследования, определяющие эффективность различных инструментов и ресурсов, таких как трекеры физической активности, веб-сайты и приложения, которые смогут помочь больным раком в процессе внедрения и поддержания программ (физических) упражнений», — сказала Ван Блариган.

АВСТРАЛИЯ МЕНЯЕТ РЕКОМЕНДАЦИИ

Не так давно Общество клинической онкологии Австралии (COSA) официально ввело

COSA рекомендует пациентам с диагностированным раком следующий еженедельный объем нагрузок:

- 150 минут умеренно интенсивной или 75 минут высокоинтенсивной аэробной нагрузки (например, ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание);
- комплекс из двух-трех упражнений средней и повышенной интенсивности (например, поднятие тяжестей), нацеленных на основные группы мышц.

Нагрузки назначаются врачом с учетом физического состояния больного, побочных эффектов от проводимой терапии, стадии процесса и других факторов.

Мы являемся свидетелями кардинального изменения подхода к ведению онкологических пациентов. Факты, представленные в данном исследовании, указывают на необходимость рекомендаций по повышению физической активности у онкологических больных. Теперь онкологи смогут переосмыслить необходимость регулярных физических нагрузок, польза от которых значительно превышает риск тромбоза.



физические упражнения в стандарты лечения онкологических заболеваний. Документ был опубликован онлайн 7 мая 2018 г. в Медицинском журнале Австралии и на сайте COSA.

” Никогда не поздно начинать тренировки.

Д-р Рикки Канниото

Согласно предписанию, теперь онкологи и другие специалисты, занимающиеся лечением рака, должны рекомендовать физические упражнения в качестве вспомогательного метода, а также направлять пациентов к соответствующим специалистам для консультаций. Физические упражнения предлагаются рассматривать «как вспомогательную терапию, которая помогает противодействовать онкологическому заболеванию и последствиям его лечения».

«Как Австралия, так и Великобритания теперь рекомендуют физические упражнения в рамках стандартной терапии рака, поскольку

существуют убедительные доказательства того, что они помогают справиться с интоксикацией и побочными эффектами терапии», — говорит Кэтрин Альфано, вице-президент по вопросам выживаемости пациентов Американского онкологического общества (ACS) Атланты (штат Джорджия, США). В переписке с изданием Medscape Medical News Альфано уточняет: «Мы работаем над документом, подобным этому, в США».

Позиция австралийских онкологов обусловлена данными о снижении общей и раково-специфической смертности на фоне регулярных физических нагрузок. По всей вероятности, можно рассчитывать на то, что аналогичные изменения протоколов будут происходить во всем мире, в том числе в РФ, уже в ближайшее время.

Доклад (5254/9) был представлен 18 апреля 2018 года на конгрессе AACR. ●

Подготовил **Александр Степанов**

Список литературы находится в редакции

Новые опции лечения рака предстательной железы: рекомендации ASCO — 2018

В преддверии очередного ежегодного конгресса Американское общество клинической онкологии (ASCO) 2 апреля опубликовало новые клинические рекомендации по лечению метастатического гормон-наивного рака предстательной железы (мРПЖ): к стандартной андроген-депривационной терапии теперь должны быть добавлены абиратерон или доцетаксел. В основе рекомендаций учитываются данные трех крупнейших рандомизированных клинических исследований: STAMPEDE, CHAARTED и LATITUDE.

Вслед за европейскими профессиональными сообществами (ESMO в 2017 и EAU в 2018) свои рекомендации по лечению мРПЖ ожидаемо обновило и ведущее американское онкологическое сообщество — ASCO. Специальная статья с подробным анализом данных была опубликована 2 апреля на сайте Journal of Clinical Oncology. Долгое время стандартом лечения больных метастатическим РПЖ была гормональная терапия, направленная на снижение уровня тестостерона (андроген-депривационная терапия). Другие препараты добавлялись к АДТ только в случае развития кастрационно-резистентной фазы заболевания (КРРПЖ).

