



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ОКТАБРЬ 2018 №4 (29)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Дорогие читатели!

Перед вами четвертый номер газеты «Онкология Сегодня» в этом году. Темы выпуска весьма разнообразны, но, надеемся, что они будут для вас интересны и актуальны.

Основное «публичное» событие, привлекающее внимание к нашей специальности, — безусловно, присуждение Нобелевской премии–2018 в области физиологии и медицины основоположникам таргетной иммунотерапии злокачественных опухолей. О значении открытий лауреатов для развития онкологии — в материалах номера.

XIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ) состоялся 4–5 октября в Москве. Предлагаем вашему вниманию обзор ключевых выступлений и мероприятий конгресса.

О гипердиагностике и о том, что необходимо сделать для сокращения ее негативных последствий, рассказывает Давид Георгиевич Заридзе, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Прогресс в лекарственном лечении рака невозможен без прогресса в поддерживающей терапии. Эту тему рассмотрела в своем интервью газете Инесса Борисовна Кононенко, старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Также в номере публикации о таргетной терапии при метастатическом опухолевом процессе, о профилактике заболеваний и многое другое.

НОВОСТЬ

Нобелевскую премию получили основоположники таргетной иммунотерапии злокачественных опухолей



В этом году Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена американцу Джеймсу Эллисону и японцу Тасуку Хондзэ.

Становление обоих лауреатов как ученых пришлось на последнюю треть XX века, когда стали интенсивно исследоваться молекулярные основы иммунитета. Особые надежды уже тогда связывались с трансмембранными белками-рецепторами, находящимися на поверхности Т-лимфоцитов и служащими как бы кнопками управления. Оказалось, что, воздействуя на эти белки, можно либо стимулировать, либо подавлять клеточный иммунитет. Для онкологии актуальна именно стимуляция Т-лимфоцитов, так как экспрессия опухолями тормозящих рецепторов вводит их в «спящее» состояние.

Начиная с 1992 года профессор Т. Хондзэ опубликовал данные серии экспериментов, в которых раскрыл роль рецептора PD-1 в прогрессировании злокачественных



Илл.: Niklas Elmehed/Nobel Media

заболеваний. Антитела к этому белку приводили к регрессу опухолей у подопытных животных. Аналогичные результаты, но для другой регуляторной молекулы — CTLA-4, были получены его коллегой Дж. Эллисоном в конце 1994 года. Он был поражен степенью положительного результата *in vivo* и осознал, что наука находится на пороге прорыва в развитии онкологии. Тем не менее,

фармацевтические фирмы не сразу заинтересовались перспективой использования моноклональных антител к ингибиторам иммунитета. Лишь через несколько лет к делу подключились такие гиганты, как Bristol-Myers-Squibb и Pfizer. Клинические испытания прошли Ипилиумаб, связывающийся с CTLA-4, и Ниволумаб, мишенью которого служит PD-1. В США эти препараты были

одобрены для клинического применения в 2011–2014 гг. Данный метод относится к таргетной терапии, так как антитела воздействуют конкретно на молекулярные контрольные точки (checkpoints) управления клеточным иммунитетом.

Как известно, в онкологии развиваются и другие направления иммунотерапии, в том числе применение пегилированных форм интерлейкинов, культивация клеток-киллеров, противоопухолевые вакцины. Однако их достижения пока весьма скромные, особенно что касается масштабов внедрения в практику.

Иммунотерапия моноклональными антителами уже включается в протоколы терапии злокачественных опухолей. Тем самым продлевается жизнь тем пациентам, которым раньше врачи были не в состоянии помочь. ●

Алексей Пархоменко, к.м.н.

ОБЗОР

Международный конгресс РООУ 2018: ключевые события

XIII Международный конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ), в котором приняли участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты, состоялся 4–5 октября 2018 года в Москве.

Роль паллиативной нефрэктомии стала, возможно, главной темой конгресса. Данные опубликованного на ASCO 2018 исследования III фазы CARMENA показали отсутствие преимуществ в общей выживаемости у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) промежуточного и неблагоприятного прогноза (по MSKCC), которым первым этапом проводилась циторедуктивная нефрэктомия с последующей терапией сунитинибом, по сравнению с пациентами, получившими только таргетную терапию сунитинибом. Интерпретируя данные CARMENA, на ASCO была отмечена нецелесообразность выполнения

нефрэктомии у данных категорий пациентов. Анализируя результаты CARMENA на конгрессе РООУ, российские и американские эксперты указали на существенные замечания к дизайну исследования (медленный набор больных, недостатки критериев включения в протокол, отсутствие таргетной терапии у 20% больных после нефрэктомии и др.).

Профессор Александр Кутиков (США) отметил, что при выборе лечения мПКР целесообразно выделить категории больных: первая — те, кому показано немедленное начало системной противоопухолевой терапии, вторая — нуждающиеся

в немедленном выполнении циторедуктивной нефрэктомии и третья — пациенты, которым необходимо наблюдение с возможностью начать лечение в плановом порядке при появлении показаний.

Тема паллиативной хирургической терапии была продолжена на постерных сессиях, где были представлены результаты нефрэктомии, тромбэктомии у больных ПКР с метастазами в легкие (д.м.н. М. И. Волкова), массивным опухолевым венозным тромбозом (А. К. Бегалиев), а также хирургического лечения метастазов ПКР в поджелудочной железе (проф. Ю. И. Патютко).

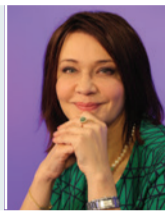
Как отметил президент РООУ, член-корреспондент РАН, профессор В. Б. Матвеев, органосохраняющие вмешательства (резекция почки) сегодня становятся предпочтительным методом лечения как малых (стадия T1a), так и крупных опухолей почек (T1b/T2). По сравнению с радикальной нефрэктомией, резекция почки достоверно ассоциирована не только с лучшими функциональными результатами, но и самое главное — с большей продолжительностью жизни пациентов. В рамках круглого стола экспертами были обсуждены преимущества

Окончание на стр. 12

Прогресс в лекарственном лечении рака невозможен без прогресса в поддерживающей терапии

**Инеcса Борисовна
КОНОНЕНКО**

Старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ



Пришедшие в клиническую практику инновационные лекарственные средства — таргетные и иммуноонкологические препараты — предоставили новые возможности лечения онкологических заболеваний. Однако с их появлением изменился характер осложнений противоопухолевой терапии. В большинстве своем они стали отсроченными, их спектр и тяжесть требуют привлечения врачей иных специальностей. Об этом в своем интервью, опубликованном в № 2 ОС (2018), рассказал заведующий отделением амбулаторной химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, д.м.н. А. В. Снеговой. Зачастую онкологам сложно контролировать эти осложнения, считает он. Это задача, которую предстоит изучить и научиться с ней справляться. Мы продолжаем рассматривать данную проблему. Сегодня наш собеседник — старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ Инесса Борисовна Кононенко. С ней мы обсудим новый этап в развитии поддерживающей терапии, который начался с применения инновационных лекарств для персонализированного лечения рака.

— Инесса Борисовна, прежде чем обратиться к главной теме нашей беседы, предлагаю обозначить основные особенности поддерживающей терапии в борьбе с побочными эффектами противоопухолевых препаратов. Верно ли, что масштаб этой проблемы очень велик? Существует ли какая-либо статистика?

— Проблема действительно существует. Много новых онкологических препаратов появилось в клинической практике, следовательно, появляются и новые побочные эффекты. А для лечения таких осложнений требуется не только знание, но и опыт. К тому же существует проблема и с профилактикой хорошо известных нам побочных эффектов противоопухолевой лекарственной терапии. Например, контролировать антиэметическую (противорвотную) профилактику возможно только в день химиотерапии, когда больной находится в стационаре. Но в последующие дни пациент принимает противорвотные препараты дома. Также и профилактика фебрильной нейтропении, которая проводится через 24–72 часа после окончания химиотерапии, то есть в большинстве случаев когда пациент находится дома. Таким образом, приверженность к поддерживающей терапии остается недооцененной, так же как и статистика.

По моему мнению, создать надежную статистическую базу в этом направлении возможно только в том случае, если контроль будет осуществляться с помощью электронной программы, позволяющей получать данные онлайн непосредственно от пациентов. Аналогичные программы, разработанные нашими коллегами из других стран, уже доказали свою эффективность. Например, программа PROs (patient-reported outcomes). От-

четы сюда загружают сами больные, обученные врачом. Данные включают фиксацию симптомов заболевания, регулярность и соблюдение режима поддерживающей терапии, побочные эффекты лекарств и другие показатели.

— Какие нежелательные явления встречаются чаще всего?

— По данным различных исследований, опубликованных в 2017 году, по-прежнему лидируют гематологическая, гастроинтестинальная токсичность. Также в последние годы увеличилась частота периферической полинейропатии, которая не относится к жизнеугрожающим побочным эффектам, но при этом значительно снижает качество жизни пациентов. Профилактика этого осложнения противоопухолевой терапии остается пока неразрешимой проблемой для пациентов онкологов и невропатологов.

— С какими побочными эффектами химиотерапии труднее всего бороться с помощью поддерживающей терапии?

— Исходя из собственного опыта, могу сказать, что лечение любого нежелательного явления — это всегда непростая задача. Одинаково классифицируемые и описанные в литературе нежелательные эффекты могут иметь различную клиническую картину и выраженность у каждого конкретного пациента. Это зависит от многих факторов: вида лечения, дозовых режимов, возраста, пола, сопутствующих заболеваний и даже принадлежности к расе. Поэтому утвержденные рекомендациями схемы поддерживающей терапии, например антиэметическая терапия, иногда требуют дополнительной коррекции в рутинной клинической практике.

— На примере поддерживающей терапии для борьбы с фебрильной нейтропенией — одним из самых грозных и распространенных нежелательных явлений химиотерапии — расскажите, пожалуйста, подробнее, как выполняется такое профилактическое лечение или уже при развитии осложнений одновременно с основным лечением?

— Фебрильная нейтропения действительно относится к наиболее серьезным осложнениям химиотерапии. По данным зарубежных экспертов, в отсутствие своевременного лечения в течение 48 часов после развития этого осложнения летальный исход имеет место до 50 % случаев. Но даже при проведении грамотной антибактериальной терапии риск смерти сохраняется в 10 % случаев. Избежать столь тяжелых последствий возможно при своевременном проведении профилактики указанного осложнения. С этой целью применяют препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

В зависимости от степени риска развития нейтропении, с учетом режимов химиотерапии, индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации назначается либо первичная, либо вторичная профилактика. Следует помнить, что эффективность такой профилактики доказана при соблюдении рекомендованного режима введения препаратов Г-КСФ — через 24–72 часа после окончания химиотерапии и при количестве не менее 7 введений.

Строгое соблюдение всех принципов профилактики фебрильной нейтропении, указанных в современных международных и российских

рекомендациях, значительно снижает, по данным различных исследований, риск развития инфекционных осложнений и смерти.

— То же относится и к реальной онкологической практике?

— Увы, здесь вопросы профилактики решаются не столь идеально. В 2017 году при поддержке компании «Тева» мы провели анализ данных российского эпидемиологического исследования по оценке качества профилактики фебрильной нейтропении. Это была ретроспективная оценка историй болезни пациентов, получавших химиотерапию в 2015–2016 годах в онкологических учреждениях в 8 городах России. Оказалось, что при назначении химиотерапии с высоким риском фебрильной нейтропении в 60 % случаев не проводилась необходимая профилактика. А подавляющее большинство врачей (73 %) назначали Г-КСФ лишь по факту возникновения нейтропении, разумеется, теперь уже с лечебной целью.

