



# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ДЕКАБРЬ 2023 № 6 (56)

## слово редактора



**Николай Владимирович  
ЖУКОВ**

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

### Дорогие коллеги!

Перед вами завершающий номер 2023 года, предновогодний. Именно так — конец одного года дает начало другому. Наша жизнь складывается из череды событий, сменяющих друг друга. Порой хороших, порой не очень. Так же и в газете. Что-то получается удачно, что-то не совсем. Главное — искать возможность сделать ее лучше.

Этот выпуск открывается не совсем обычной статьей — моим собственным «портретным» интервью, да еще и в исполнении «гражданского», а не медицинского корреспондента. Может быть, это выглядит не очень скромно — главный редактор публикует материал о главном редакторе, но с учетом того, что в нашей газете это первый опыт интервью не про специальность, а про человека, пришлось проводить «первую фазу исследования» на себе. Надеюсь, что это будет интересно: ведь каждый из нас действительно не только профессионал, но и человек, и то, что мы делаем, зависит от обеих составляющих. У каждого они разные. Да и на себя было интересно взглянуть со стороны.

Что же касается привычных разделов, то мы, как обычно, попытались охватить самый широкий круг проблем: от антиэметической терапии до лечения рака желудка и трудностей взаимодействия «патолог — клиницист».

Надеюсь, вы получите удовольствие от прочтения этого номера.

С наступающим Новым годом, и пусть он для всех будет лучше уходящего!

## ПОРТРЕТНОЕ ИНТЕРВЬЮ

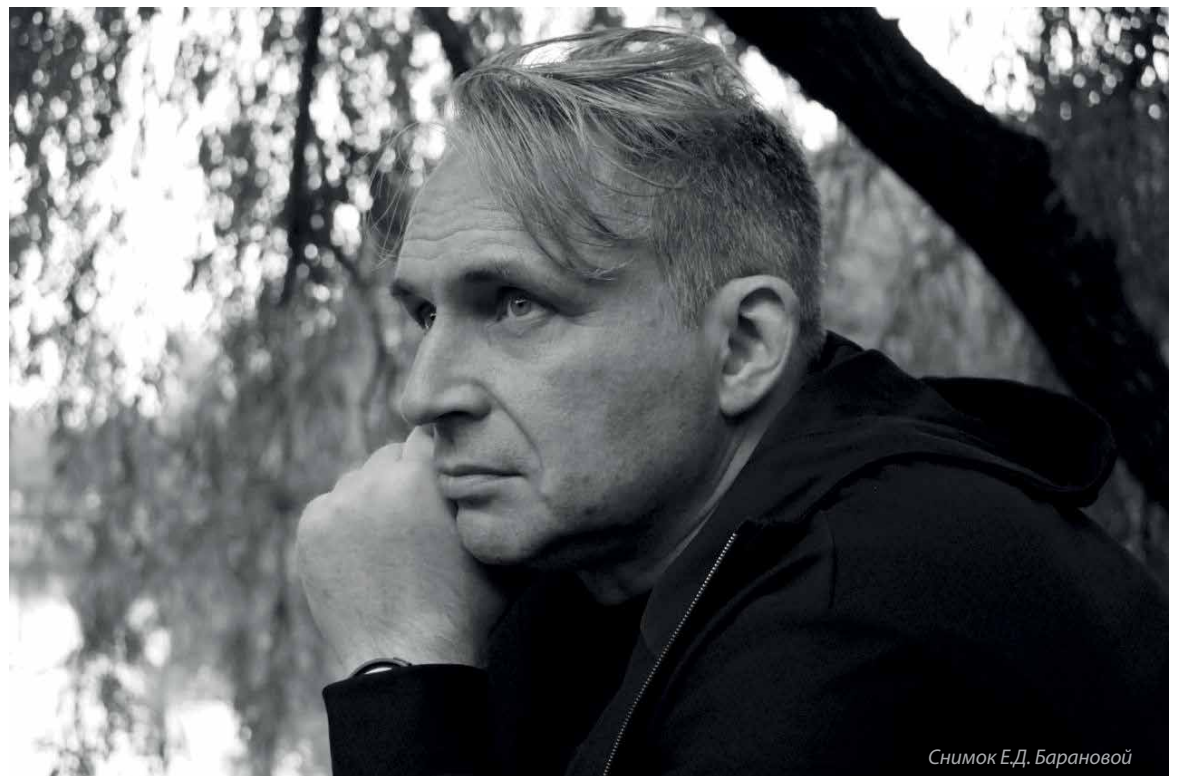
# Степень свободы и окно возможностей

Обычно в нашей газете вопросы врачам задают их коллеги, выступающие в роли медицинских корреспондентов. Но в этот раз мы решили отойти от традиций, отправив на интервью обычного журналиста, правда, с опытом борьбы с онкологией. Учитывая, что медицина становится все более пациентоориентированной, редакция надеется, что этот диалог будет интересен нашим читателям. А главного редактора мы благодарим за то, что он рискнул пойти на этот эксперимент.

Портретное, то есть раскрывающее личность, интервью поначалу не задалось: поисковик на запрос «Жуков Николай Владимирович, онколог» выдавал на-гора научные статьи, но молчал о характере и образе мыслей их автора.

Да и сам разговор начался фразой, не оставляющей журналисту никаких надежд: «Уж не знаю, чем могу быть интересен для интервью такого формата! У меня голова так устроена, что я не в состоянии связать пространственно-временной континуум. Даже дочка удивляется: «Папа, как ты живешь?» Да, я помню, что родился в 1972-м, университет окончил в 1995-м, но если вы сейчас покажете мне мое фото с какого-то события, я не вспомню, когда это было и что со мной тогда происходило...»

Продолжение на с. 2 ▶



Снимок Е.Д. Барановой

## НОВОСТИ

### Больной диабетом нуждается в онкологе больше, чем в кардиологе

Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа умирают от рака чаще, чем от сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с СД. Профилактике последних посвящено множество исследований, в то время как проблеме смертности данной категории больных от рака внимание практически не уделялось.

Аналогичная тенденция наблюдается и у пациентов с ожирением III степени, при котором индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, по сравнению людьми с нормальным весом (ИМТ от 18,5 до 25): число умерших от злокачественных новообразований (ЗНО) 5,8 % против 0,7 %. При этом у больных СД 2-го типа смертность от всех видов ЗНО оказалась гораздо выше, чем при далеко зашедшем ожирении, превзойдя на 18 % этот показатель у населения в целом. Таковы данные 20-летнего популяционного исследования, проводившегося в Англии Супин-

гом Лингом (Suping Ling) с соавт., результаты которого были опубликованы в январском выпуске журнала Diabetologia за 2023 год.

Авторы определяли коэффициент смертности от четырех самых распространенных в Великобритании видов рака (легких, толстой кишки, молочной железы и простаты), а также тех его разновидностей, которые ассоциированы с СД 2-го типа (рак поджелудочной железы, печени, желчного пузыря и эндометрия), со стандартизацией по полу и возрасту. Искомый коэффициент

вычисляли, разделив смертность от конкретной разновидности рака пациентов с СД 2-го типа на аналогичный показатель населения в целом.

Смертность больных диабетом от колоректального рака, рака поджелудочной железы и печени оказалась соответственно в 2,4, 2,12 и 2,13 раза выше, чем в общей популяции. Смертность женщин-диабетиков от рака молочной железы на 9 %, а от рака эндометрия — в 2,08 раза превышала общепопуляционный показатель.

Плохая новость состоит еще и в том, что на протяжении двух десятилетий исследования наблюдалась неуклонная тенденция к росту показателей смертности от рака поджелудочной железы, печени и легких во всех возрастных категориях, от колоректального рака — в большинстве возрастных групп, от рака молочной железы — у женщин более молодого возраста, а от рака эндометрия и предстательной железы — соответственно у женщин и мужчин старших возрастных групп как с диабетом, так и без него. При этом тенденция к росту смертности от рака была выше у представителей белой расы и курящих, причем не только сохранивших пристрастие к сигаретам, но и уже отказавшихся от этой вредной привычки.



# Степень свободы и окно возможностей

◀ Продолжение, начало на с. 1

Честно говоря, собираясь на встречу с Николаем Владимировичем, рассматривать его фотографии и выведывать подробности частной жизни я не планировала. Однажды пролеченная от онкозаболевания каким-то неведомым мне химиотерапевтом, я хотела одного — понять, кто они, наши спасатели? Как мыслят? Как принимают решения, цена которым — спасенная жизнь?

— **Николай Владимирович, самые увлекательные интервью, но и самые трудные — о том, как рождается мысль, создаются новые смыслы. В поэзии и искусстве, например, по утверждению Осипа Мандельштама, нет готовых рецептов, каждое решение — всегда акт творчества. В медицине так же?**

— Медицина небинарна, а уж в онкологии тем более нет четких троп. Что касается поэзии, то у меня здесь особое восприятие. Меня поэзия, если она не положена на музыку, чаще всего не трогает, стихи я воспринимаю просто как информацию к размышлению, оцениваю на уровне «нравится — не нравится». Потрясающий драйв я скорее получу от прочтения хорошей научной статьи, особенно если понимаю, что в процессе чтения нащупываю нечто, что может привести к какому-то решению: мне нравится достраивать мозаику. Правда, бывают и грустные моменты, когда осознаешь, что давно все это знал, но не опубликовал. Или не имел возможности провести эксперимент, подтверждающий твою теорию. Самое горькое — осознание упущенных возможностей.

Это мой страшный сон — упущенные возможности, когда речь идет о конкретном пациенте. Поэтому, принимая решения по больным, стараюсь учитывать любые детали, чтобы не упустить главное — окно возможностей, не прозевать момент, когда еще можно что-то изменить, а завтра окно захлопнется и помочь пациенту уже будет нельзя.

Принимая окончательное решение, я стараюсь не оставлять вопросы без ответов и «странности» без объяснения. Необычные симптомы, нетипичное течение болезни, непонятный ответ на ранее проведенное лечение... Эти вопросы свербят в мозгу, требуя ответа: «А вдруг ты пропустил что-то действительно важное?» Подобной внимательности я стараюсь научить и своих ординаторов, молодых врачей. Простые диагнозы и простые решения бывают лишь тогда, когда не срабатывает внутренний цензор, спрашивающий: «Ну, молодец, а вот это ты как объяснишь?»

— **Здесь, наверное, важен огромный клинический опыт?**

— Когда говоришь, что у тебя «огромный клинический опыт», это выглядит нескромно. Опыт есть, и он достаточен, и в большинстве случаев в голове возникает четкое представление, что нечто похожее я уже видел, слышал, читал. Но если мне картина не ясна, то я посмотрю литературу, буду мучить коллег, и все это до тех пор, пока не пойму одного из двух: либо я ответ нашел, либо в доступной мне вселенной и с доступными мне ресурсами его найти невозможно. И тут нужен навык поиска, умение работать с «боковыми ветками». Бывает, ответ лежит не в привычной плоскости, а чуть в стороне.

Знаете, есть книга, которую я рекомендую прочесть всем, кто входит в специальность, она называется «The emperor of all maladies: a biography of cancer», или в русском варианте «Царь всех болезней: биография рака». Ее написал Сиддхартха Мукерджи, американский онколог индийского происхождения. В ней рассказана история борьбы против онкологических заболеваний с древних времен, правда, тогда она была малоосмысленной. А вот осмысленной она стала со второй половины XX века, когда наши американские товарищи объявили War on cancer, войну раку, причем на уровне президента: в 1971-м Ричард Никсон подписал «Национальный закон о борьбе с раком». И американцы, воодушевленные успехом Манхэттенского проекта по разработке ядерного оружия, пригласили в War on cancer много успешных менеджеров от науки. Но Манхэттенский проект — это была goal-oriented science.



” **Есть прикладная наука — goal-oriented science. Но мне ближе endless science — познание ради познания, когда цель состоит в том, чтобы умножить количество знаний, а прикладные задачи решаются по ходу дела**

— **Наука, направленная на достижение конкретной цели?**

— Да! Ведь как тогда рассуждали американцы? «Перед нами стоит цель — создать атомную бомбу, и все исследования мы направляем только в эту сторону. А если появляется какая-то боковая ветка, мы ее рубим: нам не нужно понимать “как и почему”, с этим мы разберемся позже, сейчас главное — достижение цели». И этот же принцип goal-oriented они попытались перенести в онкологию, потому что и тут уже были первые достижения, но оказалось, что, увы и ах, без понимания закономерностей и базовых основ ничего не получается. С онкологией вышло сложнее, чем с созданием атомной бомбы. Слишком много различий, здесь не единое изделие, а много болезней, хотя формально и объединенных одним понятием: «рак, злокачественное новообразование, ЗНО». Поэтому принцип goal-oriented science в онкологии сработал не так, как ожидалось.

Но есть второй вариант познания, который называется endless science — познание ради познания, когда задача состоит в том, чтобы умножить количество каких-то знаний и понятий, а прикладные задачи решаются по ходу дела. Люди устроены по-разному: одни идут в goal-oriented science, другие — в endless science. И там и там есть успешные. Но мне ближе endless science.

— **То есть для вас особый кайф — решение непростых задач?**

— Да, но кто-то получает его от достижения поставленной цели в запланированные сроки с теми ресурсами, которые он заложил. Такие люди гораздо более востребованы, а с практической точки зрения, возможно, гораздо более эффективны. У меня по-другому, я специалист «на ценителя». Поэтому я и благодарен клинике, в которой работаю, за то, что мне дают возможность работать именно так.