Современным стандартом лечения мРПЖ теперь стали две опции — комбинация АДТ с химиотерапией (ХТ) доцетакселом и комбинация с абиратероном. Эффективность новых стандартов в отношении увеличения общей выживаемости (ОВ) больных была подтверждена сразу в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях. На основании результатов этих исследований экспертная панель ASCO существенно дополнила клинические рекомендации.

С высоким уровнем доказательности комбинация ХТ доцетакселом и АДТ должна быть предложена больным мРПЖ со значительной степенью распространенности заболевания (high-volume disease), но также может быть назначена пациентам с небольшой распространенностью заболевания (low-volume disease). Подтверждающим доказательством стали данные исследований

STAMPEDE и CHAARTED, которые показали увеличение медианы ОВ при добавлении доцетаксела (ОР 0,78 (P=0,006) и 0,61 (P<0,001) соответственно). Оптимальным является режим из шести курсов ХТ доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно 1 раз каждые 3 недели в комбинации с ежедневным приемом преднизолона 10 мг.

В то же время комбинация абиратерона и АДТ должна быть предложена больным мРПЖ при наличии как минимум 2 факторов высокого риска прогрессирования (сумма баллов по шкале Глисона ≥8, ≥3 очагов костных метастазов, наличие висцеральных метастазов) и также может быть предложена при их отсутствии. Подтверждением эффективности данной комбинации является существенный рост медианы ОВ при добавлении абиратерона к АДТ, полученный в исследованиях LATITUDE и STAMPEDE (ОР=0,62 и ОР=0,63 соответственно, P<0,001). Установленным режимом является ежедневный пероральный прием абиратерона в дозе 1000 мг в комбинации с преднизолоном 5 мг (или преднизолоном).

Эксперты ASCO не рекомендуют проведение одновременной терапии доцетакселом и абиратероном, что связано с отсутствием изучения ее эффективности и безопасности в каких-либо клинических исследованиях. Аналогично не рекомендовано последовательное назначение доцетаксела и абиратерона у пациентов с кастрационно-чувствительным мРПЖ (последовательное лечение возможно при развитии кастрационно-резистентного РПЖ).

Выбор комбинации должен осуществляться с учетом сопутствующих заболеваний, профиля токсичности, предпочтений пациента, доступности лекарственных препаратов и их стоимости. Новые рекомендации предназначены для урологов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов и врачей других специальностей. ●

Подготовил **Андрей Киричек**

Список литературы находится в редакции

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
* Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ

3–7 декабря 2018

За здоровую жизнь
IX Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни

Здравоохранение
28-я международная выставка «Медицинская техника, изделия медицинского назначения и расходные материалы»

12+

QR-код

Реклама

Facebook, Twitter, VK

Россия, Москва, ЦВК «Экспоцентр»

Здоровый образ жизни
12-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика и товары для здорового образа жизни»

2–5 декабря 2018

MedTravelExpo
Санатории. Курорты. Медицинские центры
2-я международная выставка медицинских и оздоровительных услуг, технологий оздоровления и лечения в России и за рубежом

Организаторы:
– Государственная Дума ФС РФ
– Министерство здравоохранения РФ
– АО «Экспоцентр»

При поддержке:
– Совета Федерации ФС РФ
– Министерства промышленности и торговли РФ
– Российской академии наук

– ТПП РФ
– Всемирной организации здравоохранения
– Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

www.rnz-expo.ru
www.zdravo-expo.ru
www.health-expo.ru
www.mte-expo.ru

ЭКСПОЦЕНТР

Есть ли жизнь после иммунотерапии уротелиального рака?

Иммунотерапия — новая опция терапии распространенного рака мочевого пузыря. Она рекомендуется на первой линии у пациентов с противопоказаниями к лечению цисплатином и на второй — после стандартной платиносодержащей химиотерапии.