— Можно ли прекратить поддерживающую терапию сразу после химиотерапии или нужно затем сколько-то долго применять лекарства?

— Прежде всего это зависит от клинической ситуации, целей и задач поддерживающей терапии в каждом конкретном случае. Например, при развитии периферической нейропатии поддерживающая терапия может продолжаться и после завершения противоопухолевого лечения. Еще в 2004 году Jean Klastersky, основатель поддерживающей терапии, совместно с коллегами представил концепцию этого направления, которая подразумевает мультидисциплинарное оказание помощи пациентам на всех этапах болезни и даже после окончания противоопухолевого лечения. Например, психологическая поддержка.

— Поговорим теперь о поддерживающей терапии при использовании таргетных и иммуноонкологических препаратов. Доктор А. В. Снеговой в интервью сказал, что, когда начали использоваться эти средства, заметно изменился характер нежелательных явлений по сравнению с последствиями химиотерапии. Вы тоже так считаете?

— Именно так. С момента появления таргетных препаратов (моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы VEGFR и др.) началась новая эра в лечении онкологических заболеваний. Целенаправленное действие инновационных лекарств позволило приблизить терапию к персонализированной. Однако сделать таргетную терапию более прицельной на опухоль, то есть щадящей по отношению к здоровым органам, так и не удалось. То же самое и в отношении иммуноонкологии. Несмотря на множество плюсов этой стратегии, она неизбежно может привести к серьезным побочным эффектам. Дело в том, что активация иммунологических процессов повышает агрессивность иммунных клеток по отношению не только к опухоли, но и к нормальным клеткам организма.

— Инесса Борисовна, но ведь принято также считать, что таргетная терапия по сравнению с классической химиотерапией менее токсична. Вы с этим согласны?

— На мой взгляд, понятие токсичности больше подходит для химиотерапии, а вот при таргетной терапии возникают осложнения как резуль-

тат повреждения молекулярно-генетических мишеней, отвечающих за деление клетки в здоровых органах и тканях, аналогично таким же мишеням в опухоли. Наиболее часто на фоне таргетной терапии возникают дерматологические, почечные, сосудистые и некоторые другие нежелательные явления. К сожалению, нередко они достаточно выражены.

— А что можно сказать об иммуноонкологических средствах и чем они отличаются от химиотерапии по побочным эффектам?

— Инновационные достижения в иммуноонкологии становятся все более очевидными. Впечатляющие эффекты, значимое увеличение продолжительности жизни пациентов с меланомой, раком легкого, опухолями головы и шеи и других локализаций при невысокой частоте тяжелых побочных эффектов вселяют оптимизм в меня и моих коллег. В частности, в сравнительных исследованиях (Checkmate 017, Checkmate 057, Keynote 010, POPLAR) частота побочных эффектов химиотерапии была гораздо выше по сравнению с иммунотерапией. Но, к сожалению, клиническая практика показывает, что нежелательные явления иммунотерапии нередко приводят к тяжелым исходам. В отличие от химиотерапии, которая обладает иммуносупрессивным эффектом, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа способствуют активации цитотоксических Т-лимфоцитов. Это обуславливает эффективность в отношении опухоли, но, увы, приводит к нежелательным явлениям со стороны здоровых тканей.

Еще одно важное отличие заключается в том, что при назначении химио- и таргетной терапии существуют методы профилактики побочных эффектов. Проведение иммунотерапии часто сопряжено с непредсказуемостью и стремительностью развития нежелательных явлений, которые могут возникать в любом органе и на любом этапе иммунотерапии, что значительно усложняет разработку каких-либо мер профилактики. Например, развитие таких грозных осложнений, как гипопизит и колит на фоне комбинированной терапии ипилимумабом и ниволумабом.

— А какие ткани здесь обычно страдают?

— Наиболее часто поражаются желудочно-кишечный тракт, кожа, легкие, эндокринная и другие системы. Соответственно, развиваются колиты, гепатиты, дерматиты, гипопизиты, гипогипертиреозы, пневмониты. Разнообразие симптомов часто затрудняет диагностику. Всегда возникают вопросы дифференциальной диагностики между нежелательным явлением и прогрессированием опухоли или обострением, реактивацией сопутствующих заболеваний, в том числе вирусного гепатита, тиреоидита и др.

Пристальное внимание онкологов к этой проблеме во всем мире неслучайно. И хотя смертность от нежелательных явлений на фоне иммунотерапии не превышает 5 %, эта статистика относится только к крупным лечебным и исследовательским онкологическим центрам, где проводились клинические исследования. Вполне возможно, что эта цифра на самом деле заметно выше, но такой статистики пока у нас нет.

— Расскажите, пожалуйста, как проводится сегодня поддерживающая терапия для купи-

рования осложнений таргетного и иммуноонкологического лечения?

— И в том и в другом случае коррекция и назначение поддерживающей терапии зависят от степени выраженности осложнений. Учитывая то, что патогенез развития нежелательных явлений таргетной терапии до конца не изучен, никаких специфических препаратов «антидотов» не существует. Поддерживающая терапия включает препараты из терапевтической, дерматологической, кардиологической и другой клинической практики. Для пациентов, получающих таргетную терапию, разработаны меры немедикаментозной и медикаментозной профилактики, которые в большинстве случаев при адекватном ее проведении позволяют избежать тяжелых нежелательных явлений.

При лечении иммуноопосредованных нежелательных явлений первой степени тяжести проводится симптоматическая терапия. Однако при развитии нежелательных явлений второй и более высокой степени тяжести единственным методом коррекции нежелательного явления в настоящее время является применение кортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон). При неэффективности же стероидной терапии назначаются препараты второй линии — иммунодепрессанты инфликсимаб или микофенолата мофетил. Поскольку данные препараты также имеют побочные эффекты, назначение их должно проводиться строго в соответствии с клиническими рекомендациями.

На сегодня существуют международные рекомендации наиболее крупных экспертных ассоциаций (SITC, ESMO, ASCO, NCCN), российские рекомендации (RASSC, RUSSCO) по коррекции нежелательных явлений иммунотерапии, с которыми должен ознакомиться каждый доктор, назначающий такое лечение.

— Как развивается поддерживающая терапия в нашей стране? Какие вы видите здесь недостатки и что можно сделать, чтобы это исправить?

— Долгое время в отечественной онкологической практике поддерживающей терапии не уделяли значимого внимания. Однако за последние годы интерес к этому направлению значительно вырос. Причем не только у онкологов, но и у врачей других специальностей, которым приходится сталкиваться с лечением осложнений противоопухолевой терапии у данных пациентов.

Я считаю, что это связано не только с увеличением спектра нежелательных явлений при внедрении новых противоопухолевых пре-

паратов в клиническую практику, но и с активной работой, которую проводят эксперты в данном направлении. Это профессора В. Б. Ларионова, А. В. Снеговой, Э. К. Возный, М. Ю. Бяхов, доктора медицинских наук П. А. Зейналова, К. С. Титов, кандидат медицинских наук В. В. Петкау, А. Ю. Попов и многие другие.

Накопленный нами за последние годы опыт в области поддерживающей терапии послужил основанием для проведения специальных обучающих школ. Основная цель этих мероприятий состояла в том, чтобы повысить осведомленность онкологов и врачей других специальностей по диагностике, профилактике и лечению различных осложнений противоопухолевого лечения. Совместная работа с дерматологами, кардиологами, гепатологами, нефрологами, а именно с проф. Е. Г. Громовой, проф. А. О. Буеверовым, проф. А. Н. Львовым, проф. Г. А. Клясовой, д.м.н. О. В. Сомоновой, к.м.н. А. В. Митченко, и другими специалистами позволила создать российские протоколы клинических рекомендаций (RASSC) по коррекции различных видов осложнений, возникающих у онкологических больных. В этом году опубликовано уже второе издание протоколов с включением новых разделов, например «Протокол лечения грибковой инфекции». Обновлены разделы, опубликованные в 2017 году, с учетом новых научных и клинических данных, например «Протокол коррекции нежелательных реакций иммунотерапии». Эти материалы доступны на сайте www.RASSC.org.

Совместно с Международной ассоциацией по поддерживающей терапии (MASSC), с которой наше общество активно взаимодействует в последние годы, мы планируем продолжать научную и клиническую работу в этом направлении. Также планируем расширять сотрудничество с другими международными обществами по поддерживающей терапии, что позволит присоединиться к клиническим протоколам и исследованиям, которые проводят наши зарубежные коллеги. Это необходимо для дальнейшего развития поддерживающей терапии в России.

Учитывая стремительное внедрение онкоиммунологических препаратов в клиническую практику, важная роль должна быть отведена образованию врачей по этой теме. И хотя сегодня мы не испытываем дефицита в научной информации, я считаю, что для практикующего онколога наиболее ценным является обмен опытом по применению этих препаратов в клинической практике и коррекции любого возникшего на фоне лечения осложнения. Поэтому мы

планируем повышать уровень осведомленности химиотерапевтов, онкологов, гематологов не только по вопросам профилактики, мониторинга, своевременной диагностики осложнений, но и по оказанию незамедлительной помощи при возникших острых иммуноопосредованных реакциях. Необходимость такого обучения возрастает по мере появления новых данных, свидетельствующих о том, что ингибиторы контрольных точек иммунного ответа могут быть эффективны при широком спектре злокачественных новообразований, например таких как рак мочевого пузыря и яичников, тройной негативный рак молочной железы и т.д. Также исследования продемонстрировали эффективность препаратов этой группы в адъювантной терапии при меланоме, раке легкого и иных опухолях, то есть у пациентов с предстоящей продолжительной жизнью. Помимо этого изучаются различные комбинации иммунотерапии с таргетной терапией. Словом, усовершенствование лекарственной противоопухолевой терапии невозможно без прогресса в поддерживающей терапии.

— Проводятся ли в «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» научные исследования для развития поддерживающей терапии? Вы участвуете в них?

— Следует признать, что создание новых препаратов поддерживающей терапии происходит не так быстро. Тем не менее исследования в этом направлении активно продолжаются. Наше отделение амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» участвует в международных клинических исследованиях по изучению новых препаратов поддерживающей терапии, таких как антиэметики, колониестимулирующие факторы и остеомодифицирующие агенты.

Пока номер нашей газеты с интервью И. Б. Кононенко готовился к печати, произошло очень важное событие. 1 октября 2018 года в Стокгольме Шведская королевская академия объявила 109-го и 110-го лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине, присуждаемой с 1901 года: американца Джеймса Эллисона и японца Тасуку Хондзэ. Согласно формулировке Нобелевского комитета, премия присуждена за «открытие противораковой терапии методом подавления негативной иммунной регуляции». В 2010-х годах эти открытия стали основой для создания первых иммуноонкологических препаратов, совершивших революцию в лечении опухолевых заболеваний и превративших иммунотерапию рака в одно из ведущих направлений онкологии. Мы попросили Инессу Борисовну прокомментировать это событие.

— Да, действительно, Нобелевскую премию 2018 года вручили великим ученым. Открытие, которое они воплотили в жизнь, позволило разработать принципиально новый подход к иммунотерапии рака. Джеймсу П. Эллисону и Тасуку Хондзэ удалось осуществить мечту Пауля Эрлиха, который 100 лет назад попытался создать способ воздействия на опухоль иммунными клетками самого пациента.