Поймите, все, что связано с человеком, это такая многоуровневая ситуация! Когда-то, на заре попыток использования искусственного интеллекта в онкологии, IBM, крупнейшая компания-производитель программного обеспечения, решила создать ни много ни мало искусственного онколога! И создать его они хотели вместе

я сделал то, что нужно, и получил то, что ожидал. В этом случае любой врач, способный освоить алгоритмизированное лечение, то есть обладающий примерно таким или даже гораздо более низким уровнем знаний и доступом к информации, но мотивированный на то, чтобы помочь пациенту, получит тот же результат. Вторая ситуация — когда ты понимаешь, что больной остался жив только благодаря тому, что попал в твои руки. Вот это чаще всего категория чуда, потому что до меня иногда — не всегда, только иногда! — доходят сложные пациенты, положение которых таково, что в рамках существующих алгоритмов — ну все, к сожалению, все, надежды уже нет. А твое индивидуальное решение кардинально меняет ситуацию к лучшему. Иногда такую проблему можно решить просто поиском в медицинской литературе, но зачастую это требует анализа и синтеза информации из многих источников — для принятия какого-то, бывает, рискованного решения.

Хорошо помню одного из первых моих пациентов в институте имени Герцена — я как раз пришел туда возглавить лекарственное лечение. Мальчишка приехал в Москву из далекой глубинки с герминогенной опухолью — заболеванием, которое с высокой степенью вероятности может быть излечено даже при наличии отдаленных метастазов. Но проблема заключалась в том, что опухолевая масса была очень большой и при этом происходил ее спонтанный распад, вызвавший почечную недостаточность, тяжелое общее состояние, а диализ был недоступен. По всем классическим критериям этот пациент вообще не подходил для проведения химиотерапии: в таком состоянии он мог бы не перенести осложнений. И если бы мы оставили его без противоопухолевого лечения, никто бы не бросил в нас камень.

Решение, лежавшее на поверхности, тогда, увы, не вызвало энтузиазма у моих коллег. Звучало оно так: «Без лечения парнишка умрет со стопроцентной вероятностью, а с лечением все же есть какой-то шанс, что он выживет и выздоровеет...»

— **Сколько процентов? Три, пять, десять?**

— Так кто же его знает, но точно больше нуля... Беда в том, что ничего не делать было бы проще, ведь если больной, к сожалению, умрет от осложнений, то для нас, врачей, это может стать большой юридической проблемой: будет повод для обвинения — «вы нарушили правила». Дело было в 2013 году, парень жив, излечен.

— **Николай Владимирович, а что дает такую степень свободы принимать нестандартные решения? Авторитет? Опыт?**

— Слушайте, у меня эта степень свободы была с начала ординатуры. Когда я чувствовал, что верю в принятое решение и готов за него биться, у меня эта степень свободы появлялась. Хотя стопроцентной гарантии никогда нет. Отступая от уютных стандартов, ты все равно рискуешь, всегда. Здесь вопрос не в том, предоставляется тебе эта степень свободы или нет. Речь о том, готов ли ты сам воспользоваться ею.

— **Это вопрос об ответственности и желании ее нести?**

— Человек, рискующий разумно, не идиот, он безусловно ответственен. Потому что самый безответственный шаг в сложной ситуации — это поступить по протоколу,

осознавая, что этому пациенту он не подходит! К сожалению, мир несправедлив, рефлексирующие и думающие врачи у нас чаще всего проигрывают. Сколько случаев, когда врачей действительно стоило бы наказать, но даже никаких поползновений не делается в эту сторону, потому что по форме все *lege artis*. А бывает, что риск был оправдан, врачами двигали благие побуждения, но им достается за то, что пошли на него.

Легко жить, когда все всегда очевидно. Есть такое понятие — «фельдшерское мышление». Да, у фельдшера может быть колоссальный клинический опыт, но он всегда вынужденно алгоритмизирован в принятии решений: ага, у меня есть вот такие симптомы, они больше всего укладываются в такую-то картину, значит, диагноз такой, лечить надо так-то. А что симптомы укладываются лишь на 50–60 %, это уже не важно, решение принято — и нет сомнений, нет рефлексии. А у меня сомнения есть всегда. Американскому писателю Чарльзу Буковски принадлежит фраза: «Беда этого мира в том, что умные люди полны сомнений, а идиоты полны решимости».

**— Вечные сомнения способны разрушить человека. Для вас это свойство тоже разрушительно?**

— Нет, оно меня не разрушает. Оно для меня проигрышно. А для пациента выигрышно. Поэтому мне, исходя из личного КПД, проще принять решение и забыть, не переживая по этому поводу. Но для пациента моя склонность к сомнениям выигрышна. Потому что, даже если я уже принял решение, но постфактум все равно раздумываю: «А правильно ли я сделал?», бывает, что такая рефлексия может меня одернуть и я пойму, что все-таки ошибся и надо сделать по-другому. Конечно, можно дожидаться неудачи, сказав: «Медицина — наука неточная, так бывает», — и снова начать думать. Но для пациента лучше, если все исправить до того, как это произойдет.

**— Николай Владимирович, а как именно вам в голову приходят решения? Поделись секретами?**

— У меня нет каких-то магических шаров, я работаю ровно с тем же объемом доступной информации, что и другие. Хотя какие-то свои приемы у меня есть. Например, если клинически картина какое-то время не выстраивается, ее надо ненадолго оставить в покое, «положить посушить» — так делают художники, повернув холст к стене. Если штурм не удается с первого раза, надо дать мозгам поработать самостоятельно.

**— Прямо по Мандельштаму: «Отодвинь явление — и я с ним справлюсь, я его освою». А как происходит процесс мышления? Не отслеживали?**

— Как скрипят мозги? Все начинается с одного: если ответа нет в личном багаже, посмотри, что по этому поводу есть у других. Для начала по верхам, и тут на помощь приходит волшебник Гугл, дающий наибольшую широту поиска тому, кто знает, что искать. Изначально я никогда не ищу информацию по специализированным медицинским библиотекам: там, как ни странно, поле для поиска гораздо уже. К примеру, «Медлайн» — у меня в поиске более широкая сетка получается, а он дает какой-то другой набор.

При этом отрабатываю какие-то боковые ветки, напрямую с проблемой не связанные, и иногда на третьей, пятой, шестой странице

поискового запроса понимаю, что вот он, ответ. Правильно составить запрос очень важно: надо, чтобы поисковик тебя понимал. А если ответа по алгоритму нет, то есть пациент в него не укладывается, иду дальше по веткам, и глубина тут может быть разной — начиная с полнотекстового изучения того, что написано, и заканчивая ссылками в конце, часто с параллельным изучением веток...

**” У меня есть один прием. Если клинически картина не выстраивается, ее надо ненадолго оставить в покое, «положить посушить» — так делают художники, повернув холст к стене. Если штурм не удается с первого раза, надо дать мозгам поработать самостоятельно**

**— Так это получается такой серфинг?**

— Да, серфинг. Ищешь и плывешь — дальше, дальше... Самое главное — не забыть путь и место, где ты ответвился. Почему в сложных случаях приходится искать широко? Об этом редко говорят, но в онкологии надо всегда учитывать не только чисто медицинские компоненты, но и параллельные входящие. Например, знание о том, как появился тот или иной вариант лечения, дает дополнительные опции в поиске ответа. У новых лекарств есть не только медицинская, но и коммерческая, и регуляторная составляющие, поэтому, выбирая из вариантов, надо понимать, что было определяющим. Иногда коммерчески успешному современному препарату со скромными клиническими результатами уделяют гораздо больше внимания, чем вышедшему в данной конкретной ситуации будет больше проку, хотя он никем и не продвигается. Помню, как в одной статье о противорвотной профилактике в онкологии было написано: «Единственным недостатком дексаметазона в этом качестве является его малая цена и отсутствие промоции со стороны фармацевтических компаний».

А еще надо помнить, что эксперты, составляющие рекомендации, тоже люди и могут принимать решение под воздействием разных причин. Хотя хорошо, когда за рекомендациями виден именно эксперт, а не безликая группа авторов. К примеру, существуют американские клинические рекомендации, которые часто берут за основу — National Comprehensive Cancer Network (NCCN), а есть рекомендации нашего Минздрава. Не буду ставить их по смыслу и составу, но и в тех и в других вроде бы главенство должна иметь доказательная медицина, поэтому утверждения в обоих документах сопровождаются цифробуквенным кодом, который говорит об уровне убедительности. И вроде бы и в NCCN, и у нас цифры и буквы. Но есть нюанс. Цифры в NCCN обозначают уровень доказательности, то есть на основании каких исследований дана рекомендация, а буква — это уровень консенсуса экспертов, то есть насколько они согласны друг с другом по поводу приемлемости этих доказательств. А в российских рекомендациях и цифры, и буквы относятся к исследованию, а личности врача-эксперта там нет.

**— Николай Владимирович, а это хуже или лучше?**

— Конечно, хуже. Учитывая, что медицина небинарна и в ней нет четких троп, понимание, сошлись ли эксперты в одном мнении,

или же они разошлись в выводах по обсуждаемому вопросу, — гораздо более важная информация, чем характеристика этих исследований анфас и в профиль.

Поймите, в онкологии все базовые подходы, ставшие аксиомой исходя из наблюдений и здоровой логики, имеют наименьший уровень доказательности. Возьмем хотя бы

необходимость удаления опухоли. Были ли рандомизированные исследования о том, что опухоли надо удалять? Так, чтобы у одной группы пациентов ЗНО убрали, а у другой — оставляли на месте, а потом сравнивали результаты. Нет, их не было и вряд ли кто-то решится их провести. С точки зрения доказательной медицины здесь будет самый низкий уровень доказательности, ведь рандомизированных исследований не было, не было даже метаанализа! А есть всего лишь мнения экспертов, которые с чего-то решили, что опухоль все же лучше удалить, а не оставлять такого больного под наблюдением!

А вот дальше уже идет та область знаний, где рандомизированные исследования нужны: когда выигрыш не столь очевиден, когда нужно сравнить разные методы и подходы, когда даже после проведения многочисленных исследований добиться однозначного ответа не получается. Что лучше: химиолучевая терапия или хирургия, препарат А или препарат В? Какие критерии мы оцениваем словами «нужны» и «лучше»? Ответы на эти вопросы уже согласуются с доказательной медициной. Ведь у каждого из методов существуют свои плюсы и минусы, и они не столь очевидны.

Например, у меня есть пациент — мальчик с раком языка, и я понимаю, что хирургия дает больше шансов на полное излечение с первой попытки. Но ему придется удалить весь язык. А химиолучевая терапия даст несколько худший результат, хотя и далеко не нулевой, но при этом больной сохранит язык. Какой мне сделать выбор? С точки зрения доказательной медицины хирургия предпочтительнее. Но консенсус экспертов в отношении выбора далеко не стопроцентный — присутствуют обе опции. Вот почему, когда в клинических рекомендациях буквы говорят об уровне консенсуса экспертов, это лучше. Потому что врачам, не являющимся специалистами в данной области, но занимающимся лечением, они подскажут: «Ребята, у вас по доказательной базе одно, но эксперты здесь во мнении не сошлись, поэтому у вас есть еще одна опция, которая может подойти». В этой ситуации пациентоориентированный врач, возможно, скажет родственнику или самому больному: «Есть два варианта, а какой из них выбрать — решать вам...»

**— И тем самым переложит ответственность на больного...**

— Вот нехорошие ваши слова! Они подразумевают, что основная задача доктора — спихнуть с себя ответственность и сделать это проблемой пациента.

**— Но родственники, да и сам больной не компетентны в онкологии!**

— Послушайте, если вам скажут: чтобы иметь максимальный шанс остаться в живых, нужно удалить язык или ногу, но есть альтернативный вариант с нюансами, кто тут будет компетентен в том, как поступить? Кто должен принимать решение? Все говорят, что у нас пациентоориентированная медицина, но почему тогда от врачей требуют патернализма? Хотите, чтобы мы принимали решение за пациентов? Мы примем! Только исходя из своего представления о добре и зле. И из своих интересов. Но если вы хотите, чтобы пациента рассматривали как личность, как человека, который сам выбирает свой путь, свою судьбу, тогда примите определенную долю нагрузки на себя...

Хотя на самом деле разговор здесь не про ответственность, а про понимание, что для больного лучше. Когда я в сложной ситуации разговариваю с пациентом, у меня нет желания переложить ответственность на него, тем более что это невозможно. Какое бы решение он ни принял, если все пойдет не так, никто не помешает больному и его близким сказать, что они ничего не поняли и доктор во всем виноват.

Другое дело, что я не с каждым буду беседовать по душам, а только с тем, кто в состоянии эту информацию воспринять и осмыслить. Более того, если я сознаю, что впереди тяжелый разговор, я всегда спрошу, готов ли человек к нему. Поймите, задача нормального доктора не в том, чтобы сбросить с себя груз ответственности, сказав потом: «Ну, мы же вас предупреждали, что все будет плохо!» Основная задача врача — дать человеку выбор или информацию.

Я и сам в качестве пациента хотел бы эту информацию получить. Хотя бы о том, всякое ли ЗНО нужно лечить. Есть опухоли, которые даже без лечения с высокой вероятностью не доставят проблем пациенту до смерти от других причин. Хотел бы я лечения, например, рака предстательной железы низкой степени злокачественности? Лечение хирургией или лучевой терапией с риском получения импотенции, недержания мочи и других прелестей, если это, возможно, не принесет мне пользы? Не хотел бы!