Новые иммунопрепараты постепенно входят в практику онкологов и присутствуют в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2018 год. Все более актуальным становится вопрос и о последующем лечении при прогрессировании после иммунотерапии. Результаты нескольких исследований показывают возможность эффективного лечения данной категории пациентов.

ИММУНОТЕРАПИЯ — УЖЕ В ЖНВЛП-2018

Сразу 5 иммуноонкологических препаратов включены в американские клинические рекомендации по лечению метастатического рака мочевого пузыря (мРМП): атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб. Все они относятся к анти-PD-1 или анти-PD-L1 антителам и присутствуют в аналогичных европейских рекомендациях, за исключением дурвалумаба и авелумаба, так как эффективность последних подтверждена только данными клинических исследований (КИ) I/II и Ib фазы (низкая доказательность).

Атезолизумаб и пембролизумаб одобрены FDA и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для применения в первой линии у больных местнораспространенным неоперабельным и метастатическим РМП, которые не могут перенести лечение цисплатином. Известно, что почти у каждого второго пациента есть какие-либо противопоказания к назначению цисплатинсодержащих комбинаций.

Для второй линии при прогрессировании мРМП после платиносодержащей химиотерапии одобрены атезолизумаб и ниволумаб (на основании результатов КИ II фазы) и с наивысшим, 1 уровнем доказательности — пембролизумаб (КИ III фазы). Этот препарат показал достоверное увеличение общей выживаемости пациентов по сравнению со всеми опциями химиотерапии второй линии (паклитаксел, доцетаксел и винфлулин).

Новые показания для иммунотерапии были одобрены и Минздравом РФ. Ряд препаратов (пембролизумаб, ниволумаб) были включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2018 год. Очевидно, уже в ближайшем времени следует ожидать расширения назначения иммунотерапии у больных мРМП, которым невозможно проведение стандартной платиносодержащей химиотерапии, а также при подтверждении прогрессирования на фоне или после ее применения.

ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ БЕЗ ЧЕТКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Важным преимуществом иммунотерапии является возможность достижения длительной ремиссии заболевания. Но пока не решено, стоит ли прекращать иммунотерапию после подтверждения полного рентгенологического ответа? Кроме того, можно ли повторно возвращаться к иммунотерапии анти-PD-L1/анти-PD-1?

ЛИНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ



При этом у значительной доли пациентов наблюдается ограниченная эффективность иммунотерапии. Так, в первой линии частота объективного ответа (ЧОО) на пембролизумаб или атезолизумаб достигает 29 %, полных ответов, соответственно, 7 % и 9 %. Во второй линии (после химиотерапии) эффективность снижается: ЧОО на ниволумаб — только 19,6 %, на атезолизумаб — 15 % и чуть выше (21,6 %) — на пембролизумаб. Прослеживается четкая закономерность повышения ЧОО до 23,8 % у пациентов с высокой степенью экспрессии PD-L1 в опухоли (≥ 1 %) и еще существеннее (28,4 %) — при гиперэкспрессии PD-L1 (≥ 5 %).

И все-таки, в сравнении с иммунотерапией, химиотерапия второй линии показывает существенно меньший противоопухолевый ответ — 11,4 % (достоверное различие с пембролизумабом, $P=0,001$, по данным исследования KEYNOTE-045). Кроме того, наблюдается краткосрочная длительность объективного ответа на химиотерапию по сравнению с иммунотерапией.

Четких рекомендаций по лечению после иммунотерапии на сегодняшний день не существует. Европейские практические руководства (EAU) допускают возможность назначения в третьей линии монокимиотерапии винфлулина.

Согласно американским рекомендациям NCCN, пациентам после предшествующей иммунотерапии должно быть предложено участие в клинических исследованиях или (при отсутствии такой возможности) возможность назначения различных режимов химиотерапии, в зависимости от наличия противопоказаний к цисплатину: режим GC, монотерапия гемцитабином, монотерапия карбоплатином, пab-паклитакселом, доцетакселом, пеметрек-

седом и другие режимы. К настоящему времени каких-либо рандомизированных исследований в этой области не проводилось.