Записал Александр Рылов

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»

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)

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

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

ЭКСПОЦЕНТР

FDA расширил показания для препарата Ниволумаб

Выдающийся иммунолог, академик РАН Рэм Викторович Петров однажды сказал: «Тот, кто научится лечить иммунодефицит, научится лечить рак». Нобелевская премия в 2018 году присуждена именно за выдающиеся открытия в области иммунотерапии злокачественных опухолей. Наблюдается активное внедрение иммуноонкологических препаратов при различных онкопатологиях. Расширение показаний к назначению, в частности, ниволумаба, было лишь делом времени.

В 2017–2018 годах выявлено сразу несколько новых показаний для назначения ниволумаба. Ингибитор PD-1 ниволумаб ранее был признан эффективным в терапии ряда онкозаболеваний, включая распространенные формы меланомы, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы Ходжкина, плоскоклеточный рак головы и шеи.

В 2017 году FDA одобрило применение ниволумаба у больных местно-распространенным и метастатическим уротелиальным раком после предшествующего лечения, а также у пациентов с метастатическим колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью (MSI) или нарушением репарации ДНК (dMMR) после предшествующего лечения. Кроме того, ниволумаб был рекомендован для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой после лечения сорафенибом. Расширены показания к применению при меланоме — теперь ниволумаб может назначаться в качестве адъювантной терапии после хирургического вмешательства. Ранее ниволумаб мог применяться только при неоперабельной/распространенной меланоме.

В этом году ниволумаб в комбинации с ипилимумабом стал новым стандартом первой линии терапии распространенного рака почки у пациентов группы промежуточного и неблагоприятного прогноза и метастатического колоректального рака с MSI или dMMR после предшествующего лечения. В августе ниволумаб был одобрен для применения у отобранных больных мелкоклеточным раком легкого после предшествующей терапии.

А теперь — более подробно об исследованиях и рекомендациях при конкретных патологиях.

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

Применение интерферона в качестве адъювантной терапии меланомы до сих пор вызывает дискуссии, так как нет убедительных доказательств улучшения общей выживаемости. Исследование с ипилимумабом в высокой дозе показало достоверное улучшение и безрецидивной, и общей выживаемости у пациентов с III стадией меланомы. Однако высокая токсичность ограничивает применение ипилимумаба в адъювантном режиме.

В исследовании CheckMate 238 проводилось сравнение ниволумаба в стандартной дозировке и ипилимумаба в высокой дозе в качестве адъювантной терапии меланомы IIIb, IIIc и IV стадии после полного иссечения опухоли. Снижение риска прогрессирования отмечено на 34 %, при этом 2-летняя выживаемость без прогрессирования

(ВБП) на ниволумабе составила 63 %, на ипилимумабе — 50 %, разница была равна 13 %. При этом разница остается высокой как у пациентов с III (64 % против 52 %), так и с IV стадией (58 % против 44 %). Следует отметить, что ниволумаб одинаково эффективен независимо от статуса мутации BRAF (62 % — у пациентов с мутацией BRAF, 64 % — у больных с диким типом BRAF). Кроме того, ниволумаб прекрасно переносится — побочные эффекты наблюдались всего у 14,4 % пациентов (для ипилимумаба этот показатель составил 45,9 %).

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

Терапевтические возможности при гепатоцеллюлярной карциноме, которая часто диагностируется на поздних стадиях, весьма ограничены, особенно у пациентов, уже получивших первую линию лечения. По данным несравнительного исследования I/II фазы CheckMate 040, ниволумаб позволяет добиться значимого продолжительного ответа у пациентов с прогрессирующей на фоне сорафениба гепатоцеллюлярной карциномой. Частота объективного ответа составила 20 % (95 % ДИ 15–26 %) у больных, получавших ниволумаб в максимально переносимой дозе, и 15 % (95 % ДИ 6–28 %) — в фазе эскалации дозы. Эффективность ниволумаба подтверждает высокая длительность ответа на терапию, особенно в фазе эскалации дозы, — 17 мес. (95 % ДИ 6–24 мес.). PD-L1 статус не оказывал значимого влияния на частоту объективного ответа. Медиана общей выживаемости превысила 1 год и составила 16 мес.

ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

Ниволумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг одобрен в качестве первой линии терапии ранее нелеченных пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой среднего и высокого риска.

Показание основано на результатах исследования III фазы CheckMate 214, в котором было убедительно продемонстрировано преимущество комбинации перед терапией сунитинибом:



- снижение риска смерти на 37 % по сравнению с сунитинибом;
- улучшение частоты объективного ответа (42 % против 27 %, $p < 0,001$);
- улучшение показателя ВБП с 8,4 до 11,6 мес. ($p = 0,03$).

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК С MSI/dMMR

Микросателлитная нестабильность (MSI) и нарушения репарации ДНК (dMMR) ассоциированы с более высокой инвазивностью опухоли и более быстрым прогрессированием. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба была одобрена для лечения метастатического колоректального рака с MSI/dMMR, устойчивого к схемам лечения, включавшим фторпиримидин, оксалиплатин или иринотекан.

Исследование II фазы CheckMate 142 показало эффективность ниволумаба у целевой группы больных. Показатель объективного ответа составил 31,1 % (95 % ДИ 20,8–42,9 %), показатель контроля заболевания в течение 12 нед. и более — 69 %, общая выживаемость через год после начала терапии препаратом была равна 73 %.



УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК

По результатам исследования II фазы CheckMate 275, ниволумаб был рекомендован для лечения распространенного уротелиального рака.

В данном исследовании ($n = 270$) участвовали больные метастатическим или местно-распространенным уротелиальным раком, получившие хотя бы одну линию химиотерапии с включением препаратов платины. Основной конечной точкой был показатель частоты объективного ответа. В результате объективный ответ был получен у 52 из 265 (19,6 %), медиана продолжительности ответа на момент анализа не была достигнута. Частота объективного ответа была выше при экспрессии PD-L1 ≥ 5 %, чем при экспрессии PD-L1 < 5 %.

НИВОЛУМАБ ПРИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКИХ

Ниволумаб стал первым и единственным иммуноонкологическим препаратом, одобренным при мелкоклеточном раке легких после платиносодержащей химиотерапии и еще одной линии терапии в анамнезе. Рекомендация препарата основана на данных, полученных в ходе I–II фазы исследования CheckMate 032. Из 109 пациентов 13 (12 %) ответили на лечение ниволумабом 240 мг каждые 2 недели независимо от экспрессии PD-L1, из них у 12 — частичный, у одного — полный ответ. Медиана длительности ответа составила 17,9 мес. (95 % ДИ 7,9–42,1).

ИЗМЕНЕНИЕ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ

Зарегистрирован новый режим дозирования ниволумаба — 480 мг 1 раз в 4 недели, независимо от массы тела пациента. Исследования фармакокинетики препарата показали, что такая схема эквивалентна схеме 240 мг каждые 2 недели. Таким образом, теперь врач может выбрать одну из 3 опций:

- 240 мг 1 раз в 2 недели;
- 480 мг 1 раз в 4 недели (для всех показаний, кроме колоректального рака);
- 3 мг/кг каждые 2 недели. ●

Александр Степанов

Для отказа от курения сильнее прочих денежные стимулы, но в целом низка эффективность любого мотивирующего метода

Борьба с никотиновой зависимостью относится к числу приоритетных направлений профилактики многих заболеваний. Проявляя тревогу в связи с расширением масштабов курения, ВОЗ предложила рамочную конвенцию по борьбе против табака, в которой указывается на необходимость разработки мер, способствующих уменьшению его потребления.

В журнале *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты рандомизированного исследования, проведенного под руководством Скотта Хальперна, доктора медицины, профессора Пенсильванского университета. Работа была посвящена сравнительной оценке эффективности разных стимулов в борьбе с курением.

В зависимости от успешности прохождения трех контрольных точек, получали частями 600 долл. США, а также бесплатные лекарства против курения, от этой вредной привычки отказались 2 % испытуемых. В пятой группе участники также получали бесплатные лекарства против курения и в случае отказа от курения — 600 долл. США после завершения исследования; с сигаретами расстались 2,9 % участников. Все участники исследования приглашались на один из популярных сайтов, созданный в помощь тем, кто пытается бросить курить, и где можно заказать электронные сигареты и лекарства против никотиновой зависимости. 20 % участников исследования стали посетителями сайта, но ни для одной из групп результатом этого не стало достоверное увеличение числа бросивших курить.

БРОСИЛИ ВРЕДНУЮ ПРИВЫЧКУ



В этом шестимесячном исследовании участвовал 6131 курильщик, все они являлись сотрудниками 54 компаний США. Основные этапы исследования выполнялись на рабочих местах испытуемых. Для прекращения курения им предлагались 5 различных вариантов мотивирующих стимулов. В конце 1-го, 3-го и 6-го месяцев исследования проводился контроль отказа от курения согласно отчету испытуемых, а также по анализам мочи на содержание никотина.

В первой группе, где участники получали только текстовые сообщения на мобильный телефон — информационные (о вреде курения) и мотивационные (призывы бросить курить), от вредной привычки отказались лишь 0,1 % человек. Во второй группе участники получали бесплатные электронные сигареты — курить бросили 0,5 % испытуемых. В третьей группе, члены которой получали бесплатно электронные сигареты, любой на выбор испытуемого одобренный продукт замены никотина, а также лекарства для борьбы с никотиновой зависимостью, такие как вarenиклин (Chantix) или бупропион (Zyban), от курения отказался 1 % участников. В четвертой группе, где участники в ходе исследова-

Оценка остальных достоверностей в обнаруженных отличиях показала, что эффективность одноразовой выплаты 600 долл. как стимула против курения была выше бесплатной терапии или бесплатных сигарет и что поэтапное финансовое вознаграждение было более эффективным, чем предоставление лекарств. Все остальные отличия оказались недостоверными.

«Наше исследование показало, — признал профессор Скотт Хальперн, — что в борьбе с курением эффективность мотивационно-информационных факторов, как и бесплатных средств для отказа от курения, низка настолько, что близка к полному отсутствию. Хотя денежные вознаграждения оказались достоверно более результативными, но и здесь наши достижения очень далеки от желаемых. Видимо, будет целесообразным обратиться к поиску других стимулов или их комбинаций в борьбе с никотиновой зависимостью».

Источник: Halpern S, et al. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, 2018; DOI: 10.1056/NEJMsa1715757.

13-15
НОЯБРЯ

МОСКВА
КРОКУС ЭКСПО

2018

XXIII

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

ФГБУ НИИЦ онкологии им. Н.Н. Платкина Минздрава России

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ RUSSCO

АОР
Ассоциация Онкологов России

WWW.AOSONCOWEB.RU

РООУ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ

МЕРОПРИЯТИЯ 2019

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

19 апреля
Конференция РООУ в Южном федеральном округе
КРАСНОДАР
Памятник Шурику и Лидочке

6 сентября
Конференция РООУ в Приволжском федеральном округе
САМАРА
Музейно-выставочный комплекс «Самара Космическая»

3-4 октября
XIV Международный Конгресс РООУ
МОСКВА
Парящий мост в парке «Зарядье»

С более подробной информацией вы можете ознакомиться на сайте www.roou.ru
При возникновении вопросов вы можете обращаться к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо»

+7 (495) 988-89-92
info@abvexpo.ru

Успешный дебютант на старой сцене: индекс ALI получает признание

В современной онкологии все большее значение придается системной воспалительной реакции, которая сопровождает прогрессирование опухолевого процесса. Выраженность такой реакции указывает на биологическую активность неоплазмы и на вероятную неудачу химиотерапии. ALI-индекс был разработан S. H. Jafri et al. для оценки уровня системного воспаления при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Данная методика легко осуществима в клинических условиях и позволяет достаточно точно выделить группу больных, у которых химиотерапия не принесет желаемого результата.

