

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ МАЙ 2017 №2 (21)

слово редактора



Игорь Георгиевич РУСАКОВ

Д.м.н., проф., президент фонда «Вместе против рака», вице-президент РООУ, зам. главного врача по онкологии ГКБ №57, главный редактор газеты «Онкология Сегодня»

Дорогие читатели!

Номер, который вы держите в руках, особенный — он приурочен к IX съезду онкологов, который пройдет в Уфе 14–16 июня этого года. Открывает номер интервью Михаила Ивановича Давыдова, директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Этот материал раскрывает взгляд одного из лидеров отечественной онкологии на нашу отрасль медицины, в чем ее суть, особенности, как он видит ближайшие задачи и проблемы в организации онкологической службы России.

Далее следует статья тоже о будущем, и тоже интервью — с Романом Алексеевичем Ивановым, вице-президентом компании BIOCAD. Это уже другая грань: в обстоятельном материале раскрывается часть «кухни» крупной отечественной фармацевтической компании, связанной с разработкой противоопухолевых препаратов новейшего поколения.

Стоит обратить внимание на материал о жидкой биопсии — быстро развивающейся в последнее время технологии, позволяющей получить полный «генетический портрет» опухоли, что дает шанс продлить жизнь даже малокурабельных пациентов.

Два материала о ниволумабе, недавно появившемся на российском рынке препаратов, позволяют судить о связанных с ним перспективах лечения. Результаты зарубежных исследований обещают увеличение выживаемости пациентов при некоторых видах опухолей.

Большой обзор антиэметиков имеет свою изюминку — в него попали лекарственные средства с доказанной эффективностью, но относительно невысокой ценой, что в российских условиях может быть очень существенным фактором выбора.

Также в номере несколько новостей о разработках российских ученых.

Приятного чтения!

ИНТЕРВЬЮ

Не упуская граней

На вопросы газеты «Онкология Сегодня» отвечает академик РАН, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения России Михаил Иванович Давыдов.

— **Михаил Иванович, у отечественной онкологии немало проблем — законодательных, организационных, финансовых, чисто медицинских. В каких отношениях они находятся? Можно выделить первичные, коренные вопросы, решение которых позволит «вытянуть» всю цепочку?**

— Онкология — гигантская многопрофильная дисциплина, которая имеет особый алгоритм организации, мониторинга и лечения. Потому и решение проблем в онкологии тоже должно быть многогранным. Невозможно решить один вопрос, и надеяться, что из-за этого улучшится вся система. В онкологии, равно как и в других сферах жизни, необходимо планомерно двигаться во всех направлениях и все их развивать, поскольку только такой многофакторный процесс решения проблем может привести к серьезному улучшению ситуации. Например, мы часто слышим, что у нас недостаточное финансирование на лекарственное обеспечение. Но даже если мы обеспечим все население необходимыми лекарствами и при этом у нас не будет хорошей морфологии (которая бы позволяла на всех уровнях использовать иммуногистохимические и молекулярно-генетические тесты, чтобы проводить необходимые исследования), то окажется, что назначение этих лекарств будет страдать, так как диагностика проведена не в полном объеме. Поэтому проблемы, как это правильно звучит в вопросе, есть и юридические, и организационные, и финансовые. И нужно планомерно двигаться во все стороны, и все их решать. Для меня сегодня основная задача — создание системной вертикали управления специализированной помощью, с едиными принципами и стандартами, с равноэффективными и хорошо оснащенными медицинскими учреждениями независимо от того, в столице они находятся или где-то в области. Недопустима ситуация, когда некоторые регионы вообще ликвидировали диспансеры и объединили их с многопрофильными стационарами. Это стратегическая ошибка: больница есть больница, а диспансер обязан выполнять всю противоопухолевую программу, начиная



со скрининга и включая сопровождение пациента во время всего лечебного процесса. В советские времена была другая модель управления: при министерстве здравоохранения работал департамент онкологической помощи, который оценивал ситуацию во всех республиках на территории Советского Союза. Существовали жесткая вертикаль управления и отбор кадров. Сегодня центры управления смещаются в регионы, и поэтому каждый регион решает задачи по-своему и финансирует их выполнение самостоятельно. Представьте, что будет, если мы «повесим» ответственность за боеспособность воинских частей на регионы? Министерство здравоохранения, которое, по сути, тоже решает вопросы безопасности страны, должно быть устроено так же, как министерство обороны. Построение вертикали — насущнейшая проблема! Посмотрите, как она выстроена в передовых странах, в США, Японии? Головные институты, финансируемые государством, — это основной организационный механизм, обеспечивающий весь процесс оказания специализированной помощи.

— **Из-за каких особенностей онкологии задачи в ней приходится решать иначе, чем в других медицинских направлениях?**

— Это комплексность лечения, которая требует очень взвешиваемого подхода к каждому пациенту. Я нередко говорю, что львиная доля всех наших проблем в онкологии — плохая организация комплексного лечения и сопровождения пациента от первого до

последнего дня лечебного процесса. Поскольку многие пациенты получают разнокомпонентное лечение, состоящее и из хирургического этапа, и из лучевого, и лекарственного, то решение задачи лечения онкологического заболевания значительно сложнее, чем в других, монопрофильных дисциплинах. Необходимо понимать, что в онкологии очень важно выбрать грамотную тактику лечения. И сделать это можно только в том случае, если все специалисты высокого уровня (хирург, химио-, радиотерапевт) владеют всеми современными знаниями и тенденциями в лечении данной патологии. Очень плохо, чтобы в консилиуме с хирургом, химио- и радиотерапевтом участвовал морфолог, который бы обращал внимание на определенные особенности опухоли. И, конечно, достичь такого высокого уровня можно только в специализированных онкологических учреждениях. Пока в России сохранилась система онкологических диспансеров, которые позволяют комплексно подходить к решению проблем онкологических пациентов. Но, с другой стороны, та система здравоохранения, которая создана, когда «деньги идут за пациентом», привела к тому, что сегодня лечить онкологических пациентов у нас имеет право любая многопрофильная клиника. В регионах это обыкновенные больницы, которые берутся за онкологических пациентов, потому что за них платят деньги. И зачастую такой недуманный подход приводит к ухудшению результатов лечения пациентов. Потому что хирурги берутся выполнять вмешательства, либо не проводя

предварительно необходимого химио-, лучевого лечения, либо выполняя операции в не совсем адекватном объеме. Поэтому надо стремиться к тому, чтобы все пациенты перед началом каждого этапа онкологического лечения проходили через консилиум с участием как минимум трех специалистов, а именно хирурга, химио- и лучевого терапевта для определения оптимального подхода к лечению каждого пациента.

— **В свете обсуждаемых тем, какие действия предпринимает Ассоциация онкологов России, на что нужно обратить внимание на IX съезде онкологов в Уфе?**

— Ассоциация онкологов России ведет многогранную работу для воздействия на организационную и клиническую составляющую в лечении пациентов. В частности, на IX съезде онкологов будут рассмотрены и утверждены обновленные клинические рекомендации по лечению злокачественных новообразований. Кроме того, в рамках съезда состоится большое количество как клинических, так и организационных сессий, на которых будут обсуждаться различные вопросы в онкологии. Если говорить про организационные моменты, то будут рассмотрены вопросы лекарственного обеспечения, ранней диагностики, профилактики, юридического характера. Будут обсуждаться различные модели привлечения внебюджетных средств, такие как государственно-частное партнерство. И такое широкое обсуждение вопросов направлено в том числе на поиск оптимальных предложений к их включению в долгосрочную национальную стратегию борьбы с онкологическими заболеваниями, в разработке которой Ассоциация онкологов играет первостепенную роль. Предложения, выработанные на съезде, обязательно будут в дальнейшем обсуждаться рабочей группой для того, чтобы выкристаллизовать наиболее важные и ценные из них для включения в дальнейшую стратегию. Кроме того, по результатам съезда будет подготовлена резолюция с предложениями конкретных действий, которые помогут улучшить качество оказания онкологической помощи населению Российской Федерации. ●



Новые горизонты иммунотерапии рака

Поскольку иммунотерапия рака становится сегодня ведущим трендом в онкологии, наше издание внимательно следит за инновациями в этом направлении медицины. Совсем недавно, в апреле 2016 г. (Онкология Сегодня, №1) и в декабре 2015 г. (№4), мы опубликовали две большие обзорные статьи по иммунотерапии рака. Казалось бы, что, пока не пройдет хотя бы 1–2 года, рассказать что-то принципиально новое по этой теме вряд ли возможно. Но Роман Алексеевич Иванов, вице-президент по R&D и международному развитию бизнеса BIOCAD, опроверг такое предположение в беседе с корреспондентом нашей газеты.