FDA ОБОЗНАЧИЛО ПРОРЫВ В ТЕРАПИИ

В марте 2018 года FDA признало «прорывом в терапии» (Breakthrough Therapy Designation) применение нового рекомбинантного препарата энфортумабедотина для лечения больных местнораспространенным неоперабельным или метастатическим РМП, которым ранее проводилась иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-L1/анти-PD-1 препаратами). Энфортумабедотин представляет собой рекомбинантный препарат — конъюгат моноклонального антитела (анти-Нектин-4) и цитотоксического препарата (монометилауристатин E), действующего на внутриклеточный аппарат микротрубочек.

На решение FDA повлияли результаты клинического исследования I фазы, в котором участвовали пациенты с метастатическими солидными опухолями, в том числе и большие мРМП. Средний возраст участников исследования составил 67 лет (диапазон 41–84).

Пациенты получали монотерапию энфортумабом ведотином в различных дозах (0,5; 0,75; 1 и 1,25 мг/кг массы тела внутривенно) каждые 3 из 4 недель до прогрессирования или появления непереносимой токсичности. У 85 % пациентов была предшествующая платиносодержащая химиотерапия, у 46 % — иммунотерапия, у 43 % — химиотерапия таксанами. Экспрессия нектин-4 обнаружена у большинства (87 %) пациентов.

В когорте больных мРМП ($n=71$) объективный ответ на терапию энфортумабом ведотином был достигнут у 41 % пациентов (95 % ДИ 29,3–53,2), и у 4 % наступила полная регрессия опухоли. При анализе объективного ответа на препарат в дозе, рекомендуемой для II фазы исследования ($n=30$ пациентов), ЧОО составила 53 % (95 % ДИ 34,3–71,7), полный ответ — у 1 пациента (3 %) и стабилизация заболевания — у 18 %. При подгрупповом анализе только тех пациентов, которые получали ранее иммунотерапию, ЧОО составила 47 % ($n=8$), стабилизация заболевания наступила у 5 пациентов. К моменту завершения наблюдения лечение продолжали получать 26 % пациентов. Медиана длительности лечения составила 15,1 недели (диапазон 1,1–64,6). Проявлениями токсичности 3–4 степени были мочевого инфицирования (8 %), гипофосфатемия (3 %), гипонатриемия (5 %), анемия (8 %) и гиперурикемия (5 %).

Изучение эффективности и безопасности препарата продолжено в рамках КИ II фазы EV-201 (монотерапия 120 пациентов с мРМП, получавших иммунотерапию) и Ib фазы EV-103 (комбинация энфортумаба ведотина с пембролизумабом или атезолизумабом).