И даже если один метод добавляет какое-то время жизни за счет значимого снижения ее качества, я хочу знать о существующих альтернативах! И многие пациенты хотели бы быть в курсе. Но кто донесет обычным людям эту информацию, кто объяснит им, что есть выбор?

Кажется, у Овидия есть четверостишие, начинающееся словами: «Глупо судьбу я просил дать мне дней, сколько песчинок в горсти...» А знаете, как оно заканчивается? «...Я же забыл попросить, чтоб на юность пришли эти дни». Эти стихи — хорошая иллюстрация к вопросу о приоритетах и выборе.

По одному критерию метод может превосходить другой, но по косвенным факторам для конкретного человека он может оказаться хуже. И эксперты нужны для того, чтобы учитывать те самые песчинки. Медицина, конечно, отчасти наука, ее пытаются сделать наукой. Но не в меньшей степени она искусство, и самые лучшие художники определяются очередью под дверью кабинета.

**Анна Кузнецова**



# Время возможностей: формула успеха антиэметической терапии

Симпозиум под таким названием состоялся в рамках XXVII Российского онкологического конгресса, прошедшего в Москве с 14 по 16 ноября. Насколько актуальна эта тема, объяснять не приходится: тошнота и рвота — самые частые и субъективно наиболее тяжелые побочные эффекты химиотерапии, снижающие качество жизни пациента и требующие индивидуального подхода при подборе оптимальной комбинации антиэметиков.

## Лали Михайловна КОГОНИЯ

Д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», профессор кафедры паллиативной терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва



## Людмила Григорьевна ЖУКОВА

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель по онкологии директора ГБУЗ «МНЦ им. А.С. Логина ДЗМ», Москва



### ДОЛГОЖДАННЫЙ ПРОРЫВ

С докладом на тему «Прорыв в антиэметогенной терапии онкологических пациентов» на симпозиуме выступила профессор Л.М. Когония, рассказавшая о факторах риска развития тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (ТРХТ). Это химиотерапия и/или ТРХТ в анамнезе, возраст пациента младше 50 лет, предрасположенность к морской болезни, тревожные расстройства и рвота во время беременности (если речь идет о женщинах). Также предрасполагает к развитию ТРХТ отсутствие употребления алкоголя в анамнезе. К факторам, не зависящим от пациента, относятся эметогенный потенциал препарата, его доза и схема химиотерапии. Лишь индивидуализированный подбор сопроводительной терапии для профилактики ТРХТ с учетом названных факторов риска способен повысить потенциал противорвотных средств, устранив вероятность развития тошноты и рвоты.

«К сожалению, — посетовала Лали Михайловна, — более 75 % коллег недооценивают частоту отсроченной тошноты и рвоты, не до конца понимают, насколько эти нежелательные явления (НЯ) снижают качество жизни пациентов на химиотерапии. А ведь при ранжировании их по побочным эффектам в зависимости от степени выраженности их негативного восприятия пациенты по итогам опроса ставят тяжелую тошноту и рвоту в один ряд со смертью!»

Неконтролируемая ТРХТ может вызвать серьезные нарушения:

- обезвоживание и развитие электролитного дисбаланса;
- мышечные поражения и психические нарушения;
- недостаточность питания;
- разрыв пищевода;
- отказ пациента от противоопухолевой терапии из-за страха перед тошнотой и рвотой.

Одна из самых частых причин неэффективности противорвотной терапии состоит в том, что эметогенность назначенного противоопухолевого лечения оказывается выше, чем ожидал врач. А если он оценил эметогенность химиотерапии неправильно, значит, применил более слабые схемы антиэметоген-

ного лечения, чем требовалось. Например, назначил один препарат вместо их комбинации. Ошибки также нередко связаны с тем, что врач не учитывает существование разных паттернов (острая и отсроченная фазы) развития рвоты при использовании различных противоопухолевых препаратов, что, соответственно, требует применения разных антиэметиков и их комбинаций в разные сроки лечения. Однако не всегда проблема связана с врачами, так как даже при правильно подобранной противорвотной профилактике до 40 % пациентов допускают ошибки при приеме противорвотных средств дома.

### КЛАССЫ АНТИЭМЕТИКОВ

1. Антагонисты 5-HT<sub>3</sub> серотониновых рецепторов (палонсетрон, ондансетрон и др.), блокирующие как активацию вагусных афферентов желудка и тонкого кишечника, так и непосредственную стимуляцию центральной хеморецепторной зоны рвотного центра.
2. Глюкокортикостероид (ГКС) дексаметазон, механизм противорвотного действия которого еще малопонятен.
3. Антагонисты NK1-рецепторов (нетупитант и др.), тормозящие активацию рвотного центра, опосредованную нейрокинином через соответствующие рецепторы.
4. Антагонисты D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов (например, метоклопрамид).

### О ЧЕМ ГОВОРЯТ РЕКОМЕНДАЦИИ

В международных и российских рекомендациях эметогенность химиотерапии подразделяется на высокую, умеренную и низкую. Если онколог назначает высокоэметогенную химиотерапию, для профилактики тошноты и рвоты в острой фазе этих расстройств используют трехкомпонентную схему: блокаторы 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов + ГКС + антагонисты NK1-рецепторов.

С той же целью при назначении умеренно эметогенной химиотерапии применяется двухкомпонентная схема (без блокаторов NK1-рецепторов). А при низкоэметогенной ХТ используется только блокатор 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов или дексаметазон.

### ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ

Об особенностях действия ключевых антиэметиков профессор Л.М. Когония рассказала на примере антисеротонинового препарата палонсетрона (Оницит<sup>®</sup>, производитель «Берлин-Хеми/Менарини»). Как и другие препараты данного класса, палонсетрон блокирует центральный и периферический сигнальные пути, приводящие к развитию тошноты и рвоты. Блолируемые механизмы активации триггерной зоны рвотного центра используют в качестве нейромедиаторов серотонин, дофамин, нейрокинин и некоторые другие соединения.

Однако химическая структура палонсетрона имеет ряд отличий от строения молекул

других медикаментов данной группы, благодаря чему он обладает существенными особенностями фармакологического профиля.

Так, например, при взаимодействии с 5-HT<sub>3</sub>-рецептором палонсетрон вызывает аллостерическое изменение его конформации. В результате появляется еще один сайт связывания и происходит присоединение второй молекулы палонсетрона к рецептору (положительная кооперативность). Кроме того, препарат вызывает интернализацию 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов. Это приводит к длительному ингибированию их функции. И, наконец, палонсетрон ингибирует перекрестное взаимодействие между 5-HT<sub>3</sub>- и NK1-рецепторами, благодаря чему возникает потенцирование действия антагонистов NK1-рецепторов, если такие препараты применяются в комбинации с серотонинолитиками.

Профессор Л.М. Когония назвала фармакокинетические преимущества палонсетрона (благодаря вышеописанным особенностям фармакологического профиля) по сравнению с другим серотонинолитиком — ондансетроном. Период полувыведения, во многом определяющий срок действия препарата, у палонсетрона в 8 раз выше, чем у ондансетрона (более 40 часов против 5–6). Значительно выше и сродство к 5-HT<sub>3</sub>-рецептору с длительным ингибированием его функции. Наконец, палонсетрон (в отличие от ондансетрона) выражено ингибирует сигналы, опосредованные нейрокинином и связанные с патогенезом отсроченной рвоты. Благодаря этому клиническая эффективность палонсетрона в отношении отсроченной рвоты превосходит эффективность всех остальных антиэметиков из группы ингибиторов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, в частности антиэметиков-серотонинолитиков ондансетрона и гранисетрона, что подтверждают и данные клинических исследований (КР).

R. Gralla и соавт. сравнивали противорвотное действие палонсетрона и ондансетрона при умеренно эметогенной химиотерапии в рандомизированном многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании III фазы при участии 570 пациенток (2003). Эффективность лечения оценивалась по количеству больных, достигших полного ответа на умеренно эметогенную химиотерапию в острой фазе тошноты и рвоты. Участницы исследования получали противоопухолевую терапию на основе комбинации циклофосфана и/или доксорубина по поводу рака молочной железы.

Авторы исследования доказали, что палонсетрон (0,25 мг, внутривенно) превосходит ондансетрон (32 мг, внутривенно) по всем точкам эффективности в острой и отсроченной фазах и на всем интервале наблюдения 120 часов, а также обеспечивает более длительный противорвотный эффект у большей части пациентов. «Очень важно и то, — подчеркнула Лали Михайловна, — что профиль безопасности палонсетрона оказался луч-

ше, чем у ондансетрона. Достаточно сказать, что в группе палонсетрона головокружения отмечались в 6 раз реже, чем у больных, принимавших ондансетрон».

В другой работе (M. Aarø с соавт., 2006) эффекты двух вышеуказанных препаратов в тех же дозах сравнивались в условиях высокоэметогенной химиотерапии. Палонсетрон по сравнению с ондансетроном действовал не слабее в острой фазе, а в отсроченной превосходил эффективность ондансетрона и оказывал более длительный противорвотный эффект у большинства пациентов.

Поскольку у ряда препаратов из группы серотонинолитиков были выявлены опасные кардиологические нежелательные эффекты (НЯ), в 2012 году G. Gonullu с коллегами провели исследование при участии 50 пациентов, получавших химиотерапию по поводу солидных опухолей. У этих больных на ЭКГ мониторировались аритмии, появление пролонгированных интервалов QTc и другие потенциальные нарушения. В этой группе пациентов палонсетрон не вызывал каких-либо серьезных нарушений ритма или симптоматических изменений на ЭКГ.

Еще одно многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы, выполненное L. Celio и соавт. при участии 332 пациентов, продемонстрировало, что у больных на умеренно эметогенной химиотерапии, получавших палонсетрон, однодневное применение дексаметазона оказалось не менее эффективным, чем трехдневное. Следовательно, палонсетрон способен потенцировать действие дексаметазона, что очень важно с учетом высокой частоты использования обоих препаратов в комплексном лечении тошноты и рвоты. Все это объясняет, почему в последних международных и российских КР палонсетрон рассматривается как предпочтительный серотонинолитик в борьбе с тошнотой и рвотой.

### РАЦИОНАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ

Перспективной комбинацией для борьбы с тошнотой и рвотой считается сочетание антагониста серотониновых рецепторов с блокатором нейрокининовых, в том числе палонсетрона и нетупитанта. Такая комбинация фармакологически рациональна, поскольку, как и палонсетрон среди серотонинолитиков, нетупитант также имеет ряд преимуществ по сравнению с другим препаратом той же группы — апрепитантом.

Нетупитант — мощный и высокоселективный антагонист NK1-рецепторов — конкурентно связывается с ними, блокируя их активность. Подтверждена мощная связывающая способность, а также высокая и длительная (до 96 часов) блокада соответствующих рецепторов после однократного перорального применения препарата. Если период полувыведения нетупитанта составляет 96 часов, а блокировка рецепторов

полосатого тела головного мозга, достигнутая через 120 часов, — 75 %, то у апрепитанта эти показатели намного ниже — 9–13 часов и 55 % соответственно.

Но насколько комбинация палоносетрона и нетупитанта (НЕПА) рациональна клинически? На этот вопрос ответило многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование II фазы с двумя плацебо в параллельных группах (P.J. Hesketh и соавт., 2014). Оно проводилось в 44 исследовательских центрах России и Украины при участии 694 взрослых пациентов с солидными опухолями на высокоэметогенной химиотерапии. Авторы исследования ставили своей задачей подобрать оптимальную дозу нетупитанта (100, 200 или 300 мг) для комбинации с палоносетроном (0,5 мг), а также сравнить эффективность и безопасность комбинации НЕПА с монотерапией палоносетроном и с комбинацией альтернативных препаратов (апрепитант + ондансетрон).

Комбинация НЕПА продемонстрировала статистически значимо более высокую эффективность по сравнению с монотерапией палоносетроном во время острой и отсроченной фазы тошноты и рвоты, позволив достичь полного ответа у большей части пациентов. Причем оптимальной оказалась доза нетупитанта 300 мг. Благодаря нетупитанту эффективность комбинации была выше в отсроченной фазе по всем конечным точкам. Выяснилось, что комбинация НЕПА переносится не хуже, чем монотерапия палоносетроном. Наилучший профиль эффективности проявляется при сочетании 300 мг нетупитанта с 0,5 мг палоносетрона.

Комбинация НЕПА удобнее и проще (однократное введение, пероральный прием), чем

терапия апрепитантом + ондансетроном, при не худшей эффективности и безопасности.

Исследователи пришли к выводу, что нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг (Акинзео®) — фармакологически и клинически рациональная, высокоэффективная и простая для применения фиксированная комбинация, которая позволяет достичь полного ответа у большей части пациентов и переносится не хуже, чем монотерапия палоносетроном.

#### РОСКОШЬ ИЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?

«Акинзео® в лечении злокачественных опухолей: роскошь или неотъемлемый компонент режимов терапии?» — так назвала свое выступление член-корреспондент РАН Л.Г. Жукова, сообщившая, что до середины 1990-х тошнота и рвота оставались проблемой № 1 для онкологических больных. После цисплатин-содержащей химиотерапии пациент переносил в среднем 12 эпизодов рвоты на протяжении нескольких дней. До 10 % больных с потенциально излечимыми опухолями буквально совершали самоубийство, отказываясь от продолжения химиотерапии. Они считали, что лучше умереть, чем испытывать тошноту и рвоту, которыми сопровождалось лечение.