Роман Алексеевич ИВАНОВ
Вице-президент по R&D и международному развитию бизнеса BIOCAD



— Познакомившись с материалами, опубликованными в вашей газете, и вспомнив другие обзорные статьи, опубликованные год назад по данной теме, я порадовался тому, насколько быстро, точнее — стремительно, развивается иммунотерапия онкологических заболеваний. Мы уже можем обсуждать принципиально новые темы по сравнению с теми, которые обсуждались совсем недавно. Многие из этих тем оказались в центре внимания на конгрессе Американской ассоциации по изучению рака, который состоялся в апреле 2017 г. Более того, за прошедший год не только BIOCAD, но и другие крупные мировые фармкомпании включили в портфель своих разработок препараты с иными механизмами действия по сравнению с применяемыми в практической онкологии лекарствами.

— Не секрет, что будущее иммуноонкологии основывается на комбинированных подходах к терапии с использованием уже известных чекпойнт-ингибиторов, например PD-1, PD-L1, CTLA-4, вновь разрабатываемых молекулах данного типа (LAG-3, 4-1BB, GITR, OX40), а также клеточной и таргетной терапии.

— Именно поэтому наша компания не ограничивается разработкой противоопухолевых препаратов лишь на основе антител к рецептору программируемой гибели Т-лимфоцитов, получившему название PD-1.

Напомню, что один из механизмов избегания опухолевыми клетками иммунного ответа опосредован экспрессией на поверхности раковых клеток специфического лиганда PD-L1. Этот белок связывается с рецепторами PD-1. В резуль-

тате «выключаются» эффекторные, также называемые цитотоксическими, Т-лимфоциты. Их назначение, в частности, состоит в распознавании и уничтожении раковых клеток.

Итак, рецептор PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов представляет собой одну из важных точек иммунного ответа (immune checkpoint), заблокировав которую, опухолевая клетка спасается от уничтожения ее иммунной системой. Соответственно так называемые анти-PD-1-препараты для иммунной терапии рака, блокируя взаимодействие лиганда и рецептора, не позволяют опухолевым клеткам уходить от иммунного контроля. Но повторю, я напомнил лишь об одном из многих механизмов, с помощью которых опухолевая клетка уклоняется от «удара» иммунной системы.

— Поскольку арсенал средств защиты и нападения, которым располагает опухолевая клетка в ее сражении с иммунной системой, весьма разнообразен, то и иммунотерапия рака будет наиболее успешной тогда, когда окажется построенной на многих лекарствах с разными механизмами действия?

— Реагируя на этот очень важный тренд в иммуноонкологии, наша компания и стремится создать большой портфель препаратов для иммунотерапии онкологических заболеваний. Сегодня он включает уже 9 инновационных препаратов на основе моноклональных антител к различным мишеням. Также у нас есть проекты по созданию препаратов для иммунотерапии на основе так называемых малых молекул. Разрабатываются и направления CAR-T-клеточной терапии и мРНК-вакцин.

Понимая многообразие онкологических заболеваний, мы стремимся сформировать набор препаратов, который позволит добиться наилучшего ответа у каждого пациента или, по крайней мере, у большей части пациентов с определенным онкологическим заболеванием.

Уже очевидно, что ответ опухолей на иммунотерапию, связанную с использованием в формате монотерапии либо анти-PD-1-, либо анти-CTLA4-препаратов, наблюдается далеко не у всех пациентов. Частота таких ответов колеблется от 20 до 40% в лучшем случае, а при некоторых видах опухолей ответов нет практически ни у одного из пациентов. Более успешной оказалась двойная терапия пациентов с метастатической меланомой анти-PD-1- и анти-CTLA4-препаратами, уже успешными получить название чекпойнт-ингибиторов 1-го поколения. Но и здесь надежного контроля над заболеванием удалось добиться далеко не у всех пациентов. Это связано с тем, что опосредуемое PD-1 и CTLA-4 влияние раковой клетки на Т-лимфоциты не единственный спо-

соб ухода опухоли от обнаружения и уничтожения иммунной системой.

— А какие другие молекулярные приемы сопротивления иммунной системе применяют опухолевые клетки?

— Один из активно изучаемых сегодня дополнительных механизмов выживания опухолевых клеток, которые и обуславливают у многих пациентов неэффективность чекпойнт-ингибиторов 1-го поколения, впервые обнаружен при изучении биопсийных образцов, полученных от пациентов с раком почки. Оказалось, что, в отличие от здоровых тканей, в злокачественных новообразованиях легкого питающие эти опухоли кровеносные сосуды препятствуют полноценному проникновению в них эффекторных Т-лимфоцитов.

Соответственно, даже при возможности организма индуцировать мощный иммунный ответ против опухоли-ассоциированных антигенов, он не может развиваться. Ведь Т-лимфоциты не могут проникнуть в ткани опухоли из-за особенностей питающих ее кровеносных сосудов.

Как показали недавние исследования, в этих случаях большой потенциал имеет комбинирование чекпойнт-ингибиторов с блокаторами неоангиогенеза, также представляющими собой моноклональные антитела, например бевацизумаб — антитело против VEGF. Подчеркну, что неоангиогенез — это сложно регулируемый многостадийный процесс формирования сети капилляров из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие вены, то есть развитие новых сосудов из уже существующих. Блокаторы неоангиогенеза не дают образоваться только новым сосудам, из-за чего опухоль не может расти дальше. Но на уже существующие сосуды эти лекарства оказывают сложные разнонаправленные влияния.

Они заключаются, в частности, в том, что проникновение Т-лимфоцитов в строму опухоли восстанавливается. Итак, нормализация трафика Т-лимфоцитов в ткани злокачественных новообразований — один из мощных факторов, благодаря которым применение бевацизумаба потенцирует действие иммунотерапевтических препаратов.

Другим примером служит роль регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов, страдающих некоторыми видами опухолей. Регуляторные Т-лимфоциты, которые в большом количестве накапливаются в строме опухоли, препятствуют активации эффекторных Т-лимфоцитов, главных «бойцов» с раковыми клетками. В этих ситуациях, даже при заблокированном PD-1/PD-L1 взаимодействии, эффективный иммунный ответ невозможен.

— Блокада такого механизма ухода опухоли от иммунного ответа уже возможна?

— Да, такое уже возможно благодаря применению инновационных препаратов на основе моноклональных антител. Эти, пока экспериментальные, лекарства направлены на определенные маркеры, характерные для регуляторных Т-лимфоцитов. Если же говорить об уже применяемых иммунотропных лекарствах, то доказано, что преимущественным механизмом действия препарата ипилимумаб, моноклонального антитела к рецептору CTLA-4, как раз и служит деплеция (селективное уничтожение) регуляторных Т-лимфоцитов. В результате эффекторные Т-лимфоциты мобилизуются на уничтожение раковых клеток.

Сотрудники нашей компании разрабатывают новый препарат — моноклональное антитело против LAG3, которое блокирует один из маркеров регуляторных Т-лимфоцитов и тем самым существенно снижает их активность.