Продолжение на с. 12

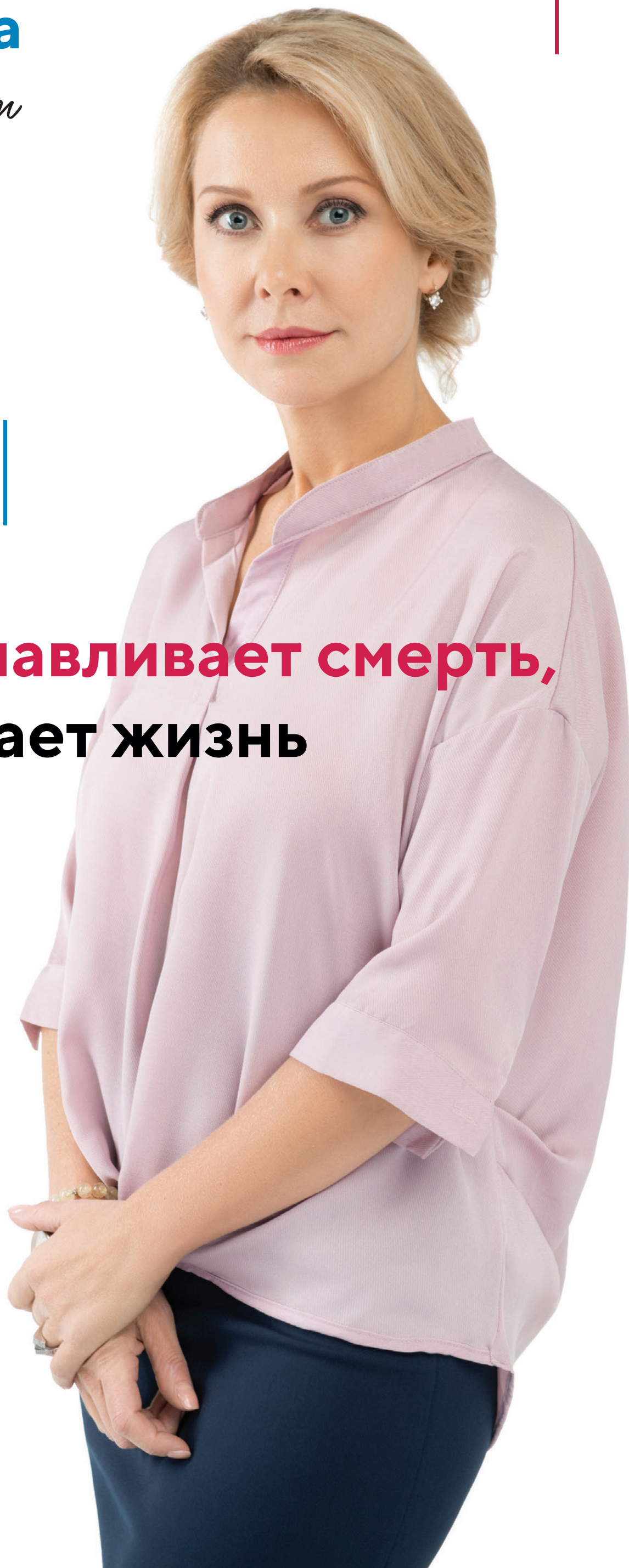
ТЕКУЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ NCCN ПО НАЗНАЧЕНИЮ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ИЛИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ



Информационно-образовательная программа

живи | без | страха

Живи искусством



**Страх не останавливает смерть,
он останавливает жизнь**

живибезстраха.рф



BIOSCAD
Biotechnology Company



Есть ли жизнь после иммунотерапии уротелиального рака?

Окончание, начало на с. 10

ХИМИОТЕРАПИЯ ЭФФЕКТИВНА ПОСЛЕ ИММУНОТЕРАПИИ

Первый опыт применения химиотерапии после предшествующей иммунотерапии у больных мРМП опубликовали в феврале 2018 г. Совместная работа ученых из Великобритании и Нидерландов была отмечена редакцией журнала European Urology в номинации Platinum Priority.

Обязательным условием включения пациентов в исследование стало наличие подтвержденного по критериям irRECIST прогрессирования после иммунотерапии анти-PD-L1/анти-PD-1 препаратами. Иммунотерапия проводилась в первой линии (группа А) или после платиносодержащей химиотерапии (группа В). В обеих группах 86 % пациентов имели висцеральные метастазы. Медиана наблюдения составила 8,2 мес (6,5–11,3).

Полных регрессий опухоли в исследовании не было. Среди пациентов, уже получавших химиотерапию первой линии и иммунотерапию в третьей линии был достигнут у 3 (21 %), стабилизация процесса — у 10 (71 %) пациентов. Важно отметить, что проводилась преимущественно ХТ карбоплатином и паклитакселом (50 %) или доцетакселом (21 %). Платиносодержащие режимы GC и гемцитабин+карбоплатин смогли получить, соответственно, только 7 % и 21 % пациентов.