Новая методика дает ключ к выбору тактики при распространенном НМРЛ: следует ли применить цитостатики или с самого начала ограничиться симптоматическим лечением? Лишь немногие пациенты с НМРЛ выигрывают от химиотерапии, но как их распознать в общей когорте собратьев по несчастью? До недавнего времени для этого не было надежной методики. Если уж врачи решались на химиотерапию, то низкий балл по ECOG не означал гарантированного эффекта, и наоборот, отдельные больные с плохими показателями этой шкалы получали существенное улучшение.

Среди злокачественных опухолей рак легкого занимает первое место у мужчин и третье — у женщин (Torre et al., Cancer J Clin, 2015). На НМРЛ приходится 85 % случаев рака легкого. Среди них 29 % составляют плоскоклеточные опухоли, 32 % — аденокарциномы, а остальные 39 % относятся к другим морфологическим типам (Herbst et al., NEJM, 2008; Waboh et al., AnnDiagnPathol 2007). У 56 % пациентов на момент постановки диагноза заболевание носит метастатический или местно-распространенный характер (Howlader et al., SEER Cancer Statistics Review, 2009).

На IV стадии НМРЛ назначают системное лечение, варианты которого могут включать в разных сочетаниях химиотерапию, таргетную терапию, иммунопрепараты и симптоматические средства. Некоторым больным предлагается участие в клинических испытаниях. При выработке схемы лечения учитываются результаты морфологического исследования, тесты на биомаркеры, а также, не в последнюю очередь, показатель общего состояния по ECOG. Таргетная терапия показана при наличии генных мутаций ALK, ROS1 или EGFR. Однако данные мутации встречаются довольно редко. Еще одним критерием, указывающим на перспективность иммунотерапии, является уровень экспрессии PD-L1.

КРАТКАЯ ПРЕДЫСТОРИЯ

В 1970-е годы НМРЛ был выделен как отдельный тип опухолей. Длительное время считалось, что при таком раке химиотерапия неэффективна. Ситуация изменилась в 1980-е годы, когда положительно себя зарекомендовали препараты платины. Схемы терапии с цисплатином и карбоплатином приносили выраженный клинический эффект в 25–30 % случаев, увеличивали медиану общей выживаемости (ОВ) до 6,5 месяцев, а однолетнюю выживаемость — до 25 %. В последнее десятилетие XX века арсенал онкологии пополнили новые химиотерапевтические средства: таксаны, гемцитабин, пеметрексед,

винорелбин и др. Включение их в протоколы лечения, по данным некоторых публикаций тех времен, позволяло добиться регресса опухоли в 40–55 % случаев при медиане ОВ 8–9 месяцев. От 30 до 45 % больных были живы по прошествии 1 года от начала терапии. Следует отметить, что в ряде рандомизированных исследований результаты оказались скромнее (Hansen 23rd ESMO Educational book, 1998).

На сегодняшний день стандартом химиотерапии при НМРЛ являются схемы, включающие 2 цитостатика, один из которых — препарат платины. Такое лечение относится к первой линии действий, кроме случаев с мутациями ALK, ROS1, EGFR и с высоким уровнем экспрессии PD-L1. При этом объективного эффекта удается достичь у 30–40 % больных, а ОВ составляет 8–10 месяцев (Yu et al., OncolLett, 2017). Считается, что при балле шкалы ECOG ≥ 2 показана лишь симптоматическая терапия, однако степень доказательности такого мнения расценивается как средняя (Hanna et al., ASCO recommendations update, 2017).

Учитывая низкую результативность химиотерапии при распространенном НМРЛ и токсичность цитостатиков, следует стремиться к назначению такой терапии только тем пациентам, для которых она окажется действительно эффективной.

КОГДА НЕ УСТРАИВАЕТ ПРЕЖНИЙ ПОДХОД К ДЕЛУ

Длительно основным критерием, указывающим на нецелесообразность химиотерапии, являлось тяжелое общее состояние, что соответствует высокому баллу по ECOG (≥ 2). Однако степень достоверности такого подхода неоднократно ставилась под сомнение. Перед исследователями встала задача найти более точные критерии для определения кандидатов на химиотерапию.

В 2014 году группа исследователей под руководством Z. Y. Jin предприняла попытку поиска генетических предикторов успешного применения препаратов платины при НМРЛ. Была выдвинута гипотеза о связи между эффективностью стандартных химиопрепаратов и полиморфизмом мононуклеотидных последовательностей в компонентах репарации ДНК клетки-мишени.

Авторы отметили, что наличие последовательностей XRCC1 Arg399Gln и XPG His46His коррелирует с лучшим ответом на терапию цисплатином и карбоплатином (Jin et al., Genet Mol Res, 2014).

ВИНОВАТО ВОСПАЛЕНИЕ

Швейцарский исследователь D. Hanahan и его американский коллега R. Weinberg в совместной статье, опубликованной в журнале Cell в 2000 году, выделили 6 основных черт, присущих неоплазмам: стимулирование самими раковыми клетками своей пролиферации, их способность ускользать от действия супрессоров опухолевого роста, нарушение апоптоза, неограниченное число делений, индукция ангиогенеза, а также способность к инвазии и метастазированию.

Эти же авторы в 2011 году указали еще на 4 фундаментальных свойства злокачествен-

ных опухолей: аномальные пути метаболизма, недоступность для уничтожения иммунной системой, нестабильность генома и воспаление.

Современные представления о роли воспаления при злокачественных заболеваниях суммировал N. MacDonald, эксперт из Университета McGill в Монреале. Он подчеркивал, что хроническое воспаление часто выступает в роли промотера неоплазии: на фоне воспаления увеличение основного очага и метастазирование происходят более агрессивно. При этом воспаление, опухолевый рост и такие состояния, как кахексия, анорексия, болевой синдром, слабость, часто оказываются обусловленными одними и теми же факторами.

Арсенал средств для клинической диагностики системного воспаления невелик. Наиболее часто определяют уровень С-реактивного белка (СРБ) и отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов в крови. Сравнительно недавно был предложен новый показатель: ALI (advanced lung cancer inflammation index) — индекс воспаления при распространенном раке легкого.

Первая публикация о прогностической значимости ALI при НМРЛ относится к 2013 году (S. Jafri et al.). В статье говорится о насущной необходимости учитывать особенности клинического состояния пациента, а не сосредоточиваться на цитогенетике и прочих наукоемких методах обследования. Авторы призвали читателей вновь и вновь задаваться вопросом: сможет ли конкретный больной перенести лекарственное, лучевое или хирургическое лечение? В качестве инструмента для ответа на этот вопрос и был предложен индекс ALI.

ПАРАМЕТРЫ, ДОСТУПНЫЕ КАЖДОМУ

ALI вычисляется по следующей формуле:

$$ALI = ИМТ \times Альб / ОНЛ,$$

где ИМТ — индекс массы тела, Альб — уровень сывороточного альбумина, а ОНЛ — отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов в периферической крови.

При длительном системном воспалении происходит уменьшение массы тела, а в крови снижается концентрация альбумина и меняется клеточный состав. Отсюда — выбор переменных для данной формулы. Ряд исследователей указывали ранее на ОНЛ как на предиктор неблагоприятного прогноза при онкопатологии разных видов, в том числе при НМРЛ.

Работа S. Jafri et al. была основана на данных ретроспективного анализа выборки, состоявшей из 173 больных (медиана возраста — 57 лет, 67 % пациентов — мужчины). У всех был диагностирован НМРЛ IV стадии с метастазированием. Более чем у трети больных химиотерапия была противопоказана из-за сопутствующей соматической патологии или ввиду общего тяжелого состояния. Диагностика мутации EGFR не проводилась в 3/4 случаев, ведь многие анализируемые истории болезни относились к началу 2000-х годов. Показатель ALI в исследуемой группе варьировал от 0,46 до 158,4. ALI ≥ 18 считался критерием низкого уровня воспаления, а ALI < 18 — высоким.

Вероятность наличия множественных метастазов на момент выявления заболевания была достоверно больше при высоком уровне воспаления ($p = 0,003$). Кроме того, была выявлена положительная корреляция ALI < 18 с тяжелым общим состоянием ($p = 0,02$). Таким пациентам реже назначалась химиотерапия ($p < 0,001$), а в случаях, когда она все же применялась, ее результаты чаще оказывались неудовлетворительными ($p < 0,0001$).

Анализ показал, что уровень системного воспаления влияет также на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и на ОВ больных. При ALI < 18 медианы ВБП и ОВ значительно ниже, чем при ALI ≥ 18 : 2,4 и 3,4 месяца против 5,1 и 8,3 месяца соответственно ($p < 0,001$). Не было обнаружено какой-либо связи уровня воспаления с гистологическим типом опухоли.

M. Tomita et al. из Медицинского университета Миядзаки в Японии предложили добавить к индексу ALI значение СРБ. Они определяли корреляцию между уровнем системного воспаления с учетом СРБ и выживаемостью больных, перенесших резекцию легкого. В подгруппе «высокий ALI, низкий СРБ» пятилетняя выживаемость была существенно выше, чем в подгруппе «низкий ALI, высокий СРБ» — 87,44 и 47,06 % соответственно ($p < 0,001$) (Tomita et al., AnnOncol, 2016).

При НМРЛ показатель ALI, вероятно, может использоваться при принятии решения не только о проведении химиотерапии, но и о применении иммунотерапии (Shirouyama et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2017).

На данный момент порядка 10 авторских групп опубликовали работы, посвященные прогностической значимости ALI при лечении опухолей различной локализации.

ЧТОБЫ ОЖИДАНИЯ ОПРАВДАЛИСЬ

Хотя информативность ALI неоднократно подтверждалась разными исследователями, остаются определенные неясности. Результаты всех опубликованных к настоящему времени статей невозможно свести в единую доказательную базу, так как авторы пользовались разными критериями включения пациентов в анализ. Значение ALI, ограничивающее низкий уровень воспаления от высокого, также разнится от работы к работе.

В пионерском исследовании S. Jafri говорится о том, что малые значения ALI указывают на неблагоприятные результаты химиотерапии. Однако имеются методические трудности в интерпретации результатов, учитывая небольшое число больных, которым химиотерапия фактически проводилась на фоне выраженного системного воспаления.

Еще предстоит проверить, сможет ли формула ALI кардинально решить проблему выявления тех больных, которые могли бы выиграть от химиотерапии. Однако данная методика уже сейчас представляется удачной и актуальной находкой. Она, будучи весьма несложной, способствует увеличению выживаемости больных с НМРЛ на поздних стадиях. ●

Алексей Пархоменко, к.м.н.

ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть
резистентность



**Сильная духом
как и ее терапия**

- повышение частоты объективных ответов до 35-43% ($p < 0,0001$)^{1,2}
- увеличение выживаемости без прогрессирования до 6,2 мес. ($p = 0,0005$)² и снижение риска прогрессирования заболевания на 25% ($p = 0,0003$)¹
- в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом увеличение общей выживаемости до 14 мес. (OR=0,76; 95% ДИ, 0,6-0,96)² и снижение риска смерти на 15% (OR= 0,85; 95% ДИ, 0,75-0,98, $p = 0,0231$)²

Терапия местно-распространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)³

Регистрационный номер: ЛП-000585

Торговое название: Икземпра® (Ixemptra®)

Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) - представитель класса эпотилонов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам BIII-изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиангиогенным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Показания к применению: Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии: в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата Икземпра® - 40 мг/м² в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейтропатии 2 степени ≥ 7 дней и 3 степени < 7 дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении < 500 клеток/мкл в течение ≥ 7 дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов < 25000 /мкл или тромбоцитов < 50000 /мкл с кровотечением. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

При повышении АСТ и АЛТ требуется коррекция дозы согласно инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: Выраженная (3-4 степени) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или его производным; абсолютное количество нейтрофилов < 1500 клеток/мкл или тромбоцитов < 100000 клеток/мкл; в комбинации с капецитабином: при активности АСТ или АЛТ в 2,5 раза $>$ ВГН, или сывороточного билирубина $>$ ВГН; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. С осторожностью: сахарный диабет (СД), нейтропатия, печеночная недостаточность, нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Побочное действие: Наиболее частые ($> 20\%$ пациентов) нежелательные явления при монотерапии: периферическая нейропатия, в основном, сенсорная, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея. У $> 20\%$ пациентов на комбинированной терапии также развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор. Очень частые ($\geq 1/10$) и частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$) побочные явления: нейтропения (в т.ч. фебрильная), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; головные боли; периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница; алоpecia; синдром эритродизестезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЭРБ; ИВДП; лихорадка, отек, боли в области грудины, слезотечение; гиперчувствительность. Особые указания: Всем пациентам проводят премедикацию блокаторами H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов. При развитии реакций гиперчувствительности при последующих циклах вводят глюкокортикостероиды, возможно увеличение времени инфузии. Миелосупрессия дозозависима. При СД или уже имеющейся нейтропатии повышен риск тяжелой нейтропатии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии - снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Срок годности: 3 года.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере её не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Икземпра®.

Литература: 1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. J. Clin. Oncol. 2007;25(33):5210-1
2. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. J. Clin. Oncol. 2010;28(20):3256-63
3. Инструкция по медицинскому применению препарата иксабепилон (Икземпра) от 18.10.2016

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Икземпра® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506, Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru

АО «Р-Фарм», 123154, Россия,
г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7(495) 956-79-37, факс +7(495) 956-79-38
www.r-pharm.com



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

Радий-223 — таргетная терапия на костные метастазы

Дмитрий Александрович НОСОВ

Д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Центральной клинической больницы Управления делами Президента РФ



У большинства больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) выявляются костные метастазы, которые более чем в 50 % случаев сопровождаются различными скелетными осложнениями, приводящими к значимому ухудшению качества жизни или летальному исходу. Традиционно используемые методики, такие как дистанционная лучевая терапия, применение радионуклидов стронция-89 и самария-153, бисфосфонатов, несут лишь паллиативный характер, направленный на снижение риска развития костных осложнений. С момента одобрения радия-223 для клинического применения у больных мКРРПЖ в 2013 году суммарно более 50 тысяч пациентов по всему миру получили терапию, из них почти 12 тысяч — в 23 странах Европы. О том, чего позволило добиться внедрение в практику радия-223 и насколько безопасно такое лечение, — в материале «Онкологии Сегодня» с комментариями ведущего эксперта.

УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Идеальной схемой лечения при метастатическом опухолевом процессе считается та терапия, которая позволяет не только снизить клинические проявления болезни, но и увеличить продолжительность жизни. Опубликованные в 2013 году в журнале NEJM данные исследования ALSYMPCA показали, что терапия радием-223 достоверно увеличивает медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо (14,9 vs 11,3 мес.). «Это исследование стало неким рубежом, позволившим открыть новую эру специфического лечения костных метастазов рака предстательной железы», — отмечает профессор Дмитрий Александрович Носов.

ALSYMPCA — рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы, в котором больные метастатическим КРРПЖ с симптомными метастазами в костях получали стандартную противоопухолевую и сопроводительную терапию в комбинации с плацебо или радием-223. В исследование были включены пациенты с прогрессированием заболевания после или на фоне терапии доцетакселом (единственным препаратом на то время, показавшим улучшение общей выживаемости) или не получавшие такую терапию по различным причинам. В исследование не включались пациенты с висцеральными метастазами. Терапию радием-223 получили 615 пациентов (6 внутривенных введений 1 раз в 4 недели в дозе 50 кБк/кг массы тела), а плацебо — 307. Проведение терапии позволило увеличить медиану общей выживаемости и отсрочить время до наступления клинически значимых костных осложнений (15,6 vs 9,8 мес., $p = 0,00037$). В целом лечение переносилось хорошо, и частота тяжелых побочных явлений (3/4 степени) не различалась значимо между двумя группами. Наиболее характерными по-

бочными явлениями терапии радием-223 были анемия, тромбоцитопения и диарея, но частота тяжелых осложнений из этой группы (3–4 ст.) не превышала 5 %.

Более половины пациентов (58 %) прошли все 6 запланированных курсов терапии. Интересным является вопрос — имеет ли какое-либо негативное влияние снижение количества проведенных курсов или увеличение промежутка между ними? В исследовании ALSYMPCA общая выживаемость была выше у пациентов, получивших практически полную программу лечения (не менее 5 курсов из 6 запланированных). Медиана ОВ после 5–6 инъекций Ra-223 составила 17,9 мес., а после 1–4 инъекций — 6,2 мес. ($p < 0,0001$). Профессор Д. А. Носов обратил внимание на тот факт, что, возможно, продолжительность жизни пациентов, получивших меньшее число курсов терапии, была связана с низким соматическим статусом и большой распространенностью процесса этих пациентов. Другими словами, по его мнению, вероятнее всего прекращение терапии ранее запланированного срока было обусловлено быстрым прогрессированием опухоли и худшим общим состоянием, что само по себе (а не меньшая продолжительность терапии) и являлось причиной худших результатов лечения.

Однако в любом случае благодаря столь значимым в отношении увеличения общей выживаемости результатам радий-223 заслуженно занял свое место во 2-й линии терапии в рекомендациях по лечению мКРРПЖ ведущих медицинских сообществ, таких как ESMO, NCCN и EAU.

НЕ ДОЖИДАЯСЬ СИМПТОМОВ

Важно отметить, что в исследовании ALSYMPCA результаты лечения улучшались вне зависимости от предшествующей химиотерапии доцетакселом. Европейский экспертный совет в 2014 году опубликовал консенсусное соглашение, в ко-

тором отражена возможность проведения радионуклидной терапии радием-223 как до, так и после химиотерапии доцетакселом (Eur J Cancer, 2014).

Одним из важнейших недостатков исследования ALSYMPCA является то, что в нем не было пациентов с мКРРПЖ, получавших в 1-й линии терапии современные гормональные препараты, такие как абиратерон и энзалутамид, ныне широко используемые в лечении таких больных. Возможность применения радия во 2-й линии терапии после абиратерона или энзалутамида оценивалась в проспективном исследовании EAP IIIb фазы (Lancet Oncol, 2016). В это исследование было включено 696 пациентов, которые в 1-й линии терапии получали доцетаксел (60 % пациентов), абиратерон (40 % пациентов) или энзалутамид (8 % больных). Медиана выживаемости в этом исследовании составила 16 месяцев, что было сопоставимо с результатами, полученными в исследовании ALSYMPCA.

Дмитрий Александрович Носов обращает внимание на то, что в настоящее время нет особых противопоказаний, которые бы не позволили использовать радий-223 после терапии с включением гормональных препаратов нового поколения. Более того, данные исследования ALSYMPCA указывают на возможность безопасного использования радия-223 у больных, получавших ранее лучевую терапию на область костных метастазов.

Важно подчеркнуть, что радий-223 одобрен к применению у больных с симптомами метастатического поражения костей, что на самом деле отражает более продвинутую стадию метастатической болезни. Однако многие специалисты склонны считать, что препарат нужно назначать и больным с бессимптомной болезнью. Крис Паркер (Chris Parker) из Royal Marsden Hospital (Великобритания) в интервью для интернет-портала onclive.com отмечал, что нет

научного обоснования того, почему радий-223 будет работать у больных с симптомами очагового поражения и не будет работать у пациентов без клинических проявлений. «Обоснованием для одобрения препарата у больных с симптомами было соответствие критериям включения в исследовании ALSYMPCA, — отмечает Крис Паркер. — Однако у большинства пациентов в исследовании выраженность болевого синдрома была минимальной, т.е. корректировалась минимальной анальгетической терапией».

БЕЗОПАСНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

Радий-223, являясь излучателем альфа-частиц, выгодно отличается от бета-эмиттеров (самарий и стронций) меньшей проникающей способностью (длина пробега в тканях < 100 мкм) и значительно большей линейной передачей энергии. Облучение альфа-частицами вызывает невосстановимое двухцепочное повреждение ДНК в прилегающих опухолевых клетках. Наибольшая доза облучения (16 Гр) после полной программы облучения (6 введений в дозировке 50 кБк/кг) приходится на эндост, а на красный костный мозг — лишь 1,6 Гр. Это позволяет обеспечить более локальную противоопухолевую активность с гораздо менее выраженной гематологической токсичностью.

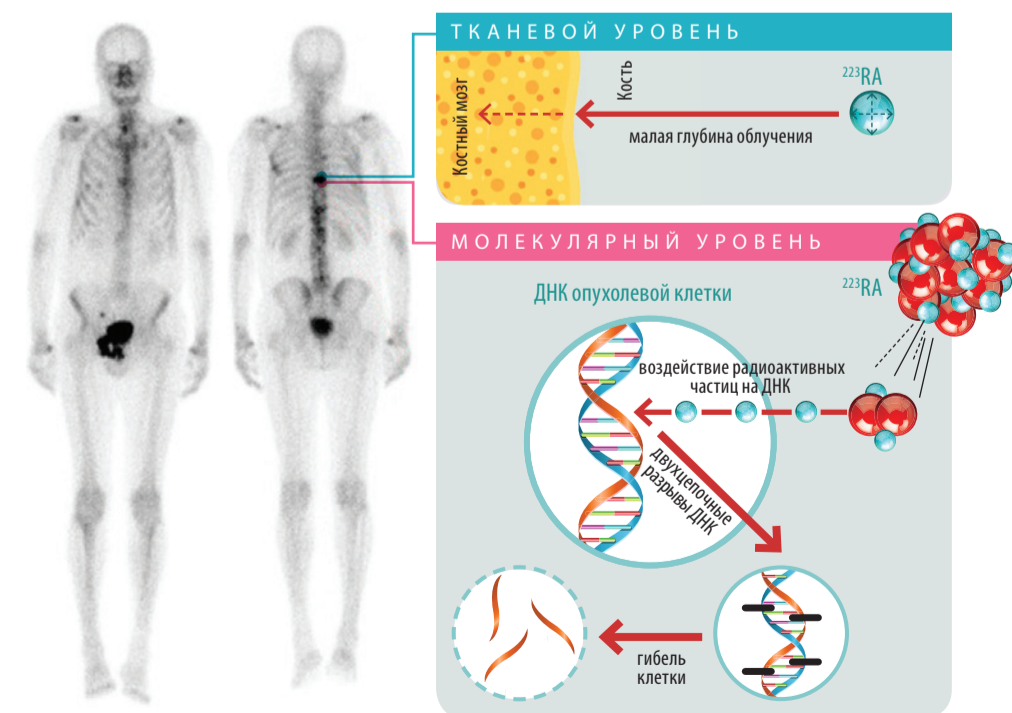
После внутривенной инъекции радий-223 действует как аналог кальция, концентрируясь в местах интенсивной минерализации и высокой остеобластной активности. Экскреция Ra-223 происходит в основном через кишечник, поэтому препарат не обладает нефро- или гепатотоксичностью, а спустя 24 часа от введенной дозы в крови определяется 1 %. Период полураспада Ra-223 составляет 11,4 дня. В доклинических и клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого накопления дочерних радиоактивных изотопов.