Расскажу еще об одном примере эффективности комплексных подходов. Речь идет о комбинации чекпойнт-ингибиторов и препаратов, направленных на опухоль-ассоциированные макрофаги, разновидность миелоидных клеток. Такие макрофаги обильно инфильтрируют солидные опухоли, секретируя ряд факторов, препятствующих развитию иммунного ответа. Различные злокачественные опухоли человека, включая рак толстого кишечника, молочной железы, легкого и простаты, демонстрируют четкую корреляцию между плотностью инфильтрации злокачественного новообразования опухоль-ассоциированными макрофагами и неблагоприятным прогнозом. А потому активность данных клеток расценивается как один из ключевых факторов прогрессирования опухоли. Соответственно опухоль-ассоциированные макрофаги рассматриваются как предполагаемые мишени для терапевтического вмешательства. Деплеция таких клеток, например антителом к рецептору макрофагального колониестимулирующего фактора человека (CSFR1), устраняет ингибирующее действие опухоль-ассоциированных макрофагов на эффекторные Т-лимфоциты и усиливает действие чекпойнт-ингибиторов. Препарат на основе такого антитела разрабатывается сейчас нашей компанией.

Итак, первоочередную задачу в создании новых препаратов для иммунотерапии рака я вижу в том, чтобы блокировать максимальное количество механизмов, с помощью которых опухоль уходит от иммунного ответа. В зависимости от особенностей опухоли у конкретного пациента, которые будут выявлять тесты на биомаркеры, лечащий онколог сможет подобрать комбинацию препаратов, которая позволит воздействовать адресно на те пути

противодействия иммунной системе, которые реализуют опухолевые клетки.

— **Недавняя история, связанная с отрицательными результатами клинического исследования препарата ниволумаб в 1-й линии терапии немелкоклеточного рака легкого, еще раз подчеркнула необходимость диагностики экспрессии PD-L1 опухолевых клеток. Но ведь подобная экспрессия не единственный механизм иммуносупрессии. Как, на Ваш взгляд, в будущем будут отбираться оптимальные пациенты для назначения чекпойнт-ингибиторов и какие диагностические методы будут использоваться для этого?**

— Весьма показательным предиктором ответа опухоли на терапию служит и так называемая мутационная нагрузка. Ведь чем больше генетических изменений и повреждений в опухоли, тем больше в клетках опухоли так называемых неоантигенов, то есть мутантных белков, чужеродных для организма, на которые иммунная система потенциально может дать ответ. Поэтому изучение мутационной нагрузки и генетической нестабильности позволяет выделить тех пациентов, у которых антигенность опухоли наиболее высока и у которых появляется наибольший шанс получить хороший ответ на иммунотерапию.

— **Расскажите, пожалуйста, на каких стадиях находятся разработки и исследования иммуноонкологических препаратов компании BIOCAD?**

— Наш наиболее продвинутый проект — это препарат, получивший рабочее название BCD-100, на основе антитела к PD-1, рецептору программируемой гибели Т-лимфоцитов. По этому лекарству завершилась I фаза клинических испытаний, мы уже приступаем ко II фазе. Недавно прошли экспертные советы с участием ведущих российских онкологов, в рамках которых обсуждались дизайны исследований с участием пациентов, страдающих меланомой и раком легкого.

Летом этого года начнутся клинические испытания наших препаратов у пациентов с раком почки и опухолями лимфатической системы, колоректальным раком, ассоциированным с микросателлитной нестабильностью. Это как раз та когорта пациентов с раком кишечника, в опухолевых клетках которых повышена мутационная нагрузка.

Недавно мы подали в Минздрав заявку на проведение клинического исследования разработанного нами антитела к рецептору CTLA-4. Препарат на основе этого антитела имеет механизм действия, аналогичный ипилимумабу. Мы планируем провести клиническое исследование этого антитела в комбинации с нашим антителом к рецептору PD-1 в популяции пациентов с метастатической меланомой. Еще одно разрабатываемое нами моноклональное антитело к PD-L1-лиганду сейчас находится на стадии доклинических испытаний (опыты на приматах), и летом мы подадим в Минздрав заявку на клиническое исследование I фазы. К концу этого года ожидаем, что 3 иммунотерапевтических препарата нашей компании будут проходить клинические исследования, а в 2018 г. еще минимум 2–3 чекпойнт-ингибитора.

— **С учетом сложности выбора оптимальной терапевтической комбинации расскажите, пожалуйста, подробнее о клинических исследованиях будущих иммуноонкологических препаратов.**

— У пациентов, которые примут участие в описанных мной клинических исследованиях, будут изучены различные биомаркеры, установлена их корреляция с ответом на терапию. Цель этих

работ состоит в том, чтобы, применяя иммуноонкологические препараты в рутинной онкологической практике, врач смог бы на основании тестов на биомаркеры подбирать оптимальную комбинацию препаратов и использовать ее для тех пациентов, у которых она будет наиболее эффективна.

Уже сейчас в клиническом исследовании препарата BCD-100 мы тестируем разные дозы и режимы применения у пациентов с меланомой, чтобы определить оптимальные дозы и интервалы между введениями, которые позволят достичь наилучшего ответа у наибольшего числа пациентов.

ОНКОПОРТФЕЛЬ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ BIOCAD



В течение ближайших 2 лет, когда, как я надеюсь, уже шесть наших препаратов будут проходить клинические исследования, мы планируем предоставлять эти лекарства в рамках программы раннего доступа для бесплатного использования их российскими врачами в терапии пациентов с терминальными стадиями онкологических заболеваний, у которых альтернативных способов лечения нет. Мы ожидаем, что с помощью врачей-исследователей уточним те оптимальные режимы, которые обеспечат наилучшие показатели эффективности терапии. Есть надежда, что в результате этой работы мы сможем увеличить до 70–80% число пациентов, у которых опухоль поддается контролю при лечении чекпойнт-ингибиторами.

— **А каким образом «конструируют» новые иммунные противоопухолевые препараты другие фармкомпании?**

— Перспективно направление, где иммунную терапию предполагается осуществлять комбинацией чекпойнт-ингибиторов на основе моноклональных антител, а также медикаментов, представляющих по своей структуре так называемые малые молекулы. Это, в частности, соединения, блокирующие фермент IDO1. Он участвует в метаболизме триптофана. Повышенная активность данного фермента в опухоли уменьшает концентрацию триптофана в опухолевом микроокружении, что оказывает мощное иммуносупрессивное действие на эффекторные Т-лимфоциты.

— **Получается, что при дефиците триптофана в микроокружении опухолевых клеток Т-лимфоциты теряют способность эффективно распознавать и уничтожать своих противников?**

— Это так. Причем в докладах, представленных на прошедшем в апреле конгрессе Американской ассоциации по изучению рака, было показано, что комплексная терапия чекпойнт-ингибиторами с блокаторами фермента IDO1 существенно увеличивает эффективность ан-

ти-PD-1-терапии. Поэтому сейчас мы внимательно рассматриваем возможности клинических исследований, оценивающих эффекты наших моноклональных антител в комбинации с низкомолекулярными IDO1-ингибиторами.

Мы считаем обнадеживающим и другое направление: противоопухолевые вакцины и особенно мРНК-вакцины. Даже при наличии активно функционирующих Т-лимфоцитов и при условии, что мы устранили все перечисленные мной факторы, препятствовавшие эффективному противоопухолевому ответу, случается, что часть раковых клеток все же не может быть уничтожена иммунной системой.

Причина в недостаточной представленности опухолевых антигенов — молекул, по которым иммунная система отличает раковые клетки от здоровых.

В этой ситуации перспективно введение в организм пациента опухоль-ассоциированных антигенов, присутствующих в опухоли лишь в небольшом количестве. Так мы усиливаем иммунный ответ, увеличивая его амплитуду. И тогда даже при низкой иммуногенности опухоли можно с помощью таких вакцин достичь надежного противоопухолевого ответа.

Один из наших новых проектов — развитие технологии мРНК-вакцинации, когда в организм пациента вводится не белок, как при обычной вакцинации, а молекулы РНК, кодирующие этот белок.