«Почему же так происходило? — спросила Людмила Григорьевна. — На единственном доступном в те годы антиэметике метоклопрамиде полный контроль над тошнотой и рвотой достигался лишь у 25 % больных. После появления серотонинolitikов эта цифра повысилась до 40 %, а при внедрении в практику двойной (блокатор 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов + дексаметазон) и тройной (блокатор 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов + антагонист NK<sub>1</sub>-

рецепторов + дексаметазон) комбинации тошноту и рвоту удавалось взять под контроль у 60 и 80 % больных соответственно. В итоге в 1993 г. эти симптомы в ряду наиболее важных НЯ химиотерапии опустились с первого места на пятое, а в 2000 г. — уже на одиннадцатое».

Докладчик выразила желание добавить некоторые детали к сказанному профессором Л.М. Когония о сравнительном исследовании III фазы НЕПА и палоносетрона. В работе была выявлена более высокая эффективность НЕПА также и по всем вторичным конечным точкам эффективности, а именно по отсутствию рвоты и выраженной тошноты. К тому же пациент стал полностью защищен как в острой, так и в отсроченной фазе.

«Рвота — это периодический процесс рефлекторного извержения содержимого желудка, — напомнила слушателям Людмила Григорьевна. — Поэтому не она, а тошнота как постоянное состояние причиняет главные мучения нашему больному. Вот почему я считаю таким важным результатом исследования P.J. Hesketh и соавторов (2014) тот факт, что комбинация НЕПА оказалась заметно более эффективной по сравнению с палоносетроном в отношении выраженной тошноты. Частота НЯ, связанных с терапией НЕПА, была низкой. Большинство из них были легкой степени тяжести. Ни у одного пациента не пришлось отменять НЕПА».

Сегодня уже доступна фиксированная комбинация палоносетрон 0,5 мг + нетупитант 300 мг в капсулах — препарат Акинзео® («Берлин-Хеми/Менарини»). К его основным преимуществам относятся:


- Высокая эффективность при умеренно и высокоэметогенной химиотерапии в профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты.
- Благоприятный профиль безопасности.
- Удобство применения (прием 1 раз в день).
- Длительность эффекта (более 24 часов).

Важно, что Акинзео® — это комбинация, действующая одновременно на два сигнальных пути, связанных с развитием тошноты и рвоты. Поэтому оптимальным вариантом профилактики этих НЯ может стать лишь однократное применение Акинзео® в сочетании с дексаметазоном (благодаря которому мы подключаем третий механизм действия). Кстати, если дексаметазон используется в комплексе с Акинзео®, дозу этого ГКС можно снизить или даже отказаться от него во 2–4-й дни лечения.

«Акинзео® зарегистрирован в России, — продолжила Людмила Григорьевна. — Так что это лекарство уже не роскошь в противорвотной терапии». Далее докладчик спросила у аудитории: «Кто из вас работает в ЛПУ, уже закупуя Акинзео®? Вижу, что поднялась всего одна рука, увы. Значит, неотъемлемым компонентом лечения тошноты и рвоты это средство пока еще не стало. Но я убеждена, что в онкологии его ждет большое будущее и что Акинзео® завоеует доверие наших онкологов и пациентов».

В конце выступления Людмила Григорьевна поблагодарила слушателей за внимание и пожелала коллегам и их пациентам общения, не омраченного побочными эффектами проводимого лечения.


Александр Рылов, к.м.н.



## Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

**ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ**  
**ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ**  
**ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,**  
**ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,**  
**ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**  
**В ОДНОЙ КАПСУЛЕ<sup>1,2,\*</sup>**



- Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK<sub>1</sub> рецепторов<sup>1,3,4,6</sup>
- Полный ответ\*\* на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%\*\*\* пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином<sup>5</sup>


**Показания к применению препарата Акинзео®**  
 – профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатины;  
 – профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии.

**Способ применения и дозы**  
 Для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии<sup>1</sup>.


**\*\*Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)<sup>1</sup>**  
**\*\*\*Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%<sup>5</sup>**

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1<sup>1</sup>.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.



**Список литературы:**  
 1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.  
 2. Aapro M. et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084  
 3. Aapro M. et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33  
 4. Price K.L. et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.  
 5. Hesketh P.J. et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.  
 6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference



Распространяется по лицензии Хелсинг Хельсика СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту, RU-AKY407-2023-01-print. Дата одобрения: 17.11.2023. РЕКЛАМА  
 ООО «Берлин-Хеми/Менарини» 123317, Москва, Преображенская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



# Таргетный фарватер терапии рака желудка

15 ноября 2023 года в рамках XXVII Российского онкологического конгресса при поддержке компании «Свикс Хэлскеа» состоялся сателлитный симпозиум, посвященный актуальным вопросам лечения рака желудка (РЖ). Глобальная тема выбора правильного фарватера терапии была образно переосмыслена спикерами в морских названиях докладов, раскрывших детали навигации к цели совместного путешествия врача и пациента — максимальному продлению жизни и повышению ее качества.

## Михаил Юрьевич ФЕДЯНИН

Д.м.н., профессор, руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ „Коммунарка“» ДЗМ, старший научный сотрудник ООПЛТ № 2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трелезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, зав. кафедрой онкологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва



## Рафаэль Фаридович ЕНИКЕЕВ

К.м.н., зав. отделением общей онкологии и химиотерапии Медицинского института имени Березина Сергея, Санкт-Петербург



## Наталья Сергеевна БЕСОВА

К.м.н., ведущий научный сотрудник и онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



### ОРИЕНТИР НА МАЯК

Открыл симпозиум профессор М.Ю. Федянин докладом «Ориентир на маяк: оптимальная последовательность терапии метастатического РЖ (мРЖ)». «За прошедший год, — сообщил Михаил Юрьевич, — изменились стандарты первой линии терапии мРЖ, возникли новые опции иммунотерапевтического воздействия, а также новые опции комбинации иммунотерапии с трастузумабом, что повлияло и на место рамуцирумаба в последовательном лечении наших больных. Напомню, что изначально рамуцирумаб был изучен у пациентов с прогрессией РЖ после химиотерапии на основе препаратов платины».

Далее спикер привел данные метаанализа 23 статей, отобранных по соответствующим критериям из 9865 релевантных публикаций в PubMed, Embase и на других платформах, для сравнения влияния триплетной и дуплетной химиотерапии на выживаемость пациентов с запущенными стадиями РЖ. Вопрос заключался в том, имеет ли смысл интенсифицировать привычные режимы химиотерапии у таких больных.

Метаанализ показал, что комбинации эффективны в отношении общей выживаемости (ОВ) при включении в режим фторпиримидинов (ОР 0,8; 95 % ДИ: 0,66–0,92,  $p = 0,02$ ) и препаратов платины (ОР 0,79; 95 % ДИ: 0,68–0,9;  $p = 0,0006$ ), но не антрациклинов (ОР 0,7; 95 % ДИ: 0,42–1,15;  $p = 0,16$ ), таксанов (ОР 0,91; 95 % ДИ: 0,82–1,24;  $p = 0,94$ ) и митомицина (ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,47–1,39;  $p = 0,44$ ). Добавление таксанов не повышало и выживаемость без прогрессирования (ВБП) (ОР 0,76; 95 % ДИ: 0,52–1,11;  $p = 0,16$ ). Удалось лишь увеличить шанс достижения объективного эффекта (ОР 1,22; 95 % ДИ: 1,1–1,36;  $p = 0,0002$ ).

Таким образом, использование тройных комбинаций увеличивает лишь непосредственный

эффект, то есть частоту объективных ответов (ЧОО), но не приводит к удлинению продолжительности жизни пациента. «И мы, онкологи, в этой парадигме и существовали, — продолжил профессор М.Ю. Федянин, — назначая режимы химиотерапии FLOT или FOLFIRINOX больным с высокой степенью диссеминации, особенно молодым, которые были способны перенести данные режимы терапии, а у большинства пациентов ограничивались назначением оксалиплатина и фторпиримидинов».

Новый этап наступил в 2023 году, когда стали известны данные двух рандомизированных исследований III фазы, в которых напрямую сравнивали стандарт лечения с более интенсивным режимом FOLFIRINOX. Первое исследование проводилось в нашей стране. Авторы сопоставляли режимы FOLFIRINOX ( $n = 163$ ) и mFOLFOX6 ( $n = 163$ ) у больных с диссеминированной или местнораспространенной неоперабельной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода (ПЖП). При первом промежуточном анализе было показано улучшение ЧОО при отсутствии увеличения ВБП.

«Мы не очень расстроились по поводу отсутствия влияния на ВБП, — сказал Михаил Юрьевич. — Ведь это промежуточные данные, и они еще будут обновляться. Возможно, в конечном итоге FOLFIRINOX действительно окажется не лучше дуплета. Тут очень кстати пришлось результаты второго из упомянутых мной исследований III фазы, представленного на конгрессе ESMO — 2023. В нем в первой линии химиотерапии мРЖ сравнивали трехкомпонентный режим FLOT (ранее показавший высокую эффективность в периоперационном лечении рака желудка) с режимом FOLFOX. Причем авторы данной работы изначально снизили дозу фторпиримидинов. В периоперационном лечении инфузия фторурацила назначается из расчета 2600 мг/м<sup>2</sup>, а исследователи уменьшили дозу до 2400 мг/м<sup>2</sup>, что определило возможность лучшей переносимости режима FLOT. По сравнению с режимом FOLFOX в первой линии у всех пациентов (при их отборе в исследование следили, чтобы у больного не было экспрессии *HER2* и добавление трастузумаба не скомпрометировало результаты работы) независимо от PDL-статуса по ключевой конечной точке ОВ FLOT «побил» FOLFOX и сегодня может с полным правом считаться стандартом первой линии терапии».

Однако при отборе пациентов для назначения данного режима химиотерапии важно знать, смогут ли они перенести терапевтическую интенсификацию, учитывая, что многие больные мРЖ имеют низкую массу тела, плохо питаются, ослаблены. Оказалось, что выигрыш от режима FLOT по сравнению с FOLFOX возможен только у больных в очень хорошем общем состоянии (EGOG 0). Но уже при EGOG 1 отношение рисков (ОР) составило 0,98, то есть режим FLOT ничего не дает таким пациентам в отношении ОВ по сравнению с FOLFOX.

При изучении зависимости результатов интенсификации лечения от гистотипа опухоли выяснилось, что наибольшую пользу таксан-содержащий режим FLOT приносит больным с более агрессивным диффузным подтипом. Поскольку таксаны лучше проникают в брюшину, при ее изолированном поражении метастазами при РЖ предпочтение следует отдавать применению таксан-содержащей терапии. Итак, хороший функциональный статус, поражение брюшины и молодой возраст — вот портрет пациента, которому в первой линии лечения следует назначать FLOT, подытожил эксперт.

А что же тогда использовать при прогрессировании заболевания на фоне терапии первой линии? По данным различных регистров, лишь половина больных РЖ при прогрессии переходит на вторую линию терапии. Факторы, определяющие ее эффективность, — это функциональный статус, уровень гемоглобина и длительность первой линии лечения. «При EGOG 2, анемии и продолжительности первой линии лечения менее 3 месяцев медиана ОВ составляет лишь 2 месяца», — сообщил докладчик, сославшись на данные собственных исследований, а затем напомнил последовательность назначения препаратов второй линии. После препаратов платины и фторпиримидинов выбор идет между таксанами и иринотеканом, но что бы врач ни назначил пациенту, даже при отсутствии вышеперечисленных неблагоприятных факторов медиана ОВ составляет около 8 месяцев и не различается в зависимости от режима химиотерапии.

### РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

«Ситуацию во второй линии лечения изменил рамуцирумаб, — констатировал Михаил Юрьевич. — Изначально при появлении в монотерапии препарат оказывал не столь выраженный эффект на ВБП у большинства пациентов. Но при этом был выявлен пул больных (6–7 %), которые живут долго при назначении рамуцирумаба. К сожалению, нам пока еще не удалось описать их профиль по характеристикам опухоли или другим факторам. Однако мы увидели, что даже в монотерапии препарат хорошо переносится. И хотя он не приводил к повышению ЧОО, но зато замедлял ухудшение функционального статуса пациента по шкале EGOG. В комбинации же с еженедельными таксанами эффект рамуцирумаба в отношении ОВ и ВБП оказался намного более высоким, чем в монотерапии, что и закрепилось в соответствующих стандартах: в первой линии химиотерапии назначается FOLFOX, а во второй теперь прибегают к комбинации таксанов с рамуцирумабом».

Большую проблему для пациентов с РЖ представляет развитие периферической нейропатии в качестве нежелательного явления (НЯ) при назначении паклитаксела или других таксанов, а отмена этих препаратов ведет к сокращению ОВ. «В этой ситуации буквально спасает возможность комбинации

рамуцирумаба с иринотеканом, изученная в нескольких научных работах, в том числе в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы RAMIRIS», — подчеркнул докладчик.

Паклитаксел в комбинации с рамуцирумабом уже является стандартом лечения аденокарциномы ПЖП (АПЖП). Поскольку число пациентов, предварительно получавших таксаны в периоперационном периоде или в первой линии терапии, увеличивается, неизвестно, принесет ли пользу этим больным повторное применение таксана при назначении комбинации паклитаксела и рамуцирумаба. Кроме того, частота нейротоксичности препаратов первой линии FOLFOX или FLOT колеблется в пределах 30–70 %, что делает таксан-содержащую терапию во второй линии менее подходящей для значительной части пациентов. Авторы исследования RAMIRIS предположили, что в данной группе больных с местнораспространенной прогрессирующей АПЖП будет эффективен режим химиотерапии второй линии без таксанов, такой как FOLFIRI + рамуцирумаб (FOLFIRI-Ram).