ПРОСТОЙ РЕГЛАМЕНТ ЛЕЧЕНИЯ

Порядок использования радия-223 в клинических условиях у больных с метастатическим КРРПЖ детально прописан в рекомендациях Европейского общества по ядерной медицине (EANM, European Association of Nuclear Medicine), опубликованных осенью 2017 года в журнале European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. В целом проведение курса лечения не требует соблюдения особых правил радиационной безопасности.

Лечение осуществляется в специализированных отделениях, занимающихся радионуклидной терапией. При этом важно отметить, что проведение терапии при соблюдении всех правил обращения с препаратом не связано с риском радиоактивного воздействия на медицинский персонал и окружающих. Введение препарата выполняется в амбулаторных условиях через периферический венозный катетер путем медленного струйного вливания в течение 1 минуты. После инъекции рекомендовано краткосрочное наблюдение за пациентом в течение нескольких часов, а затем он может покинуть клинику. При развитии побочных эффектов (диарея, тошнота, рвота) применяется стандартная симптоматическая терапия. На протяжении одной недели после введения препарата пациенту

СХЕМА ДЕЙСТВИЯ РАДИЯ-223 НА МЕТАСТАЗЫ В КОСТЯХ



Остеосцинтиграфия выявляет метастазы в костях у пациентов с метастазирующим кастратно-резистентным раком предстательной железы

рекомендуется соблюдать простые гигиенические правила (например, несколько раз смыть воду в туалете), при этом не требуется выполнения специфических требований по радиационной безопасности, таких как сон в отдельной комнате или минимизация времени пребывания с детьми.

Контрольный осмотр рекомендуется проводить в течение 10 дней до планируемой даты начала следующего курса с одновременной сдачей общего анализа крови, в котором уровень тромбоцитов должен быть не ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, а число нейтрофилов — не менее $1 \times 10^9/\text{л}$. К сожалению, четко прописанных стандартов по оценке ответа на лечение и решению вопроса о прерывании терапии не существует. Тем не менее в рекомендациях EANM отмечено, что проведение контрольного обследования (любой визуализационный метод и биохимия крови) обоснованно при значимом клиническом ухудшении состояния пациента (шкала Карновского $< 50\%$ или ECOG > 2).

«Главные критерии оценки эффективности лечения — это клиническое состояние пациента, биохимические маркеры (причем в большей степени важен уровень щелочной фосфатазы, а не ПСА) и радиологическое исследование с оценкой по критериям PCWG, — считает профессор Д. А. Носов. — При этом важно отметить, что при суждении о той или иной динамике опухолевого процесса следует учитывать изменения как минимум двух параметров. Также важно помнить, что в 30% случаев у пациентов может наблюдаться транзиторное повышение ПСА в короткие сроки после начала лечения с последующим его снижением (феномен «выброса»).

ПОЗВОЛИТЕЛЬНА ЛИ КОМБИНАЦИЯ?

Хорошая переносимость радия-223 оставляет открытым вопрос о целесообразности дополнения терапии другими классами препаратов, в первую очередь энзалутамидом или абиратероном. Частично ответ на этот вопрос был получен в уже описанном исследовании EAP, в котором почти у четверти пациентов (27%) терапия радием-223 комбинировалась с абиратероном (25%), энзалутамидом (5%) или с обоими препаратами одновременно (2%). Результаты лечения оказались схожими с таковыми в исследовании ALSYMPCA — медиана общей выживаемости составила 16 месяцев. При проведении комбинированной терапии (радий-223 с абиратероном или энзалутамидом) медиана общей выживаемости не была достигнута, а при терапии только радием она составила 13 месяцев, схожие различия были и при комбинировании с деносумабом.

Данные исследования ALSYMPCA указывают на возможность безопасного использования радия-223 у больных, получавших ранее лучевую терапию на область костных метастазов.

Это исследование позволило получить ответ на вопрос, оставшийся после исследования ALSYMPCA. Терапия радием-223 была эффективна у больных без клинических проявлений метастатического процесса, не вошедших в исследование ALSYMPCA.

С другой стороны, в исследовании ERA 223 была выявлена тенденция к меньшей продолжительности жизни и повышению частоты переломов у больных, получающих комбинацию радия-223 с абиратероном и преднизолоном по сравнению

с терапией абиратерон + преднизон (J Clin Oncol, 2015). На основании этих предварительных данных исследования Европейское медицинское агентство в июле 2018 года опубликовало предостережение о совместном использовании радия-223 и абиратерона. Однако для подтверждения положительного влияния на долгосрочную выживаемость необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

«Пока остаются не совсем понятными причины повышения частоты переломов у больных, получавших комбинацию радия-223 с абиратероном в исследовании ERA 223, по данным предварительного анализа результатов данного исследования. Вероятнее всего, повышение частоты скелетных осложнений обусловлено приемом абиратерона, как это было в исследовании COU-301, в котором проводилось сравнение между абиратероном и плацебо. Поэтому

до появления высококачественных данных об онкологической целесообразности и адекватной переносимости к использованию данной комбинации вне рамок клинических исследований следует относиться критически», — отмечает Дмитрий Александрович Носов.

На конгрессе Американского общества урологов в 2018 году были представлены результаты многоцентрового исследования 2-й фазы по сравнению безопасности и переносимости комбинации энзалутамида и радия-223

среди мужчин с симптоматическим течением мКРРПЖ и костными метастазами. Исследование, однако, было небольшим по объему (39 пациентов) и нерандомизированным. Тем не менее эти результаты позволили показать удовлетворительную переносимость комбинированной терапии — у больных отмечалось снижение выраженности болевого синдрома, улучшение качества жизни и стабильный уровень общего состояния.


Для более достоверной оценки эффективности комбинации энзалутамида и радия-223 в настоящее время проводится набор пациентов в многоцентровое рандомизированное исследование 3-й фазы PEACE 3 (NCT02194842). В это исследование планируется набрать 560 пациентов в 51 клинике, которые после рандомизации будут получать энзалутамид 160 мг/сут в монорежиме или в комбинации с радием-223 в дозе 55 кБк/кг каждые 4 недели на протяжении 6 месяцев. Критерии включения подразумевают отсутствие висцеральных метастазов и бессимптомное либо клинически минимально выраженное проявление костных метастазов. Первичная конечная точка — выживаемость без рентгенологического прогрессирования. Результаты исследования ожидаются к 2021 году.

Благодаря своим свойствам радий-223, будучи достаточно простым и безопасным в использовании остеотропным препаратом нового поколения, позволяет не только существенно снизить риски развития костных осложнений, но и значительно увеличить продолжительность жизни больных метастатическим КРРПЖ. ●

Владислав Бугаев

КСОФИГО® ПОКАЗАН для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

Для пациентов с метастатическим КРРПЖ, у которых отмечено прогрессирование заболевания на первой линии терапии.^{1,2}




Ксофиго®

Группировочное наименование: радия хлорид [223 Ra]
Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223 Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг).
Показания к применению: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.
Противопоказания: детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует); гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.
С осторожностью: у пациентов со снижением функции костного мозга; с раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).
Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения.
Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 08.08.2017.
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение
 Байер АГ, Германия
Производство готовой лекарственной формы
 Институт Энергетических Технологий, Норвегия
Выпускающий контроль качества
 Байер АС, Норвегия
 Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений. Не подлежит реализации через аптечную сеть.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в инструкции по применению.

References: 1. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer. Version 2. 2017. National Comprehensive Cancer Network; 2017. 2. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2017.



АО «БАЙЕР»
 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
 Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202.
 www.pharma.bayer.ru
 L.RU.MKT.09.2017.0439

Гипердиагностика рака: проблемы и их решение

Наш корреспондент А. Рылов подготовил материал о ярком выступлении профессора, д.м.н. Д. Г. Заридзе на X съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. В его докладе шла речь о зарубежных и отечественных исследованиях по проблеме гипердиагностики в онкологии и о том, что необходимо сделать для сокращения ее негативных последствий. Изложим основные аспекты чрезвычайно актуального выступления проф. Д. Г. Заридзе.

Давид Георгиевич ЗАРИДЗЕ

Д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Безусловно, скрининг и ранняя диагностика являются неотъемлемым компонентом современной онкологической помощи, направленной на снижение смертности от злокачественных новообразований. Однако обратной стороной «ранней диагностики» является гипердиагностика опухолей. Гипердиагностика, как и последующее ненужное лечение и связанные с ним риски, — наиболее опасное последствие широкого онкологического скрининга. Она может превратить здорового человека в больного со всеми вытекающими последствиями и способна исказить до неузнаваемости реальную статистику по опухолевым болезням.

КЛИНИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМЫЙ РАК

По словам профессора Д. Г. Заридзе, гипердиагностика в онкологии — это обнаружение при скрининге или другом виде медицинского обследования новообразования, которое, имея все признаки злокачественной опухоли, не прогрессирует и не приводит к смерти пациента. Либо развивается настолько медленно, что может не проявить себя клинически в течение ожидаемой продолжительности жизни больного и не влиять на данный показатель. По мнению Давида Георгиевича, ни в коем случае нельзя путать гипердиагностику с ложноположительным результатом, то есть с позитивным тестом у человека, на самом деле не имеющего опухоли.

Проблема гипердиагностики является общемедицинской и относится не только к онкологии. Например, МРТ мозга нередко обнаруживает малопонятные неврологу изменения, которые никакими симптомами не проявляются. Такие случайные находки часто влекут за собой дополнительное обследование с применением еще более сложных и дорогих методов. А иногда и ненужное лечение, вплоть до нейрохирургического.

Но именно онкология, подчеркнул профессор, стала той областью медицины, где эта проблема обозначилась впервые и в наши дни является наиболее масштабной и значимой. Еще в 1930–1940-х годах патологоанатомы заметили существование так называемых латентных опухолей щитовидной и предстательной желез, имевших четкую гистологическую структуру рака. Однако они обнаруживались при вскрытии больных, умерших не от онкологического заболевания и никогда не предъявлявших жалобы, характерные для подобных видов рака.

После первых случайных находок подобных клинически незначимых, латентных или скрытых видов рака был предпринят их целевой поиск и тщательное исследование органов во время вскрытия умерших от неонкологических заболеваний. В итоге онкологи получили информацию о частоте встречаемости латентного рака предстательной и щитовидной желез, которая оказалась достаточно высокой. Так сложилось понятие «популяционного резервуара» этих латентных и неопасных опухолей.