С использованием липосомальных форм доставки данные молекулы мРНК попадают в антиген-презентирующие клетки. В результате антигены эффективно презентуются Т-лимфоцитам. И тогда даже низкоиммуногенные опухоли вызывают иммунный ответ. Наши зарубежные коллеги уже показали в своих исследованиях, что комбинация чекпойнт-ингибиторов с мРНК-вакцинами существенно увеличивает эффективность иммунотерапии онкологических заболеваний.

— **Широко обсуждаются механизмы резистентности к чекпойнт-ингибиторам. Разрабатываются ли компанией BIOCAD подходы к преодолению этих механизмов?**

— Как я уже сказал, хотя у опухоли есть много способов ухода от иммунного ответа, на каждый из них уже есть или создается свой инструмент преодоления.

Если в организме пациента с онкологическими заболеваниями недостаточно опухолевых антигенов, чтобы запустить иммунный ответ,

можно искусственно увеличить количество их поступления в кровотоки за счет облучения опухолевой ткани, введения таргетных или химиопрепаратов. Если антигены есть, но они недостаточно презентуются, на помощь приходят мРНК-вакцины.

Если ресурсы иммунной системы исчерпаны, что бывает, например, у пожилых пациентов, пациентов с хроническими заболеваниями, можно «подстегнуть» активность Т-лимфоцитов за счет введения пациенту моноклональных антител к белкам CD137, OX40. Препараты на основе этих антител сейчас также разрабатываются нашей компанией.

О том, как решаются проблемы, если Т-лимфоциты недостаточно поступают в строму опухоли, либо регуляторные Т-лимфоциты подавляют активность эффекторных Т-лимфоцитов, или опухоль-ассоциированные макрофаги ослабляют иммунный ответ, я уже вам рассказывал. Наконец, если в иммунной системе пациента противоопухолевые Т-лимфоциты не образуются совсем, их можно создать искусственно благодаря CAR-T-технологии. На основе лимфоцитов, полученных от этого же пациента, методами геной инженерии создаются Т-лимфоциты с химерными рецепторами, селективно распознающими антигены опухолевых клеток. В результате эти химерные Т-лимфоциты приобретают способность уничтожать раковые клетки.

Данный подход продемонстрировал высокую эффективность при В-клеточных лимфо-пролиферативных заболеваниях. Мои коллеги в BIOCAD сегодня разрабатывают новые методы CAR-T-терапии солидных опухолей.

— **Видите ли Вы принципиально новые эффекты иммунотерапии рака по сравнению с таргетной терапией?**

— Безусловно. Иммунотерапевтические препараты — это первый за всю историю борьбы с раком класс противоопухолевых лекарств, способных обеспечить по-настоящему длительный, то есть многолетний, контроль над злокачественным новообразованием. Эффективность таргетных препаратов, как правило, сохраняется в течение нескольких месяцев. Затем опухоль становится резистентной, и рак продолжает прогрессировать. К тому же любой таргетный препарат эффективен лишь до тех пор, пока пациент не перестанет получать его.

Что же касается препаратов, которым посвящена наша беседа, то у ряда пациентов они запускают самоподдерживающуюся продуктивную реакцию иммунной системы, продолжающуюся и после отмены этих лекарств. Результатом становится замедление или даже прекращение прогрессирования рака.

На недавнем съезде американских онкологов, о котором я уже рассказывал, были представлены данные пятилетнего наблюдения за пациентами с метастатической меланомой и метастатическим раком легкого. Они участвовали еще в регистрационном исследовании ниволумаба, и 16–18% таких пациентов живут уже 5 лет.

Таким образом, метастатическая меланома и рак легкого, одни из самых опасных опухолей человека, уже могут рассматриваться у ряда пациентов как хронические контролируемые заболевания. Достичь этого результата, который еще в начале 2010-х гг. онкологи расценили бы как научную фантастику, стало возможным только благодаря иммунотерапии. ●

Подготовил **Александр Рылов**

Первый случай генотерапии у человека с НМРЛ

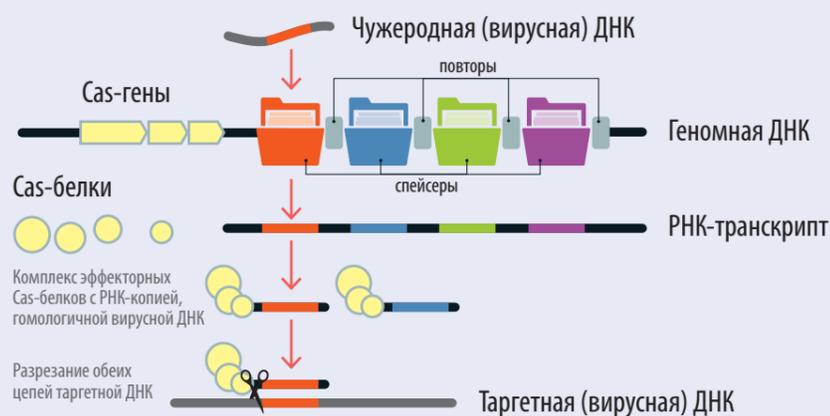
Китайские ученые Сычуаньского университета впервые в клинической практике терапии онкологических заболеваний применили технологию редактирования генома с помощью системы CRISPR-Cas.

CRISPR-Cas система у бактерий

Еще 30 лет назад у бактерий были обнаружены особые участки генома, представляющие собой короткие палиндромные кластерные повторы или CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Между этими регулярными повторами расположены уникальные последовательности спейсеров. Впоследствии обнаружили, что уникальные последовательности спейсеров гомологичны различным участкам нуклеиновых кислот вирусов и бактериофагов, с которыми бактериальная клетка когда-либо встречалась. Таким образом, CRISPR можно рассматривать как картотеку «историй болезни» бактерии, в которой между разделителями (повторами)

лежат истории каждой «болезни» — спейсеры (см. рисунок).

Рядом с участками CRISPR располагаются гены, кодирующие Cas-белки (CRISPR-associated). При встрече с неизвестным вирусом Cas-белки вырезают фрагмент вирусной ДНК и формируют новый спейсер, пополняя картотеку новой «историей болезни». Эффекторные Cas-белки формируют комплекс с РНК-копией спейсера. В случае обнаружения последовательности ДНК уже «знакомой» вируса (комплементарной РНК-копии) Cas-белки разрезают обе цепи ДНК возбудителя в определенных местах, тем самым обезвреживая его.



CRISPR-Cas представляет собой систему природного адаптивного «иммунитета» у бактерий и архей против чужеродных нуклеиновых кислот вирусов и фагов.

Эта система представляет особый интерес, так как может быть применена для редактирования генетической информации, например при терапии наследственных, хронических вирусных и онкологических заболеваний человека. Используя систему CRISPR-Cas, можно либо совсем вырезать «неправильный» ген, либо встав-

ить «здоровый» за счет гомологичной рекомбинации, либо предоставить нужный образец. В июле 2016 г. этическим комитетом больницы при Сычуаньском университете Западного Китая (Sichuan University's West China Hospital, Chengdu) получено разрешение на проведение испытания с применением CRISPR-Cas для редактирования Т-лимфоцитов у пациентов с раком легких.

Первый этап исследования решили провести с участием только 1 пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), устой-

чивым к химио-, лучевой терапии и другим методам лечения. Из крови пациента выделили иммунные клетки. Используя CRISPR-Cas9, у выделенных Т-лимфоцитов вырезали ген, кодирующий белок PD-1 (Programmed cell death-1). Модифицированные клетки культивировали с целью увеличения их числа, а затем возвратили в организм пациента.

справка

Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Взаимодействие PD-1 со своим лигандом PD-L1 запускает механизм программируемой смерти Т-клетки, тем самым подавляя иммунный ответ. Известно, что опухолевые клетки способны экспрессировать на своей поверхности лиганды к PD-1, «избегая» иммунного ответа.