«Изначально авторы надеялись, что FOLFIRI-Ram проявит себя лучше, чем паклитаксел с рамуцирумабом, — продолжил профессор М.Ю. Федянин. — Оказалось, что это абсолютно эквивалентные схемы. Тогда исследователи выделили больных, которые получали таксаны в первой линии, и снова сравнили эти два режима. Выяснилось, что комбинация иринотекана с рамуцирумабом приводит к улучшению ВБП, однако в контексте ОВ эффект одинаковый. Тем не менее такая опция закрепилась: после применения в первой линии режима FOLFOX, спровоцировавшего развитие нейропатии, или FLOT во второй линии мы имеем все основания назначить больному FOLFIRI с рамуцирумабом. Если есть сомнения в переносимости пациентом фторпиримидинов или же он устал от помпы, можно спокойно комбинировать иринотекан с рамуцирумабом, исходя из результатов недавнего исследования (правда, не рандомизированного), продемонстрировавшего медиану ВБП и ОВ, аналогичную таковой в регистрационном исследовании рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом (4 и 8 месяцев соответственно)».

Интересный подход изучался в исследовании REBRANDING, в котором при прогрессировании РЖ на комбинации рамуцирумаба с таксанами авторы заменяли последние иринотеканом и сравнивали полученные результаты с монотерапией этим же препаратом. К сожалению, идея не оправдала себя. «При прогрессии РЖ не нужно оставлять в комбинированной терапии рамуцирумаб — необходимо полностью менять лечение», — резюмировал докладчик.

### ПАЦИЕНТ НА ИММУНОТЕРАПИИ

Примерно 30 % пациентов с мРЖ должны получать уже в первой линии лечения ниволумаб

или пембролизумаб (CPS по результатам скрининга на экспрессию PD-L1 выше 5 и 10 соответственно). Спикер напомнил, что в комбинированную терапию таких больных следует включать оксалиплатин и фторпириимидин, но не цисплатин, так как подобная комбинация оказалась неэффективной.

Но принесет ли пользу рамуцирумаб пациентам, ранее получавшим иммунотерапию? Ретроспективный анализ историй болезни порядка 90 больных, получавших рамуцирумаб, не обнаружил никакой разницы в показателях ОВ в зависимости от того, входила в схему лечения иммунотерапия или нет. «Иммунотерапевтические препараты не компрометируют эффект рамуцирумаба, потому что у них абсолютно разный механизм действия, — подчеркнул спикер. — Например, если больной получал в первой линии терапии FOLFOX с ниволумабом, во второй линии не возбраняется перейти к терапии рамуцирумабом».

Однако в ряде случаев экспрессия PDL обнаруживается у пациентов в процессе прохождения ими химиотерапии первой линии, и перед онкологом возникает выбор: назначить больному иммунотерапию во второй и третьей линиях противоопухолевого лечения или после прогрессирования на первой линии лечения предпочесть рамуцирумаб? Исследования показывают, что ниволумаб (по сравнению с плацебо) проявляет максимальную эффективность при медленно протекающих торпидных опухолях на четвертой-пятой линиях лечения. Поэтому данный препарат не составляет конкуренции рамуцирумабу во второй-третьей линиях терапии.

А вот эпоху использования в монотерапии пембролизумаба при мРЖ в поздних линиях, по мнению докладчика, можно закрыть, учитывая негативный опыт применения данного препарата в сравнении с таксанами. Недаром же Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) два года назад отозвало регистрацию пембролизумаба по показанию РЖ во второй и последующих линиях терапии. Не стоит забывать и о том, что именно при РЖ в 20 % случаев возможен вариант гиперпрогрессирования на иммунотерапии, поэтому к ней нужно подходить с большой осторожностью при данной локализации опухоли.

А можно ли комбинировать иммунотерапию с назначением рамуцирумаба? В 2018–2020 годах были проведены вторые фазы исследования двойных комбинаций данного препарата с пембролизумабом, ниволумабом и дурвалумабом во второй и третьей линиях терапии РЖ. Авторы получили достаточно хорошую ЧОО (до 40–50 %), однако медиана ВБП при этом не улучшалась, составляя 4–5 месяцев, которые дает и комбинация паклитаксела с рамуцирумабом. В комбинации химио-, иммунотерапии и рамуцирумаба медиана ВБП составляет 5 месяцев, что тоже не так много. Возможно, эта комбинация станет использоваться в первой линии лечения, но вряд ли она будет рекомендована к применению во второй и третьей линиях.

Кроме того, существует HER2-позитивный вариант РЖ, в первой линии терапии которого используется трастузумаб. Препарат не очень хорошо работает при аденокарциномах пище-

вода, но демонстрирует эффективность при аденокарциноме желудка. Данная опухоль иммунотолерантна, поэтому исследователи, представившие результаты своей работы на конгрессе ESMO — 2023, сами не ожидали, что иммунотерапия при аденокарциноме желудка сработает. Тем не менее, применив в первой линии лечения комбинацию трастузумаба с пембролизумабом и режимом FOLFOX, авторы получили значимое улучшение непосредственной эффективности терапии и увеличение ОВ. Однако данную схему при HER2-позитивном РЖ можно рассматривать лишь в том случае, если экспрессия PDL >1 и, конечно же, если этот вариант терапии успеют внести в отечественные клинические рекомендации, отметил докладчик.

Еще один важный вопрос: следует ли продолжать терапию трастузумабом во второй линии терапии РЖ при прогрессии на этом препарате в первой линии? Первые исследования показали неэффективность продолжения такого лечения, возможно, потому что на его фоне у 70 % пациентов терялась экспрессия HER2 в опухоли, а значит, и точка приложения действия трастузумаба. Однако в исследовании комбинации трастузумаба, рамуцирумаба и паклитаксела данный подход показал высокую непосредственную эффективность с достижением почти стопроцентного контроля болезни во второй линии лечения и медианой ВБП около 6–7 месяцев (даже несмотря на то, что экспрессия HER2 в опухоли исчезала, поскольку пациенты получали трастузумаб в первой линии).

«Если пациент в первой линии получил FOLFOX с трастузумабом, а дальше у него

произошла прогрессия опухоли без признаков нейропатии, можно назначить ему комбинацию паклитаксела с рамуцирумабом и продолжить терапию трастузумабом. В этой ситуации рамуцирумаб, возможно, несколько меняет биологию опухоли, благодаря чему она сохраняет чувствительность к анти-HER2-воздействию», — предположил Михаил Юрьевич.

Ретроспективный анализ позволил также ответить на вопрос, какую терапию предпочесть во второй линии лечения пациентов с HER2-позитивной аденокарциномой желудка: трастузумаб дерукстекан или рамуцирумаб + паклитаксел? Выяснилось, что во второй линии лучше использовать трастузумаб дерукстекан, а рамуцирумаб следует применять на третьей и четвертой линиях терапии. В другой работе изучали преимущества тройной таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы тукатинибом, трастузумабом и рамуцирумабом с добавлением паклитаксела во второй линии терапии у пациентов с HER2-положительным раком ПЖП. При этом ЧОО составила 70 %, что свидетельствует об эффективности такой комбинации.

Подводя итог своего выступления, профессор М.Ю. Федянин сформулировал 5 выводов:

1. Стандартным режимом химиотерапии первой линии при РЖ является комбинация фторпиридинов и оксалиплатина.
2. При PS EGOG 0 или необходимости быстрого уменьшения объема опухолевой нагрузки можно рассмотреть применение тройных комбинаций.

Продолжение на с. 8 ▶



**ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА ИЛИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА ПОЗДНИХ СТАДИЙ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЦИРАМЗА® В КОМБИНАЦИИ С ПАКЛИТАКСЕЛОМ СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМО УВЕЛИЧИВАЕТ ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ<sup>2</sup>**

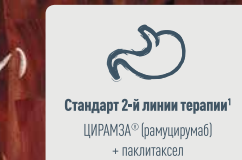


| ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ ПОД РИСКОМ | 0   | 2   | 4   | 6   | 8   | 10  | 12  | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| ЦИРАМЗА® 330 + паклитаксел | 330 | 308 | 267 | 228 | 185 | 148 | 116 | 78 | 60 | 41 | 24 | 13 | 6  | 1  | 0  |
| Плацебо + паклитаксел      | 335 | 294 | 241 | 180 | 143 | 109 | 81  | 64 | 47 | 30 | 22 | 13 | 5  | 2  | 0  |

ОВ=общая выживаемость.  
ОР 0,807 (95% ДИ: 0,678-0,962)  
p=0,017



ООО «Свикс Хэлскеа», 104065, Москва, Земляной вал, 9, info.russia@swixxbiopharma.com



1. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 382–400 2. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al; for the RAINBOW Study Group. Ramucicirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(11):1224-1235

Только для специалистов здравоохранения  
Чтобы ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Цирамза **отсканируйте QR код** и перейдите по ссылке:



Данный материал разработан компанией Swixx. Компания Eti Lilly and Co. не несет никакой ответственности в отношении содержания и использования любых таких материалов

Реклама

PM-RU-2023-12-6866, декабрь 2023.



# Таргетный фарватер терапии рака желудка

◀ Продолжение, начало на с. 6

3. Возможно добавление к комбинации оксалиплатина и фторпиримидинов анти-PD1-антител при гиперэкспрессии PDL (CPS >10) или MSI.
4. При гиперэкспрессии HER2 возможно добавление к терапии трастузумаба.
5. Стандартным вариантом второй линии терапии является назначение комбинации с включением рамуцирумаба — оптимально в сочетании с паклитакселом или FOLFIRI.

## ИДЕМ ПО ПРИБОРАМ

«Идем по приборам: опыт применения рамуцирумаба» — так назвал свое выступление к.м.н. Рафаэль Фаридович Еникеев, представивший вниманию слушателей клинический случай из собственной практики.

Пациент П., 31 год, в сентябре прошлого года обратился в лечебно-диагностический центр Медицинского института имени Березина Сергея (ЛДЦ МИБС) с жалобами на дискомфорт и боли в области эпигастрия, потерю веса в последние 2 месяца, то есть с июля 2022 года.

Компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП) от 09.2022 выявила множественные очаговые образования в правой и левой долях печени (маркерные очаги: S3 — размеры до 26 x 23 мм, S8 — до 23 x 22 мм, S6 — до 24 x 23 мм), а также КТ-признаки циркулярного неравномерного утолщения стенки кардиального отдела желудка до 15 мм с регионарной лимфаденопатией (парагастральной лимфоузлы размером до 19 x 12 мм). На КТ органов грудной клетки и малого таза (ОГК и ОМТ) признаков вторичного поражения не обнаруживалось.

При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) от 09.2022 г. в субкардиальном отделе на 2 см ниже кардиального жома визуализирован циркулярный инфильтративный процесс. По задней стенке тела желудка от кардии до его верхней трети определялись инфильтративно-язвенные изменения. По результатам гистологического исследования (ГИ) обнаружена высокодифференцированная аденокарцинома. При пересмотре гистологического материала в клинике ЛДЦ МИБС от 09.2022 г. верифицирована аденокарцинома low grade. По данным лабораторных исследований dMMR/MSI-H (pMMR); исследование на HER2 — неопределенная реакция. Метод SISH — амплификации гена HER2 нет. Исследование на экспрессию PD-L1: CPS = 6.

С октября по ноябрь 2022 г. пациенту с учетом его иммунного статуса проведено 2 цикла первой линии химиоиммунной терапии (ХИТ) по схеме XELOX + ниволумаб. При контрольном обследовании в ноябре 2022 года на КТ ОГК и ОБП обнаружено частичное уменьшение опухоли по таргетным очагам на 38% (по системе RECIST 1.1). Далее с ноября по декабрь было проведено еще 2 цикла ХИТ, что привело к уменьшению размеров и количества очаговых образований в печени, нормализации размера лимфоузла по малой кривизне желудка, регрессии инфильтрации его стенок и сокращению размера опухоли на 15,5%.

В январе и феврале 2023 года были проведены 5 и 6-й циклы по прежней схеме. При контрольном обследовании в феврале объемом опухоли сократился на 24%, зарубцевались язвенные образования. С февраля по март последовали 7 и 8-й циклы ХИТ, по-

сле чего пациент стал получать поддерживающую иммунотерапию ниволумабом.

При контрольном обследовании в марте по данным МРТ в правой доле печени определялось единичное очаговое образование. По данным ФГДС в субкардии под слоем фибрина обнаружился язвенный дефект размером 0,2 x 1,0 см. Произошло частичное уменьшение опухоли по таргетным очагам на 21%. Все это свидетельствовало о стабилизации процесса, поэтому с октября по май больному была продолжена поддерживающая иммунотерапия (9–12 введений ниволумаба). Однако в связи с появлением язвы пациента решено было наблюдать не раз в 3 месяца, а раз в 8 недель. При этом динамика в первой линии терапии оценивалась как положительная, больной хорошо переносил назначенное лечение.

Однако при контрольном обследовании в мае при проведении ФГДС обнаружилось увеличение размеров язвенного дефекта в области субкардии до 1,0 x 2,0 см. МРТ ОБП визуализировала картину множественного очагового поражения печени вторичного характера и вторичную регионарную лимфаденопатию. Размеры опухоли по сравнению с предыдущим обследованием в марте не уменьшились. Таким образом, было выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения язвенного дефекта в области субкардии (гистологически верифицированная низкодифференцированная аденокарцинома), а также появления новых и увеличения ранее обнаруженных метастатических очагов в печени (всего 20, максимальный размер — 1,5 см).