справка

Латентный рак предстательной железы очень распространен. По данным разных авторов, он выявляется в 30–70 % случаев вскрытий мужчин старше 60 лет, умерших от неонкологических болезней (Breslow et al., 1977; Stamatou et al., 2006). Популяционный риск умереть от этой опухоли у мужчин данной возрастной группы всего 4 %.

Латентный рак щитовидной железы (как правило, это папиллярная микрокарцинома) встречается на вскрытии еще чаще, в 35–90 % случаев, а риск смерти от этой формы рака — всего 0,1 %.

Клинически незначимый рак молочной железы может быть случайной находкой в 10–39 % случаев (Welch, Black, 2010), но риск смерти здесь не превышает 4 %.

Вероятность гипердиагностики этих заболеваний крайне высока и составляет для рака простаты около 90%, рака щитовидной железы — 99% и рака молочной железы — 41–90% (Harach et al., 1985; Welch, Black, 2010).

МЕЖДУ СЦИЛЛОЙ И ХАРИБДОЙ

«В два последних десятилетия прошлого века, — напомнил профессор, — проблема гипердиагностики начала приобретать все большую актуальность в связи с появлением высокотехнологичных диагностических технологий (маммография, УЗИ, КТ, МРТ и другие), с помощью которых стало возможным выявлять такие образования прижизненно, а также с все более широким применением этих методов в ходе скрининговых обследований». По мнению Д. Г. Заридзе, чем активнее используются скрининг и чем более чувствительные методы применяются, тем чаще случается гипердиагностика.

Помимо клинического аспекта у этой проблемы есть не менее серьезное значение в плане организации здравоохранения. Массовый скрининг рака — незаменимый и высокоэффективный способ раннего выявления злокачественных новообразований, который должен применяться все шире. Но недопустима ситуация, когда случаи гипердиагностики при некоторых скрининговых программах идут лавиной, искажая онкологическую статистику и вызывая множество бесполезных дообследований и курсов лечения, которые ложатся тяжким бременем на систему здравоохранения.

«В западных странах, и прежде всего в США, — рассказал профессор Д. Г. Заридзе, — уже не только накоплена обширная статистика по наиболее часто встречающимся гипердиагностируемым опухолям, но и с учетом этих данных пересматриваются скрининговые

программы, чтобы сократить до минимума негативные последствия гипердиагностики».

ВСКРЫТИЯ ПОКАЗАЛИ

«Наиболее известные на сегодня примеры клинически незначимых новообразований — это латентный рак простаты, щитовидной и молочной желез, почки и некоторые виды меланомы, — рассказал докладчик. — Данные, полученные при вскрытиях, выявили три ключевых показателя обсуждаемой проблемы.

дов диагностики при стабильной или относительно постоянной смертности указывает на возможность гипердиагностики со всеми вытекающими последствиями.

«В 2010 году, — рассказал Д. Г. Заридзе, — в рамках исследования SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) американские онкологи Н. G. Welch и W. C. Black провели такой анализ для США за 30 лет (1975–2005). Оказалось, что рост более чем на 100 % заболеваемости некоторыми формами опухолей, а именно — щитовидной, молочной и предстательных желез, меланомы и рака почки — не сопровождался ростом смертности. Она даже снизилась для некоторых перечисленных форм рака.

Но если заболеваемость стремительно растет без увеличения смертности, причем на фоне все более активного применения инновационных методов обследования и явного отсутствия новых факторов рисков данных опухолей, то надо подозревать гипердиагностику. Например, высокий пик заболеваемости раком предстательной железы обозначился в 1992–93 годах. Он объясняется массовым внедрением скрининга с последующим спадом скрининговой активности».

ЧЕМ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕН ПОЗИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ, ТЕМ СИЛЬНЕЕ НЕГАТИВНЫЙ

Если рассматривать наиболее распространенную латентную опухоль щитовидной железы — папиллярную микрокарциному, то уже не вызывает сомнений, что рост заболеваемости раком щитовидной железы в развитых странах мира в 1990-е годы оказался следствием широкого распространения УЗИ органов шеи.

В результате выявляются в том числе клинически незначимые образования, частота которых в щитовидной железе близка к 100 %. Изучив динамику заболеваемости в развитых странах, исследователи из Международного агентства по изучению рака (МАИР) пришли к заключению, что за последние 20 лет количество случаев гипердиагностики рака щитовидной железы в 12 государствах достигло почти полумиллиона случаев (Vaccarella et al., 2016).

Как заметил профессор, рост заболеваемости раком щитовидной железы в регионах повышенного риска частично тоже обусловлен гипердиагностикой, которая стала следствием интенсивного скрининга для населения этих областей.

В регионах, загрязненных радионуклидами в результате аварии на ЧАЭС, например в Брянской области, УЗИ-скрининг внес свой существенный вклад в рост заболеваемости раком щитовидной железы (Ivanov et al. 2012; Кашеев и соавт., 2015).

А именно частоту латентных видов рака в популяции, популяционный риск смерти по причине этих болезней, наконец, вероятность их гипердиагностики».

Итак, уже по итогам патологоанатомических исследований стало понятно, что латентные опухоли — чрезвычайно распространенные заболевания, но при этом представляющие для жизни несравненно меньшую опасность, чем любые «активные» злокачественные опухоли.

КОГДА ДИАГНОСТИКА СТАЛА ПРИЖИЗНЕННОЙ

«Новый этап в изучении проблемы гипердиагностики начался тогда, когда латентные опухоли стали выявляться прижизненно и с введением массового скрининга, — заметил Давид Георгиевич. — Поскольку на этом этапе случаев гипердиагностики стало намного больше, обнаружилась закономерности, которые невозможно было выявить ранее. На фоне этих открытий, буквально ошеломивших профессиональное сообщество онкологов, наконец, начали применяться меры, призванные ограничить негативные влияния гипердиагностики».

Сравнение двух динамик — заболеваемости и смертности — в популяции может дать представление о влиянии гипердиагностики на уровень заболеваемости и его развитие в долгосрочной перспективе. Быстрый рост заболеваемости (точнее, выявляемости) той или иной формы рака в результате внедрения новых высокотехнологичных мето-

Что касается рака молочной и предстательных желез, то и здесь в результате рандомизированных исследований в группах скрининга были получены убедительные доказательства множественной гипердиагностики.

Сравнение динамики заболеваемости и смертности от рака молочной железы в группе маммографического скрининга в течение 20 лет (10 тыс. женщин в возрасте 50 лет) и контрольной группе показало снижение смертности в результате этого рака на 20 %, что соответствует 43 случаям предотвращения смерти по данной причине. Но было выявлено и превышение заболеваемости в группе скрининга на 19 %, что соответствует 129 случаям гипердиагностики (Auvinen et al. Independent UK Panel on Breast cancer Screening. Lancet, November, 2012).

Заболеваемость растет за счет более частой выявляемости клинически незначимых образований. А высокий показатель выживаемости указывает на то, что продолжительность жизни этих пациентов была бы такой же и без лечения. Эти факты позволяют сделать вывод, что гипердиагностика является как причиной выраженного роста заболеваемости от некоторых форм рака в России, так и источником неоправданно позитивной статистики 5-летней выживаемости при раке предстательной и молочной желез.

«Абсолютный эффект скрининга рака простаты: соотношение вреда и пользы в центрах – участниках Европейского исследования» — так назвали свою статью, опубликованную в 2015 году, Auvinen et al., которые в 2012 году уже печатали в журнале Lancet указанный выше материал о маммографическом скрининге.

Представляя результаты этого европейского исследования, Давид Георгиевич процитировал его основные выводы: «Анализ снижения смертности (то есть пользы) в группе скрининга по сравнению с избытком заболеваемости (то есть вреда) показал, что в Швеции и Нидерландах имело место как наибольшее снижение смертности, так и наибольшая избыточная выявляемость, то есть гипердиагностика. В Бельгии, Финляндии, Испании и Италии отмечены как небольшое снижение смертности, так и относительно незначительная избыточная выявляемость. Отмечена достоверная корреляция между снижением смертности от рака предстательной железы и ростом гипердиагностики в группе скрининга (коэффициент корреляции = 0,76). Выраженный позитивный эффект интенсивного ПСА-скрининга, то есть значительное снижение смертности, тесно связан с отрицательным эффектом, то есть с ростом гипердиагностики».

Как напомнил профессор, в 2014 году в США, а затем и в ряде других стран массовый скрининг по показателю ПСА среди пожилых мужчин был заменен на скрининг в ограниченных группах риска, что значительно сократило гипердиагностику. Эти мероприятия пока остаются самым убедительным и масштабным примером того, что с гипердиагностикой вполне можно и нужно бороться.

А ЧТО ЖЕ В РОССИИ?

«Чтобы понять, как влияет гипердиагностика на уровень заболеваемости раком в нашей стране, мы на основе статистических данных,

полученных от коллег из МНИОИ им. П. А. Герцена, провели исследование, аналогичное американскому. Мы сравнили динамику заболеваемости меланомой, раком почки, предстательной, молочной и щитовидной желез с динамикой смертности в 1990–2015 годы. В целом мы получили результаты, близкие к американским: обнаружился резкий рост заболеваемости и крайне незначительный рост смертности. По нашему мнению, многократное увеличение разрыва между заболеваемостью и смертностью не может быть только следствием прогресса в борьбе с опухолевыми болезнями. За этот период в России, как и в США, широко внедрялись в практику диагностические методы: ПСА, маммография, УЗИ, КТ и МРТ, способные выявить клинически незначимые новообразования», — рассказывает Давид Георгиевич.

Также исследование обнаружило большую разницу между заболеваемостью раком предстательной и щитовидной желез в разных регионах России на фоне очень небольших различий по смертности. Оказалось, что у пациентов с этими опухолями заболеваемость достоверно и положительно коррелирует с выживаемостью. Иначе говоря, в областях с высокой заболеваемостью регистрируется и значительная выживаемость. Заболеваемость растет за счет более частой выявляемости клинически незначимых образований. А высокий показатель выживаемости указывает на то, что продолжительность жизни этих пациентов была бы такой же и без лечения.

Эти факты позволяют сделать вывод, что гипердиагностика является как причиной выраженного роста заболеваемости от некоторых форм рака в России, так и источником неоправданно позитивной статистики 5-летней выживаемости при раке предстательной и молочной желез.

КАК СОКРАТИТЬ ГИПЕРДИАГНОСТИКУ?

По мнению профессора Д. Г. Заридзе, первым шагом в этом направлении должно стать изменение терминологии в отношении клинически незначимого рака. Пора исключить из диагнозов слова «рак» и «карцинома». Надо принять термины, отражающие истинную биологическую природу этих образований. Такой терминологический прецедент в онкологии уже есть. Это, например, диагноз «интраэпителиальная неоплазия шейки матки».

Методом выбора ведения пациентов с бессимптомными новообразованиями должен стать отказ от агрессивной терапии. Такая тактика позволит избежать ненужного вмешательства, что предотвратит ухудшение качества жизни пациентов и сократит расходы на лечение. «К сожалению, — продолжил докладчик, — у нас пока нет точных биомаркеров, позволя-

ющих выделить среди клинически незначимых образований те, которые все-таки начинают прогрессировать и могут дать метастазы. Соответственно, нет и ответа на вопрос, когда лечить, а когда — просто наблюдать. Но врачи должны знать об этой проблеме. Необходимы также комплексные исследования, включая молекулярные, клинические, эпидемиологические, как и создание регистра пациентов с клинически незначимыми образованиями, с пожизненным наблюдением за ними».