В ходе исследований показано, что блокада PD-1/PD-L1 сигнального пути приводит к значительному клиническому ответу у пациентов с различными типами онкологических заболеваний. В настоящее время в иммунотерапии уже используются препараты антител к PD-1 и PD-L1.

Исследователи надеются, что в отсутствие PD-1 модифицированные Т-клетки смогут атаковать опухоль и помогут победить болезнь. По словам ведущего исследователя, онколога Лу Ю (Lu You), терапия проходит успешно, пациенту запланирована 2-я инфузия генетически модифицированных Т-лимфоцитов. При дальнейшем успешном лечении и отсутствии выраженных побочных эффектов количество участников исследования планируется увеличить до 10. Пациентам с метастатическим НМРЛ будет проведено 2–4 инфузии модифицированных Т-клеток. Все участники будут находиться под наблюдением в течение 6 мес с целью выявления побочных эффектов и определения безопасности процедуры, а также оценки эффективности терапии.

Следует отметить, что еще прошлым летом группой американских ученых получено одобрение на проведение клинического исследования по геномному редактированию с использованием системы CRISPR-Cas. Исследователи планируют «вырезать» гены PD-1 и TCR у Т-лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами (Chimeric antigen receptor). В экспериментах на мышах показано, что такие генетически модифицированные Т-клетки способствовали значительному уменьшению опухолей. Старт исследования намечен на июнь–июль этого года.

С апреля 2017 г. группа сотрудников Сычуаньского университета начала проводить исследование с использованием CRISPR-Cas в отношении пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, предстательной железы и почечно-клеточным раком.

Использование системы CRISPR-Cas представляется перспективным и по другим направлениям. В культурах клеток и на животных успешно проведены эксперименты для таких наследственных заболеваний, как муковисцидоз, серповидноклеточная анемия, тирозинемия и других.

CRISPR-Cas может быть полезна и в борьбе с хроническими вирусными заболеваниями, при которых ДНК возбудителя встраивается в клеточный геном и персистирует в организме. Так, группе американских исследователей удалось вырезать ВИЧ из культуры клеток зараженных Т-лимфоцитов.

По словам специалистов, применение системы CRISPR-Cas намного проще и эффективнее других методов редактирования генома клетки. Использование этой методики может значительно ускорить процесс внедрения генотерапии в клиническую практику. ●

Подготовила Мария Дичева

Онкологи прошли реабилитацию в центре «Шередарь»



Центр реабилитации детей, перенесших тяжелые заболевания, фонда «Шередарь» 13–14 мая принял группу сотрудников НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для них в центре провели рекреационную программу по профилактике профессионального выгорания.

Волонтеры и сотрудники центра рассказали гостям об особенностях психосоциальной реабилитации детей, перенесших онкологические заболевания, о применяемых международных методиках и типах программ. Затем участники программы провели уик-энд в формате реабилитационных программ подопечных центра: стреляли из лука, учились варить мыло и делать сувениры в технике декупаж.

— Мы впервые за долгое время ощутили, что наконец-то можно расслабиться, что о тебе полностью заботятся, тогда как обычно на работе и дома это делаем мы, — поделилась впечатлениями педагог-психолог РОНЦ им. Н.Н. Блохина Елена Сухановская.

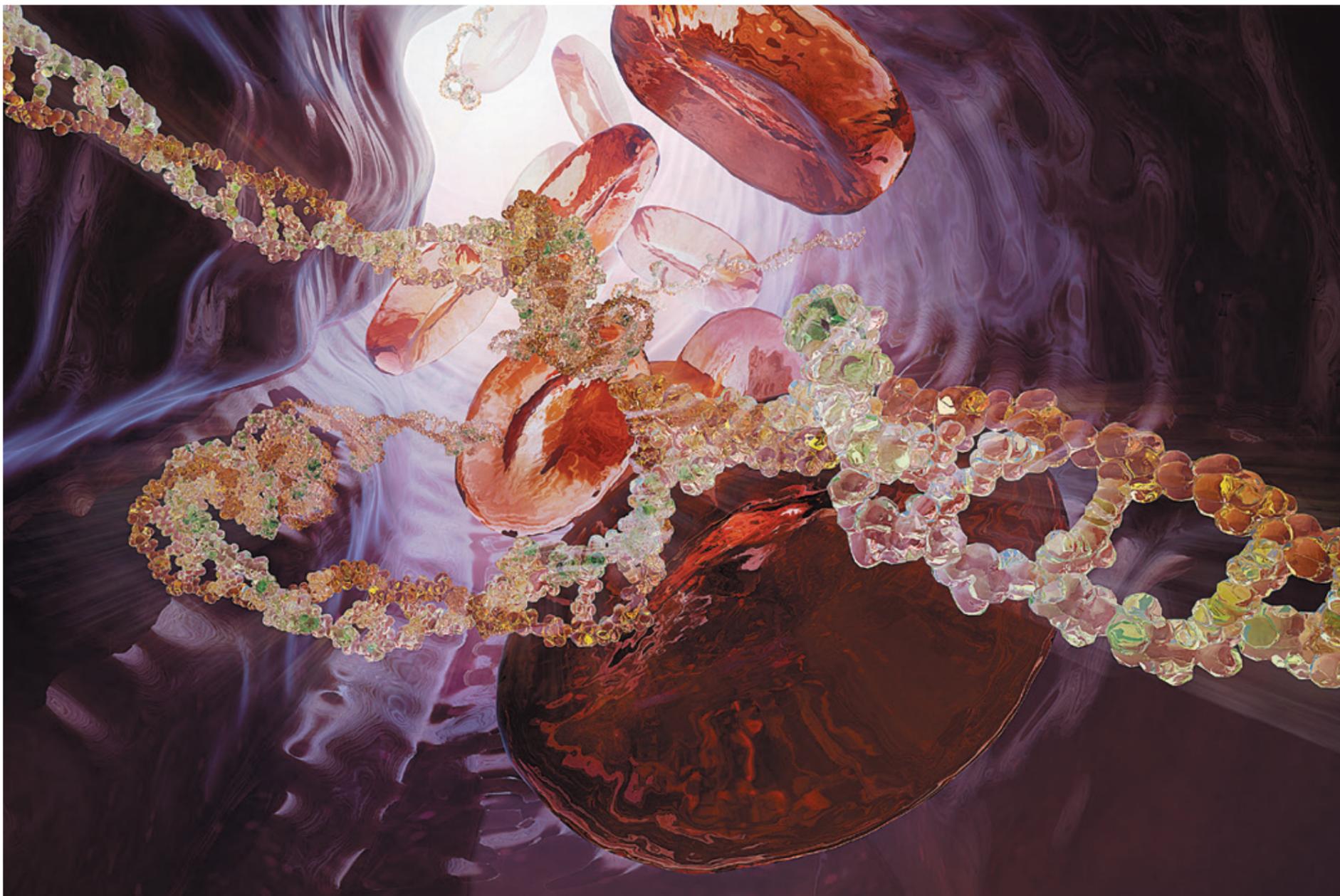
Руководитель реабилитационных программ фонда «Шередарь» Владислав Сотников говорит, что программа рассчитана на 40 участ-

ников. «Это первые наши шаги в работе с врачами. Пока мы запланировали 2 программы в год. Если начинание будет успешным, мы надеемся вовлечь в проект другие онкологические центры Москвы», — сказал Сотников. Он сообщил, что сотрудники РОНЦ им. Н.Н. Блохина попросили специалистов «Шередаря» провести дополнительный тренинг по навыкам общения со сложными пациентами и в тяжелых ситуациях, а также с родителями детей.

Контакты:
Благотворительный фонд реабилитации детей, перенесших тяжелые заболевания, «Шередарь»

Телефон: +7 (499) 372-15-53
E-mail: info@sheredar.ru

www.sheredar.ru



Исследование циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови – альтернативный метод определения мутаций гена EGFR при НМРЛ

«АстраЗенека» одной из первых внедрила в практику инновационный метод «жидкостной биопсии», при котором в качестве материала для исследований генетических нарушений используется опухолевая ДНК, свободно циркулирующая в плазме крови

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
цоДНК – циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота;
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого;
EGFR – рецептор эпидермального фактора роста.