При FISH-исследовании в мае верифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома без признаков dMMR/MSI-H (pMMR); исследование на экспрессию PD-L1 выявило CPS=8 (на 2 выше, чем в сентябре). Ген HER2/neu в биоптате из метастаза в печени амплифицирован, чего не было обнаружено при первоначальном обследовании в материале из опухоли желудка. Докладчик объяснил это тем, что при ФГДС на биопсию берется ткань опухоли в 5 точках пищевода и/или желудка, поэтому клетки с амплифицированным геном HER2/neu не всегда попадают в биоптат, тогда как вероятность их обнаружения в материале из метастатического узла гораздо выше. «Амплификация HER2/neu дает нам дополнительную опцию в лечении на будущее», — заметил Рафаэль Фаридович.

В связи с прогрессированием заболевания было принято решение перевести пациента на 2-ю линию терапии по схеме паклитаксел + рамуцирумаб. При контрольном обследовании по окончании 2-го цикла в июле на МРТ ОБП было отмечено уменьшение размеров очагов на 32%, однако по результатам ФГДС еще сохранялась отрицательная динамика аденокарциномы желудка, поскольку основная опухоль хуже отвечала на лечение, чем метастазы в печени. Терапия 2-й линии была продолжена с июля по сентябрь текущего года проведением еще 3 циклов по схеме паклитаксел + рамуцирумаб (с редукцией дозы паклитаксела на 20% вследствие гематологической токсичности 3–4-й степени). Это привело к появлению положительной динамики в виде уменьшения размеров и сокращения площади язвенного дефекта аденокарциномы желудка по результатам ФГДС, выполненной в сентябре по окончании пятого цикла 2-й линии терапии.

«Но в бочке меда, которой можно считать сокращение объема основной опухоли, — сообщил Рафаэль Фаридович, — оказалась изрядная ложка дегтя, потому что очаги в печени снова стали расти (с 14 x 9 мм на МРТ от 4 июля до 16 x 10 мм — 2-я неделя сентября). В связи с такой разнонаправленной динамикой было решено провести контрольное обследование через полтора месяца, что и было выполнено в конце октября. Мы увидели стабилизацию процесса — очаги в печени сохранили примерно те же размеры (16 x 11 мм). Пациент продолжает лечение, следующее контрольное обследование запланировано на декабрь. По его результатам будем решать, оставлять прежнюю тактику терапии или воспользоваться дополнительной опцией воздействия на HER2-рецепторы».

## НА ВСЕХ ПАРУСАХ

С докладом «На всех парусах: результаты реальной клинической практики в терапии мРЖ» в завершении симпозиума выступила к.м.н. Наталия Сергеевна Бесова, отметившая, что настоящий симпозиум посвящен рамуцирумабу — хорошему препарату, с которым она и ее коллеги много и с удовольствием работают. «Итак, — продолжила спикер, — стандарт первой линии химиотерапии пациентов с диссеминированным РЖ включает в себя платино-фторпиримидиновые дуплеты (ПФД), а также комбинацию FOLFIRI, показавшую равную эффективность с ПФД. Все эти комбинации препаратов отличаются схожей эффективностью по ОВ (от 9,5 до 13 месяцев) и ВБП (от 5,3 до 6,8 месяца) и хорошо известны онкологам. А есть ли им альтернатива в первой линии лечения мРЖ?»

Спикер сослалась на данные японского исследования 2019 года, в котором Y. Yamada с коллегами показали, что триплет доцетаксел + цисплатин + S1 (DCS) по эффективности равен дуплету цисплатин + S1 (CS), а также привела результаты рандомизированного исследования III фазы GASTFOX, представленного на конгрессе ESMO — 2023 европейскими авторами. В этой работе сравнивали комбинацию FLOT с ПФД в первой линии лечения пациентов с HER2-негативной местнораспространенной нерезектабельной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода. Эффект триплета оказался значимо выше дуплетов в отношении ВБП и ОВ.

Вслед за уже рассказавшим об этом профессором М.Ю. Федяниным Наталия Сергеевна еще раз напомнила коллегам, что подобная комбинация может назначаться только пациентам в хорошем общем состоянии (EGOG 0–1), более молодого возраста и не обремененным сопутствующими заболеваниями.

Спикер упомянула о подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5. Согласно обновленным данным исследования CheckMate 649, добавление ниволумаба в первой линии лечения таких больных значимо увеличивает ВБП и ОВ. Именно такая комбинация для данной категории пациентов была одобрена FDA в апреле 2021 года, а затем то же самое произошло в Европе и России.

В арсенале онкологов появился еще один вариант первой линии лечения пациентов с дРЖ, включающий иммунотерапию. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы KEYNOTE-859 сравнили эффективность химиотерапии (FP или CAPOX) с таковой же при добавлении пембролизумаба, комбинация с которым при-

вела к значимому улучшению показателей ВБП и ОВ. «Однако из-за того, что впоследствии комбинация CAPOX в сочетании с пембролизумабом скомпрометировала себя в первой линии, она была заменена на более эффективную комбинацию пембролизумаб + XELOX и в таком виде вошла в отечественные клинические рекомендации (при PD-L1 CPS не менее 10 или MSI-H)», — отметила докладчик.

Наталия Сергеевна назвала еще одну комбинацию, которая, по ее выражению, «скоро нас достигнет» в первой линии лечения HER2-позитивного мРЖ: пембролизумаб + трастузумаб + химиотерапия. Ее использование привело к значимому улучшению ВБП, ОВ и объективного эффекта, который составил 72,5% при 31% клинически полных эффектов (данные промежуточного анализа рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы KEYNOTE-811).

«Однако, сколько бы ни длилась первая линия терапии, рано или поздно болезнь начинает прогрессировать, вынуждая нас переходить ко второй линии, — продолжила Н.С. Бесова. — Сегодня мы имеем здесь несколько опций, начиная с цитостатиков в монотерапии: иринотекан, доцетаксел, паклитаксел (в режиме еженедельного введения — 1, 8, 15-й день каждые 4 недели). И вот эту “копилку” препаратов около 10 лет назад пополнил рамуцирумаб. В 2014 году были опубликованы результаты исследования REGARD, показавшие, что по сравнению с оптимальной симптоматической терапией лечение рамуцирумабом во второй линии приводит к улучшению ОВ и ВБП. Кроме того, препарат увеличивал время до ухудшения общего состояния пациентов до 5 месяцев по сравнению с 2,5 месяца в группе плацебо, то есть фактически в 2 раза. Поскольку препарат является ингибитором неоангиогенеза, блокирующим рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), он обладает некоторыми вытекающими из этого побочными эффектами, присущими всем ингибиторам неоангиогенеза. В первую очередь это артериальная гипертензия (АГ). Несмотря на то что у рамуцирумаба есть НЯ, характерные для цитостатиков, нейтропения в целом встречается лишь у 4% пациентов, а глубокая нейтропения 3–4-й степени — только в 1% случаев. И менее чем у 1% больных она может быть фебрильной».

Следующим шагом было изучение эффективности комбинации рамуцирумаба с паклитакселом по сравнению с монотерапией паклитакселом во второй линии терапии мРЖ в плацебо-контролируемом исследовании RAINBOW. «И опять удача! — констатировала Наталия Сергеевна. — Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом превзошла по всем показателям монотерапию паклитакселом, значимо увеличив ОВ, ВБП и ЧОО. При этом контроль за заболеванием был зафиксирован у 80% получавших комбинацию рамуцирумаба с паклитакселом и только у 64% больных на монотерапии паклитакселом. Улучшились качество жизни пациентов, а также время до снижения статуса EGOG — на единицу (5,7 и 4,3 месяца соответственно) и на две единицы. Последнее составило 15,2 месяца на паклитакселе, в то время как получавшие комбинацию рамуцирумаба с паклитакселом на момент исследования еще не достигли столь значительного ухудшения состояния».

Окончание на с. 12 ▶



# «Если на клетке слона прочтешь надпись “буйвол”, не верь глазам своим!»

Продолжая цикл «Охотничьих записок онколога», я впервые (к стыду своему) задумался над смыслом вынесенной в заголовок фразы Козьмы Пруткова, которая всегда казалась мне абсолютно понятной. Я думал, что не верить нужно надписи — ведь в клетке слон. Но, выбрав для описания этого клинического случая данное высказывание, я понял, что смысл фразы гораздо глубже и ироничнее. Она действует в обе стороны: глаза видят и надпись, и животное в клетке, а вот чему конкретно из того, что они видят, не верить, крылатое выражение не сообщает. Это предстоит решать нам, обладателям этих самых глаз.



## Николай Владимирович ЖУКОВ

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член правления RUSSCO, Москва



## ОДИН ЗВОНОК

Итак, в сентябре прошлого года у меня звонил телефон. Это был один из сотрудников нашего центра (не медик). У его родственницы «случилась взрослая онкология». Увы, учитывая, что центр педиатрический, это мой крест как взрослого онколога в кругу педиатров и немедицинского персонала. У всех есть родственники, друзья, друзья друзей и просто знакомые, которые в силу гораздо более частой встречаемости опухолей у взрослых заболевают с завидной регулярностью... Но, если честно, я всегда рад помочь, ведь если мы не будем помогать друг другу, то это будет совсем уж плохой мир. Обращения поступают часто, и обычно бывает достаточно лишь направить человека к кому-то из коллег — взрослых онкологов, посоветовать клинику или чуть подредактировать терапию, но это был другой случай (хотя сначала таковым он не выглядел).

Речь шла о пациентке 67 лет, онкологический анамнез которой начался в 2016 году, когда ей была проведена тиреоидэктомия по поводу местнораспространенной опухоли щитовидной железы (ЩЖ). Согласно морфологическому и иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию, речь шла о медулярном раке ЩЖ. К сожалению, в марте 2022 года (спустя 6 лет) болезнь рецидивировала, и у пациентки были выявлены множественные метастатические очаги на плевре правого гемиторакса.

Больная находилась в процессе терапии вандетанибом, который ей не очень помогал — очаги на плевре имели тенденцию к росту, при этом на фоне приема отмечались потеря веса, выраженная артериальная гипертензия (АГ) и сильная астения. Смысл вопроса родственников заключался в следующем: что же еще можно сделать для лечения пациентки? И, собственно, ответ казался относительно очевидным: попытка перехода на альтернативный препарат (кабозантиниб), параллельное тестирование на мутацию *RET* и при положительном результате — поиск возможности достать селективные *RET*-ингибиторы в случае неэффективности/токсичности попытки терапии кабозантинибом.

Однако детальный анализ документации показал, что на клетке была неправильная надпись. Только на протяжении всего лечения, к сожалению, никто в ней не усомнился.

## ОБМАН ЗРЕНИЯ

Итак, присланные медицинские документы были многочисленны, но достаточно скудны по содержанию. Они свидетельствовали о том, что пациентка находилась одновременно под контролем государственной онкологической службы, частной клиники и эндокринолога, и, на первый взгляд, отражали вполне здоровый «онкологический» подход.

Как я сказал выше, у этой женщины в 2016 году было выявлено образование ЩЖ, по поводу которого ее прооперировали в частной клинике в объеме тиреоидэктомии и лимфодиссекции шейных лимфоузлов. Заключительный диагноз (после морфологического исследования с ИГХ) звучал так: медулярный рак ЩЖ T4N0M0. Судя по всему, местная распространенность болезни в пределах органа была столь велика, что патоморфологи даже не указали исходную локализацию процесса.

Операция осложнилась эпизодом гипопаратиреоза, купированным самостоятельно без потребности в хронической заместительной терапии. В послеоперационном периоде была проведена лучевая терапия. Пациентка оказалась крайне комплаентной, регулярно проходила все рекомендованные контрольные обследования и посещала эндокринолога для коррекции заместительной терапии.

Однако в 2021 году было отмечено появление болей в спине. Как ни странно, первым на это обратил внимание эндокринолог, который в апреле 2022 года направил больную на компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), где и выявили изменения по плевре. Была выполнена биопсия, и при морфологическом исследовании с ИГХ (мономорфная экспрессия хромогранина, синпатофизина, кальцитонина, вариабельная экспрессия TTF-1, фокальная CD 56, отсутствие экспрессии раково-эмбрионального антигена (РЭА), MUM1, тиреоглобулина, кальцитонина, СК 5/6, напина А, СВ 45) был поставлен диагноз метастазов медулярного рака ЩЖ.

По спектру исследованных маркеров и тексту заключения ИГХ (полученный иммунопрофиль опухолевых клеток более характерен для медулярного карциному) было видно, что у патолога возникли сомнения, но он трактовал их в сторону первоначального диагноза.

Также у пациентки появились некие диссоциативно-когнитивные нарушения на фоне атеросклероза сосудов головного мозга, которые кочевали из выписки в выписку в качестве сопутствующего диагноза. Это косвенно свидетельствовало о выраженности имеющихся изменений, но при этом каких-либо обследований, подтверждающих их генез, в выписках не содержалось.

Итак, получив патоморфологическое подтверждение диагноза, доктора назначили абсолютно правильное для него лечение — вандетаниб, которое пациентка и стала получать с мая 2022 года. Но токсичность терапии оказалась ожидаемо высока (гипертензия, астения), а вот противоопухолевого эффекта, к сожалению, не последовало.