Ожидаемо лучшие результаты получены при проведении химиотерапии во второй линии после иммунотерапии: частота объективного ответа — 64 %, стабилизация заболевания — 21 %. В этой группе пациенты получали только стандартную платиносодержащую ХТ (в т. ч. GC — 29 %).

Исследование показало, что проведение иммунотерапии после первой линии химиотерапии не ухудшает результаты последующей химиотерапии. Вероятно, не существует перекрестной резистентности между иммуноонкологическими и цитотоксическими препаратами. В то же время нет достаточных данных, позволяющих утверждать о потенцировании и аддитивном эффекте иммунотерапии и последующей химиотерапии.

В дальнейшем результаты проспективных рандомизированных исследований позволят определить, будет ли оптимальным назначение последовательной (химиотерапия → иммунотерапия → химиотерапия) или комбинированной иммунохимиотерапии. ●

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Андрей Киричек

FDA разрешило адъювантную терапию ПКР высокого риска

В обновленные стандарты лечения NCCN-2018 включена рекомендация по назначению адъювантной таргетной терапии сунитинибом для больных неметастатическим почечно-клеточным раком из группы высокого риска после радикального хирургического лечения. Текущие европейские рекомендации (ESMO, EAU) пока воздерживаются от подобной рекомендации. В основе различия взглядов американских и европейских сообществ — разная трактовка результатов исследования S-TRAC, продемонстрировавшего увеличение безрецидивной, но отсутствие преимущества в отношении общей выживаемости больных светлоклеточным ПКР высокого риска (≥ 3 стадия и/или N+).

В ноябре 2017 г. были расширены показания к таргетной терапии рака почки — впервые это коснулось больных без метастазов. Соответствующее разрешение было выдано FDA, одобрившим применение сунитиниба для адъювантной терапии у больных неметастатическим ПКР с высоким риском рецидива после радикального хирургического лечения.

Вслед за одобрением FDA аналогичные изменения в феврале 2018 г. были внесены и в рекомендации NCCN. NCCN является авторитетной организацией, представляющей некоммерческий альянс 27 ведущих онкологических центров США и созданной Национальным институтом рака (NIH) для разработки и издания практических руководств в онкологии.

При принятии решения эксперты FDA и NCCN учитывали результаты многоцентрового международного двойного слепого клинического исследования S-TRAC, в котором участвовали 615 больных неметастатическим ПКР. Обязательными условиями являлись предшествующее радикальное хирургическое лечение (нефрэктомия) и наличие факторов высокого риска рецидива (местно-распространенная стадия, светлоклеточный гистологический вариант). Все пациенты были рандомизированы

1:1 на группу адъювантной терапии сунитинибом и группу плацебо. Сунитиниб назначался в стандартной дозе 50 мг/сут в режиме 4/2. Всего проводилось 9 курсов терапии.

По данным S-TRAC, медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) оказалась достоверно выше в группе адъювантной терапии, чем в группе плацебо (6,8 vs 5,6 лет, ОР=0,76, P=0,03). Однако на момент проведения анализа БРВ медианы общей выживаемости (ОВ) не были достигнуты ни в группе сунитиниба, ни в группе плацебо и ОВ между группами статистически значимо не различалась. Ожидаемо в группе адъювантной терапии сунитинибом чаще регистрировались нежелательные явления 3–4 степени (у 63,4 %, в сравнении с 21,7 % в группе плацебо). Наиболее частыми проявлениями токсичности (≥25 %), нарушающими качество жизни пациентов, были общая слабость, диарея, мукозиты и стоматит, тошнота, потеря аппетита, рвота, абдоминальная боль, ладонно-подшвенный синдром и артериальная гипертензия. Несмотря на отсутствие данных об улучшении ОВ, панель экспертов NCCN в 2018 г. рекомендовала 1-летний курс адъювантной терапии сунитинибом для больных неметастатическим ПКР, имеющих высокий риск рецидива после хирургического лечения (уровень доказательности 2b).