- Анализ фрагментов опухолевой ДНК, циркулирующих в кровотоке, позволяет получить информацию о генетических мутациях в опухоли на основании неинвазивного теста и правильно подобрать лечение для пациента
- Использование цоДНК для определения мутации гена EGFR является альтернативой, если гистологический или цитологический материал недоступны для молекулярно-генетического исследования

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca 

Жидкие биопсии и выявление мутации гена *EGFR*

Определение мутаций гена *EGFR* при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) стало стандартом современной онкологии, поскольку назначение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 1-го и последующих поколений позволило существенно увеличить срок жизни ранее малокурабельных пациентов. Применение жидкой биопсии позволяет разрешить некоторые проблемы с выявлением такой мутации.

Ирина Анатольевна ДЕМИДОВА

К.м.н., заведующая лабораторией молекулярной биологии ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ»



Получение достаточного количества опухолевой ткани для проведения адекватного тестирования и выявления мутации до сих пор остается серьезным препятствием для назначения современного лечения. От 20 до 30% нуждающихся пациентов не могут подвергнуться инвазивным методам диагностики по причине сложного расположения опухоли или своего тяжелого состояния [1].

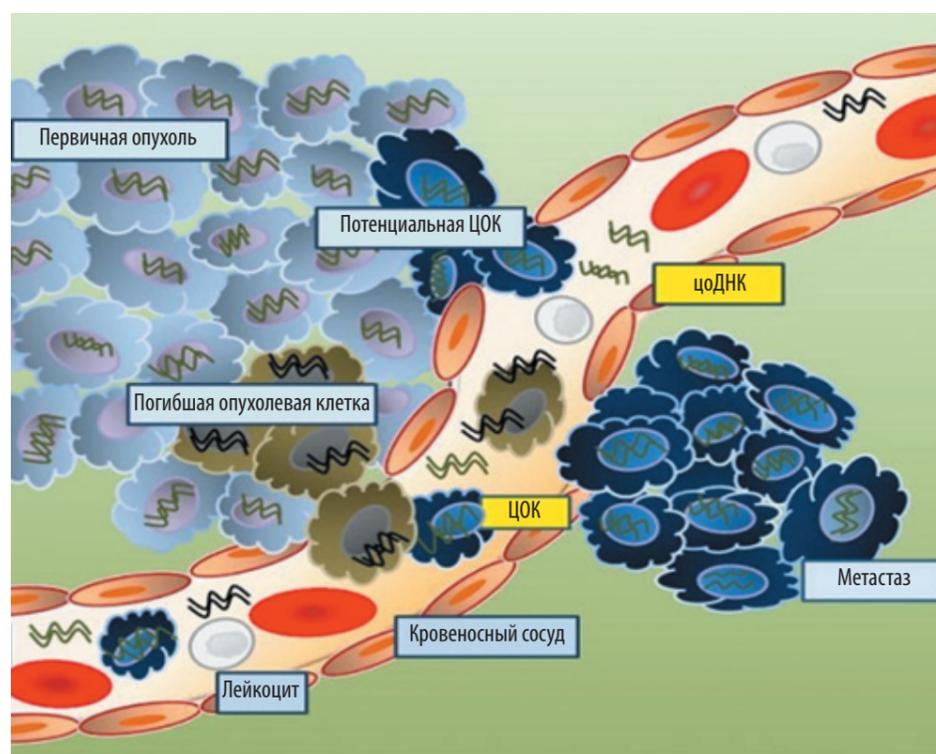
Привлекательный источник опухолевого материала в такой ситуации — циркулирующие в крови пациента опухолевые клетки (СТС — circulating tumor cells, ЦОК) и опухолевая ДНК (cfDNA — circulating free DNA, цоДНК). Их источник — опухолевые очаги, как первичные, так и метастатические (рис. 1). Выделение как ЦОК, так и цоДНК из большого числа биологических жидкостей (кровь, моча, слюна) получило название «жидкая биопсия».

и у пациентов с опухолевыми заболеваниями [3]. Как правило, цДНК представляет собой короткие фрагменты — продукты как здоровых тканей, так и опухолевых клеток [4]. Интересно, что опухоль, содержащая около 50 млн клеток, выделяет достаточное для определения в крови количество цоДНК, в то время как позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) способна увидеть опухоль размером не более 7–10 мм, то есть содержащую около 1 млрд злокачественных клеток [1].

Безусловно, количество цоДНК напрямую зависит от опухолевой массы, проведенной терапии, оперативного вмешательства и так далее, причем ее количество может колебаться от 0,01 до 90% всей цДНК. Нам пока не до конца известны все закономерности колебаний количества цоДНК [5].

Однако совершенствование новых методов транспортировки, выделения цоДНК из плазмы, появление новых высокочувствительных методик детекции мутаций позволили говорить о возможности внедрения исследований цоДНК в клиническую практику.

РИС. 1. ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ И ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК.



Новые открытия в геномике злокачественных опухолей не только существенно обогатили наше понимание этиологии и патогенеза онкологических заболеваний, но и значительно изменили алгоритмы диагностики, что, в свою очередь, во многом изменило традиционную лечебную тактику и привело к ранее невозможным успехам в лечении ряда заболеваний.

Срок их жизни в циркуляции короток (как правило, не превышает суток), однако при соблюдении необходимых условий, о которых будет упомянуто ниже, вполне достаточен для получения адекватного количества опухолевого материала. Как ЦОК, так и цоДНК имеют свои преимущества и недостатки в зависимости от задач исследователя (табл. 1).

Учитывая крайне малое количество ЦОК и существенную дороговизну их получения, наиболее приемлемым для практического использования считается цоДНК.

ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК

Феномен внеклеточной циркулирующей ДНК (цДНК) впервые описан в 1948 г. Практически у любого здорового человека возможно выявить цДНК, причем ее количество существенно увеличивается после физической нагрузки, а также превышает обычные значения при беременности

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦОДНК ПРИ НМРЛ

Использование цоДНК при НМРЛ имеет свои точки применения, достоинства и определенные сложности. Не стоит забывать, что биопсийный материал по-прежнему признается «золотым стандартом» диагностики, однако, как уже говорилось выше, получение его требует серьезных дорогостоящих манипуляций, иногда опасных для пациентов. Кроме того, современная обработка биопсийного

материала ведет к выраженному повреждению ДНК, что может привести к невозможности выполнения анализа или появлению артефакциальных мутаций [6]. Взятие образца из одного участка опухоли далеко не всегда отражает весь спектр генетических нарушений в связи с феноменом внутриопухолевой гетерогенности [7].

Наконец, повторные биопсии могут быть выполнены лишь у части пациентов при развитии

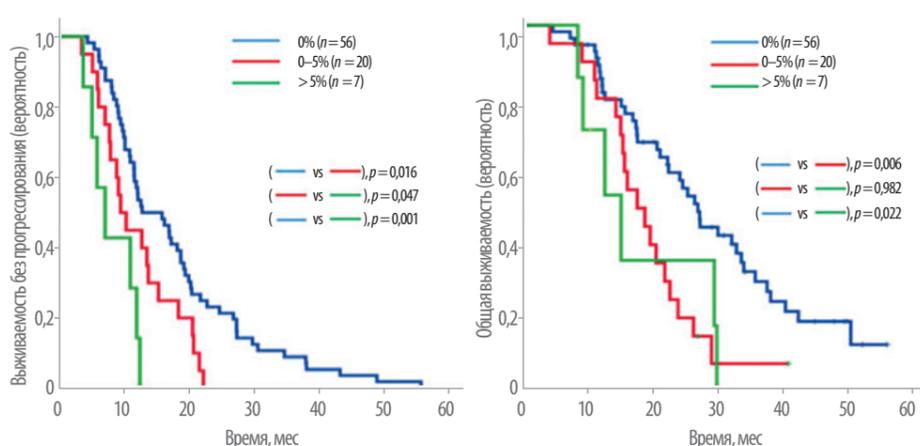
ТАБЛ. 1. ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ЦОК И ЦОДНК (HABER D., VELCULESCU V., CANCER DISCOVERY 2014 [2]).