Такие работы уже ведутся учеными из Великобритании, Нидерландов и США. Есть программа под названием Grand Challenge CRUK. Она финансируется британским онкологическим исследовательским фондом Cancer Research UK. Ее цель — выявить биологические маркеры прогрессии внутрипротокового рака молочной железы. Изучаются образцы тканей, взятые во время операции у женщин с этим диагнозом, собирается клиническая информация о пациентах, наблюдается развитие заболевания и дается его прогноз.

Внутрипротоковый рак молочной железы in situ, до того как в 1980 году получил распространение маммографический скрининг, встречался очень редко, составляя не более 2 % всех случаев рака молочной железы. Но после внедрения скрининга выявляемость этой патологии резко выросла, составив к 2002 году около 20 % случаев, диагностируемых на ранней стадии, а применение МРТ увеличило эту цифру до 30 % (Kuhl et al., 2007).

«Еще один действенный способ сократить гипердиагностику, — сказал в заключение

своего выступления профессор, — это усовершенствование скрининговых программ. Они могут быть эффективными только при соблюдении всех требований по контролю их качества. Такие обследования должны проводиться только в специализированных скрининговых центрах. На всех этапах скрининговой программы медицинский и технический персонал должен строго следовать разработанному регламенту».

КОГДА СТАТЬЯ ГОТОВИЛАСЬ К ПЕЧАТИ

Предложение профессора Д. Г. Заридзе по повышению качества онкологического скрининга в России уже вскоре после завершения X съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии получило поддержку со стороны академика РАН А. Д. Каприна, генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и руководителя Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии.

На международной конференции в Минске академик А. Д. Каприн представил проект по совершенствованию отечественных скрининговых программ. Планируется создание как раз тех специализированных скрининг-центров, о которых говорил профессор Д. Г. Заридзе. Они будут вести больного от первичного онкологического кабинета до федерального онкоцентра. Задачами проекта станут также координация скрининговых программ, разработка специальных тестов-опросников и анкет, создание выездной скрининговой службы и просветительская работа. ●

Александр Рылов

Список литературы находится в редакции

**НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО –
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ**

www.abvpress.ru

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКОПАТОЛОГИЯ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Российский Биотерапевтический Журнал | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Урология сегодня | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ | Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Наши издания доступны в печатной форме, на сайте издательства, а также в мобильных приложениях

Международный конгресс РООУ 2018: ключевые события

Окончание. Начало на стр. 1

и ограничения, а также доступность разных видов органосохраняющего лечения — роботической, лапароскопической или открытой резекции почки, а также криоабляции опухоли.

Лекарственная терапия мПКР также существенно изменилась за последние годы. Президент РООУ профессор В. Б. Матвеев отметил революцию в подходах к лечению пациентов. Новым стандартом второй линии стала иммунотерапия ниволумабом. На собственном опыте и данных исследований эксперты признали ее преимущества в эффективности и переносимости по сравнению с таргетной терапией. Кроме того, уже в этом году ожидается регистрация в России новых показаний — комбинации иммунотерапии ипилумабом и ниволумабом для первой линии лечения мПКР. Также в скором времени в клинические рекомендации может быть включена еще одна комбинация противоопухолевых препаратов, показавшая достоверное преимущество перед стандартной таргетной терапией — комбинация бевацизумаба и атезолизумаба.

Традиционно в программу конгресса вошла сессия молодых ученых, где были представлены 18 докладов на различные темы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний.

На примере собственных наблюдений на конгрессе была показана эффективность и хорошая переносимость иммунотерапии уротелиального рака мочевого пузыря (РМП) в реальной практике российских врачей. Применение checkpoint-ингибиторов позволило достигнуть у части пациентов длительной стойкой ремиссии заболевания. На конгрессе был также представлен пересмотр показаний к применению пембролизумаба и атезолизумаба на основании рекомендаций от FDA и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), опубликованных в июне 2018 года для первой линии лечения местнораспространенного и метастатического РМП. Использование препаратов после предшествующей цисплатин-содержащей химиотерапии осталось неизменным.

Новые стандарты впервые появились и для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Ученый секретарь РООУ, профессор Б. Я. Алексеев отметил, что результаты сразу двух крупных исследований III фазы — PROSPER и SPARTAN — показали достоверное преимущество при добавлении к стандартной гормональной терапии антиандрогенов нового поколения (энзалутамида и апалутамида) у больных метастатическим КРРПЖ с вы-

соким риском прогрессирования (быстрым временем удвоения ПСА ≤ 10 мес.), позволяя отсрочить время до появления метастазов. Новые показания уже одобрены FDA, включены в клинические рекомендации лечения метастатического КРРПЖ.

За последний год радионуклидная терапия стала новой возможностью в лечении больных с костными метастазами КРРПЖ, доступной в России. Терапия новым препаратом хлоридом радия-223 доказано является не паллиативным средством, а полноценной лечебной опцией, увеличивающей общую выживаемость как в группе пациентов после ранее проведенной химиотерапии, так и у больных без предшествующей химиотерапии. Профессор Аксель Хайденрайх (Германия) представил европейский опыт, в том числе Кельнский алгоритм, по лечению мКРРПЖ. В европейском исследовании реальной практики преимущество в увеличении общей выживаемости пациентов, получавших терапию Ra-223, оказалось еще более существенным, чем в регистрационном исследовании III фазы ALSYMPCA.

Ведущий российский эксперт д.м.н. В. В. Крылов отметил, что болевой синдром больше не служит единственным показанием к терапии Ra-223 и, по современным взглядам, необходимо только наличие молекулярно-метаболической мишени (подтверждается данными остеосцинтиграфии или ПЭТ). Разработан также специальный алгоритм оценки эффективности лечения.

Традиционно в программу конгресса вошла сессия молодых ученых, где были представлены 18 докладов на различные темы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний, а также более 40 выступлений в постерных сессиях. Лучшим признан доклад о результатах реконструктивного хирургического лечения (сфинктеропластики m.gracilis) у пациентов с тотальным недержанием мочи (д.м.н. П. С. Кызласов и соавт., Москва).

В очередной раз конгресс РООУ подтвердил свое значение как уникального ежегодного мероприятия с международным участием, позволяющего напрямую взаимодействовать, обсуждать и вырабатывать междисциплинарные решения по наиболее актуальным событиям и вопросам онкоурологических патологий. ●

Андрей Киричек

Побочный эффект во благо

Гипотиреозидизм при терапии злокачественных новообразований ингибиторами тирозинкиназ — хороший прогностический признак, сообщают авторы недавнего исследования, проведенного в стенах университетской больницы Brigham and Women's Hospital при Гарвардском медицинском институте в Бостоне, США. Данные работы M. Lechner с соавторами появились в апреле 2018 года в журнале Thyroid.

Это ретроспективное исследование на сегодня стало самой крупной работой, посвященной изучению функции щитовидной железы у пациентов с онкопатологией других органов при нормальном исходном уровне тиреоидных гормонов.

Для участия в исследовании были отображены 538 пациентов с распространенными опухолями различных органов, не включающих щитовидную железу. Диагнозы пациентов включали почечно-клеточную карциному, стромальные опухоли ЖКТ, гепатоцеллюлярную карциному, нейроэндокринные опухоли, саркомы и первичные опухоли ЦНС. Другие варианты патологии щитовидной железы также служили критериями исключения.

Все пациенты проходили лечение ингибиторами тирозинкиназ в период с 2007 по 2017 год и сдавали анализы на гормоны тиреоидной оси. Назначались такие препараты, как акситиниб, пазопаниб, регорафениб, сорафениб, сутиниб и вандетаниб. Проявления гипотиреозидизма были зафиксированы у 40 % участников, из которых 13 % пришлось на субклиническую и 27 % — на клинически значимую форму.

По итогам статистической обработки результатов выяснилось, что у пациентов, имевших клинически значимые проявления гипотиреозидизма, медиана общей выживаемости была выше и составила 1643 дня (95 % ДИ 1215–1991 день), при гипотиреозидизме в субклинической форме — 1005 дней (95 % ДИ 634–1528 дней), а при сохранении нормальной функции щитовидной железы — 685 дней (95 % ДИ 523–851 день) ($p < 0,0001$).

При клинической форме гипотиреозидизма преимущество оставалось достоверным даже при многофакторном анализе после поправки на возраст, пол, расу, тип опухоли, стадию заболевания и терапию ингибиторами конечных точек иммунного ответа (ОР 0,561, $p < 0,0001$). Для пациентов с субклинической формой корреляция утратила значимость после анализа с поправкой (ОР 0,796, $p = 0,165$).

Вероятность снижения функции щитовидной железы оказалась выше у женщин (в 52,8 % случаев против 33,7 %, $p < 0,0002$). Среди всех типов опухолей наибольшая частота гипотиреозидизма наблюдалась при почечно-клеточной карциноме и стромальных опухолях ЖКТ ($p < 0,0001$).

Продолжительность курса терапии ингибиторами тирозинкиназ значимо не различалась между группами пациентов, у которых был и не был диагностирован гипотиреозидизм. Медиана продолжительности составила 215 дней (интерквартильный диапазон (ИКД) 95–658 дней) при нормальной функции щитовидной железы, 195 дней (ИКД 63–586 дней) при субклинической форме и 202,5 дней (ИКД 61–518,5 дней) при клинической форме гипотиреозидизма ($p = 0,46$). Согласно имеющимся данным, применение гормонозаместительной терапии при гипотиреозидизме не сказывается отрицательно на показателях выживаемости (Riesenbeck et al., 2010). Авторы исследования полагают, что такие результаты закономерны: вероятно, в механизме действия ингибиторов тирозинкиназ на клетки злокачественного новообразования и на ткань щитовидной железы присутствуют одни и те же звенья.

Находку прокомментировал В. R. Haugen, заведующий эндокринологическим отделением в Медицинском университете Колорадо, США, который сказал о том, что если захват препарата нормальными тканями, в том числе тканью щитовидной железы, достаточен, то и захват его клетками опухоли будет проходить в необходимом объеме. По этой причине гипотиреозидизм может выступать как индикатор эффективности лечения ингибиторами тирозинкиназ.

Эксперт также упомянул небольшие исследования, результаты которых свидетельствуют в пользу аналогичных корреляций с другими побочными эффектами ингибиторов тирозинкиназ: кожной сыпью, артериальной гипертензией и пр. А у пациентов, проходящих лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, также чаще, чем в общей популяции, развивается гипотиреозидизм. Как пояснил проф. M. Lechner, полученные результаты позволяют клиницистам в ряде случаев с большей уверенностью продолжать лечение пациентов ингибиторами тирозинкиназ. Врач, делая выбор, взвешивает все «за» и «против» в виде преимуществ терапии и побочных эффектов, и дополнительная информация в подобных случаях поможет принять решение продолжать терапию препаратами данного класса. ●

Елизавета Спила

Онкология Сегодня

№ 4 (29) 2018

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта:

Строковская О. А.
Выпускающий редактор:
Соколова Ю. В.
Ответственный секретарь:
Ширабокова Ю. Ю.
Корректор: Кононова О. Н.
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

abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

ООО «Юнион Принт»
Заказ 182521.
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.