В общем, вполне типичная история. Однако что-то меня в ней насторожило. А именно, что при диагнозе «медулярный рак ЩЖ» в выписках не содержалось информации об уровне кальцитонина и РЭА. При этом в одном из анализов, приведенных в эпикризе, я увидел значимое повышение кальция (3,7 ммоль/л при норме для локальной лаборатории 2,55 ммоль/л) и креатинина. И это при том, что у пациентки не было выявлено метастазов в кости и не описывалось болезненей почек! Собственно, это и заставило меня запросить дополнительные анализы: биохимический, уровень кальцитонина, РЭА и исследование других гормонов, если оно проводилось.

Как оказалось, все это было у пациентки на руках, все это видели все врачи, которые ее наблюдали (и онкологи в государственной и частной клинике, и эндокринолог, и консультанты из федеральных клиник). На самом деле правильный диагноз был написан в этих анализах крупными буквами. Надо было лишь задуматься и понять, чему должны верить глаза — записи патоморфолога или клинической картине.

## ДИАГНОЗ ПО АНАЛИЗУ

Вот этот диагноз в виде анализа крови, взятого эндокринологом перед тем, как направить пациентку на КТ по поводу болей в спине (аналогичные анализы со схожими результатами были получены и позже, уже в онкологическом учреждении). Надеюсь, что после такой преамбулы (а может, и без нее) вы тоже легко поставите правильный диагноз нашей больной:

Свободный тироксин ( $T_4$ ) — 21,5 пкмоль/л (норма — 10,6–22,7).  
Тиреотропный гормон (ТТГ) — 0,159 мМЕ/л (норма — 0,16–3,94).

Кальцитонин — 0,99 пкг/мл (норма — 0–9,82).

Паратиреоидный гормон (ПТГ) интактный — 90,57 пмоль/л (норма — 1,6–6,9).

Кальций общий — 3,63 ммоль/л (норма — 2,20–2,55).

Кальций ионизированный — 2,02 ммоль/л (норма — 1,13–1,32).

Правильно! У пациентки совсем не медулярный рак ЩЖ, для которого характерно повышение кальцитонина, а рак паращитовидной железы (ПЖ): повышен уровень ПТГ и кальция. И не противоопухолевая терапия ей нужна в данный конкретный момент, а экстренная коррекция содержания кальция, на жизнеугрожающий уровень которого и очевидные связанные с ним симптомы (почечная недостаточность, гипертензия и те самые загадочные диссоциативно-когнитивные нарушения) никто не обратил внимания.

Было ясно, что пациентка страдала не от объема опухолевой массы, который был весьма невелик, а именно от гиперкальциемии, которая представляла для нее непосредственную и весьма существенную проблему. Учитывая, что гиперкальциемией на заре своей онкологической карьеры я видел много, первые и быстрые рекомендации были просты: отменить вандетаниб (в связи с токсичностью и неэффективностью), обратиться в стационар для проведения гидратации, компенсации электролитного баланса, как можно скорее начать введение деносумаба (предпочтительно) или бисфосфонатов, если деносумаб недоступен. Ну, и в плановом порядке отправить гистологические препараты на пересмотр в какую-нибудь федеральную клинику, обязательно снабдив их сопроводительным письмом об уровне гормонов и кальция (чтобы наконец поставить правильный диагноз, а не посмотреть, сможет ли очередной патолог сделать это, не имея описания клинической картины).

Учитывая, что это была дистанционная консультация по документам, разумеется, я сопроводил все это обычной преамбулой о том, что данные рекомендации не могут быть прямым руководством к действию/бездействию, а окончательное решение принимает лечащий врач, несущий всю ответственность и располагающий всей полной информацией о состоянии больной и т. д.

Окончание на с. 12 ▶

# Инновации в терапии онкологических заболеваний

За минувшие 10 лет онкологическая заболеваемость в России выросла на 22 %. Такая тенденция наблюдается практически во всем мире, при этом смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) в экономически развитых странах начинает снижаться. А что же в России?

*«У нас ситуация скромнее: при растущей заболеваемости ЗНО стабилизировался такой важный показатель, как динамика смертности от онкологической патологии», — заявил председатель научного совета РАН «Науки о жизни», заместитель президента РАН, академик Владимир Павлович Чехонин. Сделал он это на состоявшемся 19 октября 2023 года онлайн-заседании на тему «Инновации в терапии онкологических заболеваний».*



Людмила Григорьевна Жукова

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

По словам члена-корреспондента РАН, заместителя директора МКНЦ им. А.С. Логинова по онкологии Людмилы Григорьевны Жуковой, представившей доклад «Перспективные направления лекарственного лечения злокачественных опухолей», в 2021 г. было опубликовано 100 тыс. статей о новых терапевтических подходах к лечению ЗНО. При этом лишь 10 % оригинальных работ посвящались новым методам лечения, способным преодолеть ограничения традиционных терапевтических подходов. За последний год разрешение к применению получили только 13 новых противоопухолевых препаратов.

К перспективным направлениям лечения ЗНО относится иммунотерапия, доказавшая свою эффективность и безопасность, а также возможность достижения «бесконечного» эффекта. Однако на формирование иммунного профиля пациента влияют накапливающиеся в опухоли генетические aberrации, которые играют важную роль в создании специфического, характерного только для данной опухоли иммунного микроокружения. Из-за особенностей последнего у многих больных развивается резистентность к иммунотерапии. Преодолеть ее можно тремя путями. Первый направлен на нормализацию функции стромальных клеток с таргетным воздействием на микроокружение опухоли (эндотелиальные клетки сосудов и неоваскуляризация, опухоль-ассоциированные фибробласты, перicyты и мезенхимальные стволовые клетки). Второй путь предполагает нормализацию иммунитета — таргетное воздействие на ингибиторные иммунные рецепторы, иммуносупрессивные клетки, истощенные Т-лимфоциты (преодоление феномена иммунного истощения путем адаптивной клеточной терапии). Наконец, третья стратегия нацелена непосредственно на опухолевые клетки (индуцированная экспрессия их антигенов, таргетирование ингибирующих лигандов, снижение жизнеспособности опухолевых клеток и т.д.).

CAR-T-клеточная терапия — новый, быстро развивающийся иммунотерапевтический подход, который выводит лечение ЗНО на новый уровень. Клетки CAR-T представляют собой Т-лимфоциты, взятые у пациента

с помощью афереза, которые впоследствии генетически модифицируют. Клинические испытания показали впечатляющие результаты даже у пациентов, у которых были исчерпаны другие варианты лечения. Проблема в том, что эта технология доступна для лечения лишь некоторых редких форм онкогематологических заболеваний.

Онколитические вирусы и вакцины являются другим перспективным направлением. Персонализированные вакцины могут быть особенно полезны при ЗНО с большим количеством мутаций. Онколитические вирусы не только вызывают прямое разрушение опухолевых клеток, но и стимулируют противоопухолевые реакции иммунной системы пациента.

Конъюгаты (ADC), или таргетные цитостатики, состоят из моноклонального антитела, ковалентно соединенного с цитотоксическим препаратом с помощью химического линкера. Предназначены для селективной доставки цитостатика в опухолевую клетку. Такие конъюгаты имеют высокую специфичность и мощный цитотоксический эффект. Сегодня на различных стадиях клинических испытаний находятся более ста лекарственных кандидатов из группы ADC, а некоторые уже вошли в широкую клиническую практику.

**Искусственный интеллект повышает эффективность и результативность лечебно-диагностических мероприятий, сокращает объем выполняемых вручную операций по выявлению и структурированию поражений, анализирует изображения опухолей на основе машинного обучения**

Биспецифические антитела, значительно расширившие терапевтический потенциал антител, способны одновременно взаимодействовать с двумя различными эпитопами. Наиболее перспективны bsAb, взаимодействующие и с иммунными, и с опухолевыми клетками. Когда Т-лимфоцит и опухолевая клетка связываются с bsAb, образуется цитолитический комплекс, в котором Т-лимфоцит высвобождает порообразующий перфорин и цитотоксический гранзим-В, что приводит к гибели клетки-мишени.

Людмила Григорьевна отметила также многообещающие результаты применения искусственного интеллекта (ИИ) в области диагностики и стадирования ЗНО, эпигенетики, поиска лекарственных препаратов, а также в формировании прогнозов. ИИ повышает эффективность и улучшает результативность лечебно-диагностических мероприятий, позволяет значительно сократить объем выполняемых вручную операций по выявлению и структурированию поражений, а кроме того, способен анализиро-

вать изображения ЗНО на основе машинного обучения.

## КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Интерес к клеточным технологиям заметен по росту числа исследований и публикаций в данной области за последние 10 лет, отметил директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, главный внештатный онколог СЗФО, заведующий кафедрой онкологии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова Алексей Михайлович Беляев.



Алексей Михайлович Беляев

Доклад «Клеточные технологии в онкологии: персонализированное лечение» А.М. Беляев начал с азов, напомнив, что персонализированная клеточная иммунотерапия основана на использовании собственных иммунных клеток пациента и опухолевых антигенов. Иммуногенность опухоли, которая детерминируется ее гистологическим типом, — основной фактор, определяющий чувствительность того или иного ЗНО к иммунотерапии.

Проблема в том, что опухоль в процессе своей клональной эволюции теряет иммуногенность, приобретая ряд механизмов, позволяющих ей избегать повреждающего действия иммунной терапии и даже управлять иммунной системой, используя ее клетки для собственного роста. Механизмы уклонения раковых клеток от иммунитета — важнейшая цель для изучения с перспективой создания персонализированных протоколов лечения ЗНО, в том числе с использованием противоопухолевых вакцин.

Технология клеточной иммунотерапии предполагает введение пациенту популяции иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, макрофаги) с прямым противоопухолевым действием или модифицированных антигенпрезентирующих клеток, способных обучать иммунные клетки пациента распознавать антигенные маркеры опухоли.

За 20 лет исследований в лаборатории НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова разработано более 10 противоопухолевых клеточ-

ных продуктов, два из которых уже вошли в клиническую практику. Использование первого из них — дендритноклеточной вакцины CaTeVac — Алексей Михайлович назвал безопасным и перспективным методом терапии, применяемым с профилактической целью и в комплексном лечении больных со специфическими нарушениями иммунной системы. Готовые дендритноклеточные вакцины могут применяться сразу либо храниться в биобанке для последующего использования.

Второй из вошедших в клиническую практику клеточных продуктов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова представляет собой композит из лизатов девяти клеточных линий меланомы кожи с высокоиммуногенным раково-тестикулярным антигеном. Проведенные в центре исследования показали, что меланома, саркома мягких тканей и эпителиальные опухоли имеют сопоставимые с данным продуктом профили экспрессии высокоиммуногенных антигенов, а значит, данная персонализированная технология может быть масштабирована для лечения многих типов ЗНО.

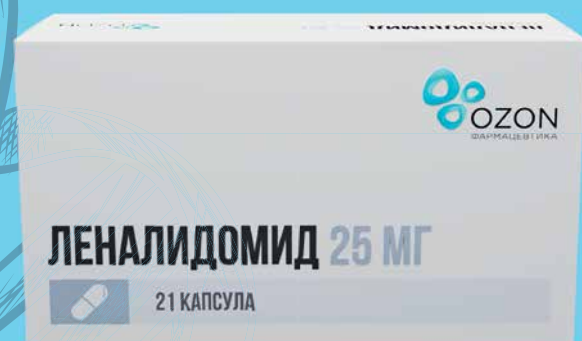
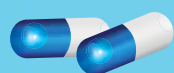
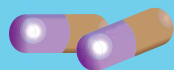
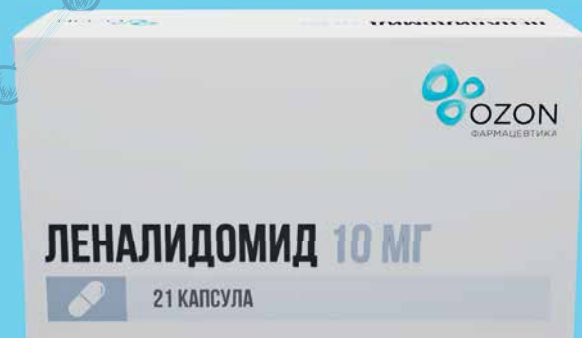
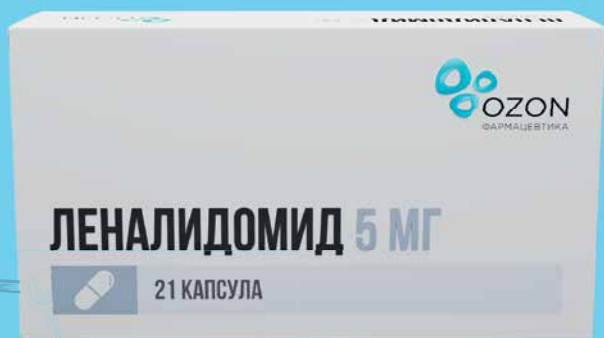
«Технологии, о которых идет речь, — продолжил докладчик, — предназначены прежде всего для пациентов, у которых отсутствуют альтернативные варианты стандартного противоопухолевого лечения с доказанной эффективностью и которым уже нечего предложить. Опыт применения дендритноклеточных вакцин показал их высокую эффективность по сравнению со стандартными методами. Важно, что токсичность этой терапии очень низка и редко вызывает нежелательные явления (НЯ)».