Циркулирующие опухолевые клетки vs циркулирующая опухолевая ДНК		
	Преимущества	Недостатки
ЦОК	<ul style="list-style-type: none"> Возможность морфологической идентификации опухолевых клеток. Позволяет выполнять исследования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>, в том числе получать ксенографты. Возможно проведение всех молекулярных исследований. Возможно любое иммуноокрашивание. Так же, как и ctDNA, коррелирует с метастазированием и ответом на терапию. Может использоваться для навигации терапии. 	<ul style="list-style-type: none"> Крайняя немногочисленность и хрупкость. Требует весьма чувствительных и дорогостоящих методик выделения. Ложно негативная (за счет эпителиально-мезенхимальной транзиции) и ложно позитивная селекция. Гетерогенность популяции. Предпочтительный метод выделения не определен.
цоДНК	<ul style="list-style-type: none"> Более чувствительна в определении опухолевой массы. Так же, как и ЦОК, коррелирует с метастазированием и ответом на терапию. Потенциально может служить субстратом для определения маркеров резистентности к терапии. Может использоваться для навигации терапии. 	<ul style="list-style-type: none"> Ложно позитивные и ложно негативные результаты (крайне малое количество именно цоДНК, обнаружение мутаций в здоровых тканях пожилых людей или тканях доброкачественных опухолей). Функциональные методы невозможны. Невозможна стандартизация преаналитической фазы (степень контаминации ДНК здоровых тканей мало предсказуема).

прогрессирования и не могут быть часто использованы для контроля за течением болезни.

«Жидкие биопсии» лишены этих недостатков. ЦоДНК, выделенная из крови пациента с НМРЛ, не только позволяет провести первичное генетическое тестирование, но и отражает полный «генетический портрет» опухоли, так как несет информацию о структуре всех очагов поражения.

РИС. 2. ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИТК 1-ГО ПОКОЛЕНИЯ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА КЛЕТОК С МУТАЦИЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ T790M (WANG ET AL. PLOS ONE, 2014).



Забор крови для получения цоДНК дешев и безопасен для пациента и может проводиться с определенной периодичностью для исследования появления возможных мутаций резистентности еще до клинических признаков прогрессирования. Более того, в ряде случаев выявление мутаций резистентности (а именно T790M) в первичных образцах может помочь доктору правильно выбрать тактику лечения с самого начала заболевания [8].

Проведенные в последние годы исследования подтверждают высокую конкордантность между мутационным статусом гена EGFR в парных образцах опухоли и цоДНК. Так, в исследовании Douillard et al. показана конкордантность мутационного статуса между опухолевыми образцами и цоДНК 94,3% с чувствительностью 65,7% и специфичностью 99,8% [9]. Похожие результаты получены Mok et al. В их исследовании конкордантность между мутационным статусом гена EGFR в парных образцах опухоли и цоДНК составила 88%, чувствительность — 75%, специфичность — 96% [10]. Эти данные подтверждают возможность использования цоДНК в клинической практике.

Наиболее интересны результаты исследований, использующих цоДНК для изначального определения резистентности опухоли к терапии ИТК 1-го поколения с помощью выявления первичной мутации T790M. Так, в работе Wang et al. показана худшая выживаемость носителей мутации резистентности, получавших ИТК 1-го поколения, в сравнении с пациентами без T790M, причем выживаемость пациентов ухудшалась с увеличением процента T790M+-клеток (рис. 2) [11].

Появление ИТК нового поколения, позволяющих эффективно бороться с мутациями резистентности, привело к необходимости периодического контроля за лечением, позволяющим как можно раньше назначить новый препарат и отслеживать его эффективность.

Именно исследования цоДНК показали свою значимость для этой цели, определяя динамику мутации резистентности раньше, чем стан-

дартные методы исследования выявляли прогрессию заболевания (рис. 3).

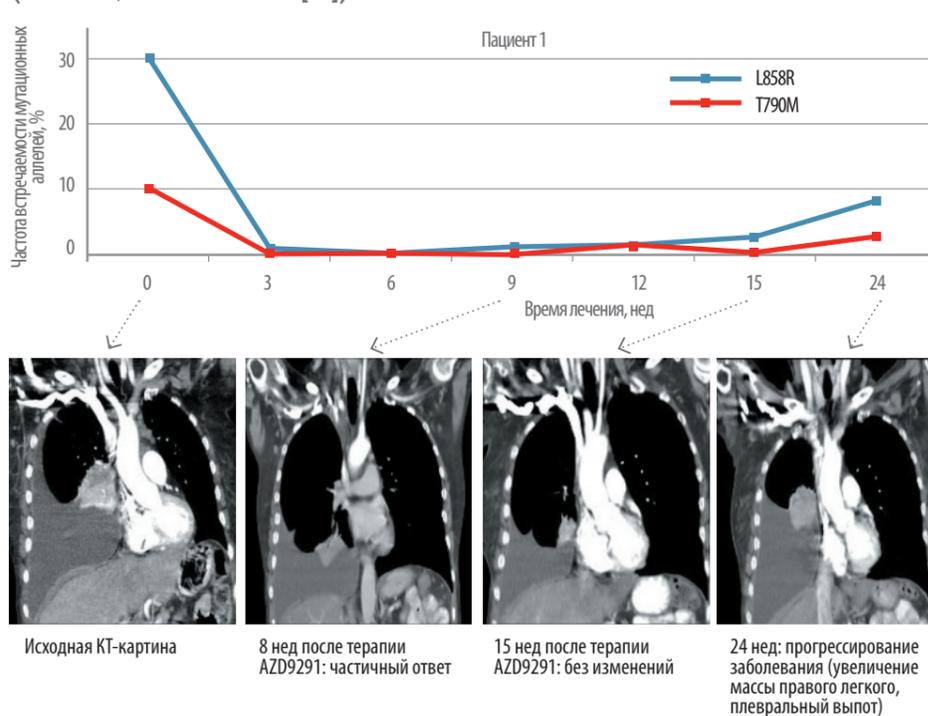
ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ С ЦОДНК

Конечно, успех работы с цоДНК связан с соблюдением определенных условий. Достаточно важное условие — правильный отбор пациентов. Пациенты с небольшой опухолевой массой, операбельные или имеющие единичные небольшие метастатические очаги, как

правило, не несут достаточного для детекции количества опухолевой ДНК в циркуляции и чаще всего не могут быть достоверно обследованы с помощью поиска мутаций в биологических жидкостях в рутинных условиях. Для работы с такими пациентами требуются особо чувствительные методы детекции, возможно, большее значение имеет определение ЦОК. В обычной практике для них все же предпочтительнее биопсия [13, 14].

Следующее важное условие — правильная работа с кровью: она должна быть либо в течение часа доставлена в лабораторию, либо взя-

РИС. 3. ДИНАМИКА ПРИСУТСТВИЯ АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИИ И МУТАЦИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ЦОДНК НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИТК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ И СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ (CHIA ET AL., LUNG CANCER 2016 [12]).



та в пробирки со специальным консервантом, сохраняющим целостность цоДНК в течение длительного времени, либо из нее немедленно должна быть выделена плазма и правильно заморожена. Разрушение цоДНК происходит практически поминутно [15]. Кроме того, все больше исследователей соглашаются с необходимостью забора не менее 10 мл крови для обеспечения гарантированного получения достаточного количества цоДНК.

Далее уже в лаборатории цоДНК должна быть выделена наиболее оптимальным способом и исследована наиболее чувствительным методом, доступным исследователям. Ниже приведены наиболее распространенные методы с указанием их чувствительности (табл. 2).