То же самое исследование индуцировало абсолютно противоположные рекомендации экспертной группы Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Европейской ассоциации урологов (EAU). Так, согласно обновленным в марте 2018 г. практическим руководствам EAU, адъювантная терапия сунитинибом и другими таргетными препаратами не должна быть рекомендована у больных неметастатическим ПКР, при этом организации считают, что на основании ранее проведенных исследований в настоящее время абсолютно достоверно доказано, что необходимость в адъювантном использовании сорафениба и пазопаниба нет, в то время как данные об отсутствии необходимости в сунитинибе имеют слабый уровень доказательности (с учетом того, что, в отличие от двух первых

препаратов, для сунитиниба существует хотя бы доказанный выигрш в выживаемости без прогрессирования). Основанием для этих выводов стали данные не только S-TRAC (2016), но и двух других крупных рандомизированных исследований: ASSURE и PROTECT.

Первым рандомизированным исследованием по изучению таргетной адъювантной терапии стало ASSURE, в котором сравнивали адъювантное назначение одного из двух таргетных препаратов (сунитиниба или сорафениба) и плацебо. По опубликованному в 2015 году данным, исследование не показало преимуществ БРВ или ОВ ни одного из препаратов между собой и по сравнению с плацебо при назначении таргетных препаратов после нефрэктомии неметастатического ПКР (стадии ≥T1b, низкодифференцированные опухоли high-grade). По данным подгруппового анализа, эскалация доз терапии, а также наличие факторов неблагоприятного прогноза (светлоклеточного подтипа ПКР, факторов высокого риска рецидива) не повышали эффективность адъювантного лечения. Позднее были опубликованы данные еще одного исследования III фазы — PROTECT, также не обнаружившие значимых преимуществ выживаемости у больных, получавших после хирургического лечения адъювантный курс лечения другим таргетным препаратом — пазопанибом. Важно отметить, что пазопаниб назначался в исследовании в дозе 600 мг в сутки. По сравнению с плацебо, адъювантная терапия пазопанибом не показала статистически значимого прироста ни БРВ (ОР 0,86, P=0,16), ни ОВ (ОР 0,79, P=0,16).

В более ранних исследованиях было показано отсутствие преимуществ ОВ при адъювантной иммунотерапии (препаратами альфа-интерферона (альфа-ИФН), высокими дозами интерлейкина-2 (ИЛ-2) или иммуновакциной). Безуспешной оказалась и терапия на основе препаратов белков теплового шока (витеспен), а также моноклонального антитела против CAIX (исследование ARISER).

Подготовил Андрей Киричек

Список литературы находится в редакции

ABV пресс НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ www.abvpress.ru

Издательский дом «АБВ-пресс»

ЖУРНАЛЫ

- ОНКОУРОЛОГИЯ
- ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
- ОНКОЛОГИЯ ГОЛОВЫ И ШЕЙ
- ОНКОЛОГИЯ ПАТОЛОГИЯ
- ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ
- АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
- НЕЙРОХИРУРГИЯ
- ОНКОЛОГИЯ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
- РУССКИЙ ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ
- Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
- ОНКОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
- РОССИЙСКИЙ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
- МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

ГАЗЕТЫ

- Онкология Сегодня
- Урология сегодня
- НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
- СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Онкология Сегодня
№ 3 (28) 2018

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом
«АБВ-пресс»
Генеральный директор: Наумов Л.М.

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Зам. главного редактора: Каприн А.Д.
Шеф-редактор: Русаков И.Г.
Редактор: Камолов Б.Ш.
Руководитель контент-группы:
Фоер Е.Е.

Ответственный секретарь:
Ширабокова Ю.Ю.
Корректор: Болдырева Ю.Г.
Дизайн и верстка: Степанова Е.В.
Директор по рекламе: Петренко К.Ю.
petrenko@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
ООО «Типографский комплекс «Девиз»

Заказ ТД-3548.
Тираж 5000 экз.

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.