«CAR-T-клеточная терапия, которой уже коснулась в своем выступлении Л.Г. Жукова, родилась совсем недавно, в 2011 году, показав прекрасную эффективность при некоторых гематологических заболеваниях, — сообщил А.М. Беляев. — А в 2023 году появилась публикация о ее эффективности уже при солидных опухолях, нейробластоме. Сегодня с помощью этой технологии на международном уровне создано шесть коммерческих продуктов, один из которых зарегистрирован в России под торговым названием Кимрэй (тисагенлеклейцел). Однако опыта лечения этим препаратом у нас нет, и он будет еще долго недоступен из-за своей высокой цены». По словам докладчика, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова, НМИЦ им. В.А. Алмазова и Институт молекулярной клеточной биологии Сибирского отделения РАН объединились в консорциум «PGCT-002» ради совместной разработки анти-CD19 аутоCAR-T нового поколения. Уже проведен ряд доклинических исследований и даже получена опытная партия продукта с CAR-T новой конструкции, которую предстоит исследовать на опухолях у иммунодефицитных мышей. А к концу 2024 года планируется использовать новый продукт CAR-T в индивидуальном порядке в соответствии с ФЗ-№446.

Римма Шевченко

Окончание статьи читайте в следующем номере газеты





Информация для работников

здравоохранения

**ЛЕНАЛИДОМИД**

**МНН:** леналидомид

**Держатель РУ:** ООО «ОЗОН МЕДИКА»

**Лекарственная форма:** капсулы

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг

**ПРЕПАРАТ ЛЕНАЛИДОМИД ПРОИЗВОДСТВА КОМПАНИИ ООО «ОЗОН» ПРОШЕЛ\*:**

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ТЕСТ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ В СРАВНЕНИИ С РЕФЕРЕНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ

КОМПАНИЯ ООО «ОЗОН» ИМЕЕТ СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ГОСТ ИСО 9001-2015, СЕРТИФИКАТ GMP ЕВРАЗИЙСКОГО СОЮЗА И СЕРТИФИКАТ GMP ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Торговое наименование препарата:** Леналидомид

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-008057

**Держатель рег. удостоверения:** ООО «ОЗОН МЕДИКА»

**МНН:** леналидомид

**Лекарственная форма:** капсулы 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг

**Показания к применению:**

**Множественная миелома**

- В комбинации с бортезомибом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой
- Для поддерживающего лечения в монотерапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.
- Для лечения в составе комбинированной терапии взрослых пациентов с ранее не леченной множественной миеломой, которым не показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
- В комбинации с дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получили, по меньшей мере, одну линию терапии.

**Миелодиспластические синдромы**

Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией, развивающейся на фоне миелодиспластического синдрома низкой и промежуточной-1 группы риска, ассоциированных с цитогенетическим нарушением в виде делеции 5q в присутствии или в отсутствии других цитогенетических нарушений.

**Лимфома из клеток мантийной зоны**

Для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны

**Фолликулярная лимфома или лимфома из клеток маргинальной зоны**

В комбинации с ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с ранее леченной фолликулярной лимфомой или лимфомой из клеток маргинальной зоны.

\* данные из регистрационного досье на лекарственное средство

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к леналидомиду или другим компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; сохраненный репродуктивный потенциал, за исключением случаев, когда возможно соблюдение всех необходимых условий Программы контролируемого медицинского применения леналидомидом; невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции; детский возраст до 18 лет. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату. **С осторожностью:** у пациентов с ВДММ в возрасте 75 лет и старше; у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью; у пациентов, имеющих факторы риска тромбозов, включая тромбоз в анамнезе (при лечении леналидомидом в комбинации с дексаметазоном); при совместном применении со статинами; с миелодепрессивными препаратами; с препаратами, повышающими риск кровотечений; с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно, с препаратами, обладающими эритропоэтической активностью, и гормонозаместительной терапией у пациентов с ММ, принимающих леналидомид в комбинации с дексаметазоном; у пациентов с МКЛ с высокой опухолевой массой; у пациентов с гепатитом В (HBV) в анамнезе, включая пациентов с положительным результатом на антитела к ядерному антигену HBV (анти-HBc) и отрицательным результатом на поверхностный антиген вируса HBV (HBsAg); у пациентов с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату. **Беременность и период грудного вскармливания:** учитывая наличие тератогенного потенциала применение леналидомидом должно осуществляться в строгом соответствии с Программой контролируемого медицинского применения леналидомидом, за исключением тех случаев, когда отсутствие репродуктивного потенциала у пациентки надежно подтверждено. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать эффективные методы контрацепции. Вследствие ожидаемого тератогенного эффекта леналидомидом его прием противопоказан во время беременности. В период лечения леналидомидом грудное вскармливание должно быть прекращено. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату. **Способ применения и дозы:** внутрь. Капсулы препарата леналидомид нельзя открывать, разламывать или разжевывать, их рекомендуется принимать согласно схеме терапии в одно и то же время до или после приема пищи, проглатывая целиком и запивая водой. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату. **Побочное действие:** пневмония, инфекционные заболевания дыхательных путей, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции (включая оппортунистические), инфекции с нейтропенией, бронхит, грипп, гастроэнтерит, синусит, назофарингит, ринит, фарингит, инфекции мочевыводящих путей, сепсис, миелодиспластический синдром, нейтропения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, приобретенная гемофилия, лимфопения, геморрагические нарушения, панцитопения, гипотиреоз, гипертиреоз, гипокалиемия, гипергликемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипонатриемия, снижение аппетита, снижение массы тела, гипомagneмия, гиперурикемия, обезвоживание, гиперкальциемия, перегрузка железом, депрессия, бессонница, парестезии, периферическая нейропатия (за исключением двигательной нейропатии), головокружение, тремор, извращение вкуса, головная боль, атаксия, нарушение равновесия, обморок, невралгия, дизестезия, катаракта, нечеткость зрительного восприятия, снижение остроты зрения и другие побочные действия. Полную информацию см. инструкцию по применению к препарату.

**Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:** 3 года.

**Условия отпуска:** по рецепту врача

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.**

Дата производства модуля: декабрь 2023

# «Если на клетке слона прочтешь надпись “буйвол”, не верь глазам своим!»

Окончание, начало на с. 9

## УНИКАЛЬНЫЙ СЛУЧАЙ

В отношении же лечения основного заболевания (рака паращитовидной железы) было сложнее. Честно признаюсь, это был первый рак ПЖ, который я видел в своей жизни (но уверен, что большинство из вас не видели его вовсе). Поэтому перед тем, как составить ответ с рекомендациями, я изучил, что же пишут по поводу этой крайне редкой болезни. Пришлось углубиться в литературу. Увы, как оказалось, эффективных вариантов лечения этой опухоли не существует: она резистентна к химио- и лучевой терапии, мишеней для таргетной терапии не содержит. Но по характеру течения в отношении накопления опухолевой массы заболевание весьма индолентно (что, собственно, наблюдалось и у нашей пациентки — время до рецидива более 5 лет, небольшой и клинически не значимый объем поражения).

Основную проблему представляет гиперкальциемия, вызванная гиперсекрецией ПТГ, кото-

рая без адекватной коррекции и убивает большинство больных задолго до того, как опухолевый объем начинает представлять для них проблему. Поэтому основная задача в лечении таких пациентов — нормализация и поддержание уровня кальция. Что, собственно, на интуитивном уровне я и рекомендовал сделать.

Примерно через месяц пришло заключение от патологов из Санкт-Петербурга, куда были отправлены на пересмотр гистологические препараты с сопроводительным письмом о клинической картине и уровне гормонов. Без неожиданностей (для меня) в нем было написано: ну, конечно же, это рак паращитовидной железы, как можно было перепутать!

Появились первые результаты лечения больной — стабилизация размеров опухолевых очагов, значимое соматическое улучшение, нормализация уровня кальция и креатинина, но при этом был отмечен выраженный рост уровня ПТГ, который даже вылетел за верхние границы, которые может определять анализатор. Но, собственно, это было

ожидаемо: на фоне коррекции уровня кальция опухоль, сохранившая остатки поведения нормальной паращитовидной железы, по принципу обратной связи старалась этот уровень кальция поднять. Изюм всех сил. Но мы справились и с этим, так как кроме привычных нам остеомодифицирующих агентов (деносумаб), которые были использованы для экстренной помощи больной при выраженной гиперкальциемии, при раке паращитовидных желез применяется особый класс препаратов — кальцимитетики, которые онкологам не так знакомы, поскольку чаще используются другими специалистами, борющимися с более частыми причинами гиперфункции ПЖ (почечная недостаточность). Принцип действия этих препаратов — «обман» клеток ПЖ, создающий у нее иллюзию избытка кальция. Препарат из этой группы (цинакальцет) и был назначен нашей пациентке, что привело к снижению уровня ПТГ.

Вот, собственно, почти и все. И, как обычно, в конце письмо от родственников: «Мама чувствует себя в динамике удовлетворительно:

1) восстановились память и логика на 100 процентов; 2) стали гулять на улице уже по 40 минут, а раньше приходилось помогать встать с кровати; 3) стала лучше кушать, появился аппетит; 4) стала, как и прежде, много читать, свободно пользуется смартфоном, а раньше не могла, смотрит телевизор, интересуется новостями; 5) больше стала следить за своей внешностью; 6) помогает на кухне; 7) меньше стала уставать».

Мораль: если патоморфолог написал один диагноз, а вы видите другой, необязательно, что прав патоморфолог. Хотя, конечно, крайне важно этот диагноз видеть, задумываясь о нестыковках и несоответствиях между имеющимся и настоящим диагнозом.

Материал опубликован с разрешения редакции сайта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) RosOncoWeb, где вышел в рубрике «А вот был у меня случай...», или «Охотничьи записки» онкологов, 27.02.2023 года: <https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2023/02/27/>

## САТЕЛЛИТНЫЙ СИМПОЗИУМ

# Таргетный фарватер терапии рака желудка

Окончание, начало на с. 8

В исследовании применения рамуцирумаба в реальной клинической практике в России RAMSELGA участвовали ведущие онкологические центры Москвы, Санкт-Петербурга, Обнинска, Иркутска, Казани, Ханты-Мансийска и Челябинска. У 17 пациентов, получавших рамуцирумаб в монотерапии, 104 пациентов, получавших рамуцирумаб с паклитакселом, и 42 пациентов, получавших комбинацию рамуцирумаба с FOLFIRI (паклитаксел им не подходил из-за нейротоксичности или прогрессирования на фоне доцетаксела в составе комбинации FLOT) во второй линии терапии, медиана ВБП составила 2,26 (практически как в исследовании REGARD), 6,1 и 7,5 месяца соответственно. А медиана ОБ этих же больных равнялась 5,6, 10,6 и 13,3 месяца соответственно, что сопоставимо с результатами исследования RAINBOW. Это значит, что результаты клинических исследований, посвященных использованию рамуцирумаба в монотерапии и комбинациях, соответствуют полученным в условиях реальной клинической практики.

Эксперт особо подчеркнула, что комбинация рамуцирумаба с паклитакселом в исследовании RAMSELGA применялась в том числе и у 17 пожилых пациентов (старше 65 лет)

и полученные результаты ОБ и ВБП были у них не хуже, чем у более молодых больных.

Из числа НЯ у пациентов чаще всего встречалась АГ, которая требовала коррекции антигипертензивной терапии. Ни у одного больного АГ не стала поводом к отмене рамуцирумаба. У 39 % пациентов возникали небольшие кровянистые выделения из носа, которые легко купировались (в исследовании RAINBOW они встречались в 31 % случаев).

Актуальным остается поиск новых комбинаций рамуцирумаба во второй линии терапии пациентов с мРЖ, учитывая нейротоксичность триплетов с доцетакселом и дуплетов с производными платины, препятствующую назначению паклитаксела (до 55–71 % случаев). При этом активное применение доцетаксела в периоперационной химиотерапии и первой линии лечения приводит к формированию резистентности к таксанам, включая схему FLOT. Наталия Сергеевна озвучила также выводы исследования RAMIRIS относительно категории больных, которые получают выгоду от комбинации рамуцирумаб + FOLFIRI: она перспективна к применению во второй линии у пациентов с мРЖ, особенно у тех, которые ранее получали доцетаксел.

Ирина Ковалева

**АБВ ПРЕСС** НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО –  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ **СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ**  
abvpress.ru medvedomosti.media netoncology.ru

**PUBLISHINGHOUSE**

**ЖУРНАЛЫ**

- ОНКОУРОЛОГИЯ
- Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
- АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
- РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
- ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
- УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
- Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
- ОНКО ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
- НЕЙРОХИРУРГИЯ
- САРКОМЫ КОСТЕЙ, МЯГКИХ ТКАНЕЙ и ОПУХОЛИ КОЖИ
- ОНКО ПАТОЛОГИЯ
- Российский Биотерапевтический Журнал
- КЛИНИЦИСТ
- Хирургия и онкология
- СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание
- MD-ONCO

**ГАЗЕТЫ**

- Онкология Сегодня
- Урология сегодня
- СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
- Акушерство и гинекология
- Московская Эндокринология СЕГОДНЯ
- Гастроэнтерология СЕГОДНЯ
- НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Реклама  

### Онкология Сегодня

№ 6 (56) 2023

#### УЧРЕДИТЕЛЬ

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

Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

#### РЕДАКЦИЯ

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

Руководитель проекта: Строковская О. А.

Выпускающий редактор: Ковалева И. В.

Корректор: Бурд И. Г.

Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.

retrenko@abvpress.ru

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15.

Тел.: +7 (499) 929-96-19, e-mail: abv@abvpress.ru

#### ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»

Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1

Тираж 5000 экз. Заказ № 233620

#### 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.