К сожалению, далеко не все методы доступны в нашей стране в связи с их дороговизной или отсутствием регистрации. Однако наиболее зарекомендовавшие себя методы, включающие несколько видов ARMS-PCR и цифровой (digital) полимеразной цепной реакции (ПЦР), вполне доступны и используются лабораториями, входящими в программу Российского общества клинической онкологии «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации». Таким образом, исследования цоДНК при НМРЛ могут быть внедрены для рутинной практики в ближайшее время и в нашей стране, после прохождения необходимых процедур стандартизации и валидации методик. ●

Список литературы находится в редакции.

ТАБЛ. 2. МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ЦОДНК, ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ, (FRANCIS ET STAIN, INT J MOL SCI, 2015 [16])

Метод	Чувствительность, %	Виды опухолей	Гены/мутации	Клиническое применение	Источники
Цифровая капельная ПЦР	~ 0,001–0,03	НМРЛ	EGFR T970M	Выбор тактики лечения, резистентность	[40, 41]
	0,04	НМРЛ	EGFR	Выбор тактики лечения	[42]
	0,01	Рак молочной железы	PIK3CA	Прогноз	[43]
	0,1	Колоректальный рак	KRAS	Выбор тактики лечения	[40]
	0,005	Меланома	BRAF V600E	Опухолевая нагрузка	[41]
«Холодная» цифровая капельная ПЦР	0,2–1,2	Множественный рак	EGFR, TR53	Наблюдение	[44]
Наножидкостная цифровая ПЦР	0,05	НМРЛ	EGFR T970M	Выбор тактики лечения, резистентность	[45]
Цифровая BEAM-ПЦР	0,01	Рак молочной железы	PIK3CA	Выбор тактики лечения	[46]
Cast-ПЦР	0,1–1	Рак яичника	Beta-globin	Прогноз	[47]
ARMS-ПЦР	~ 1	Колоректальный рак	KRAS, BRAF	Прогноз	[48, 49]
		Рак молочной железы	PIK3CA	Выбор тактики лечения	[50]
ПЦР-клемпинг	0,1–1	Колоректальный рак	KRAS	Выбор тактики лечения, прогноз	[51, 52]
		НМРЛ	EGFR	Диагностика	[53]
Синхронная ТЭС	0,01	НМРЛ	EGFR T970M	Выбор тактики лечения, резистентность	[54]
Секвенирование нового поколения	< 5	Рак яичника	TR53	Опухолевая нагрузка	[55]
		Рак молочной железы	Множественные	Выбор тактики лечения	[56]

ТЭС — электрофоретическая сепарация в температурном градиенте.
 ARMS — амплификационная система для идентификации мутаций.
 Cast-ПЦР — конкурентная аллель-спецификация ПЦР.



Ниволумаб одобрен для лечения метастатического РМП

В феврале 2017 г. в США были расширены показания к иммунотерапии препаратом ниволумаб (Опдиво). По результатам крупного исследования CheckMate 275, иммуноонкологический препарат ниволумаб одобрен для лечения цисплатин-резистентного метастатического и местно-распространенного уротелиального рака мочевого пузыря (РМП).

До недавнего времени эксперты отмечали неутешительный прогноз и крайне ограниченные возможности лечения распространенного РМП. Несмотря на чувствительность к стандартной химиотерапии (ХТ), средняя продолжительность жизни пациентов с метастазами составляла 9–15 мес [1–2]. При «золотом стандарте» ХТ цисплатином (GC и MVAC) объективный ответ достигнут у 40–70% пациентов, однако он был непродолжительным и достигался при значительном количестве побочных явлений [1–2]. Более того, в 25–50% случаев пациентам отказывали в проведении ХТ.

До 2015 г. единственным препаратом, показавшим свое преимущество во 2-й линии в сравнении с поддерживающим лечением (статистическая значимость различий в общей выживаемости (ОВ) установлена только при повторном анализе исследования), был винфлуинин [3]. Лишь 10% пациентов с цисплатин-резистентным течением метастатического РМП (мРМП) отвечают на последующие линии ХТ [4–5], при этом 12 мес переживают не более 20% [6].

Ниволумаб (Опдиво) стал вторым иммуноонкологическим препаратом, зарегистрированным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения распространенного уротелиального РМП у пациентов, получавших ХТ на основе препаратов платины. Решение FDA основано на данных многоцентрового исследования CheckMate 275, опубликованного в январе 2017 г. в журнале *Lancet Oncology*.

В исследовании II фазы CheckMate-275 вошли пациенты ($n = 265$) с метастатическим (M1) и местно-распространенным неоперабельным (T4b, N2-3) уротелиальным раком с прогрессированием заболевания после стандартной цисплатинсодержащей ХТ. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед; эффективность терапии оценивалась по критериям RECIST v1.1. Неблагоприятные прогностические факторы на момент начала терапии присутствовали у большинства пациентов (метастазы в печени у 28%, висцеральные метастазы у 84%, статус ECOG ≥ 1 у 46%). Почти каждый 3-й (29%) пациент предварительно получил не менее 2 линий цитотоксической ХТ.

По результатам исследования частота объективного ответа (ЧОО) при терапии ниволумабом составила 19,6% (95% ДИ 15,0–24,9), в том числе у 2,6% пациентов отмечена полная регрессия опухоли. Стабилизация заболевания установлена у 23%, прогрессирование — у 39% пациентов. Медиана ОВ составила 8,74 мес (95% ДИ 6,05 — верхняя граница не достигнута).

Ниволумаб показал эффективность (ЧОО > 10%) во всех подгруппах пациентов, за исключением пациентов с одновременным наличи-

ем 3 факторов риска по Bellmunt [7]. На эффективность ниволумаба не оказывали влияния число и локализация метастазов, статус ECOG, степень тяжести анемии, число предшествующих линий терапии. Противоопухолевый ответ получен независимо от степени экспрессии PD-L1 в биоптате опухоли (< 1%, $\geq 1\%$, $\geq 5\%$), однако у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 терапия была максимально эффективной (медиана ОВ — 11,30 мес, ЧОО — 28,4%, диапазон — 18,9–39,5%). У 77% пациентов с достигнутым на фоне монотерапии ниволумаба объективным эффектом ($n = 40/52$) эффект сохранялся и на момент завершения исследования, медиана продолжительности ответа не достигнута (диапазон 7,43 — не достигнута). Полученные данные свидетельствуют о возможности достижения стойкого клинического ответа у части пациентов.

Другим важным выводом исследования стало подтверждение безопасности ниволумаба у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря (мРМП) после предшествующей ХТ. Нежелательные явления III–IV степени наблюдались у 18% пациентов. Наиболее распространенными проявлениями токсичности III–IV степени были диарея (2%), слабость (2%), кожная сыпь (1%).

Иммуноассоциированные побочные эффекты носили преимущественно контролируемый характер, так как исчезали после введения кортикостероидов. Вынужденное прекращение лечения в связи с непереносимой токсичностью потребовалось для 5% пациентов (пневмонит, одышка, кожная сыпь и др.), 3 пациента скончались от осложнений, связанных с терапией (пневмонит, острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность). В исследовании не зарегистрировано ни одного эпизода фебрильной нейтропении. В целом исследователями отмечен благоприятный профиль переносимости ниволумаба, что, по мнению экспертов, обусловлено отсутствием прямого повреждающего действия на клетки.

Еще одним доказательством эффективности и безопасности ниволумаба у пациентов с мРМП стал промежуточный анализ исследования CheckMate-032. Задача этого исследования I/II фазы заключалась в оценке эффективности ниволумаба в монотерапии или комбинации с другими иммунопрепаратами (ипилиумаб, кобиметиниб) при лечении различных солидных опухолей (трижды негативный рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак желудка, рак поджелудочной железы и другие).

Результаты исследования представлены на ASCO 2016 г. проф. Падмани Шарма из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона. Обязательным условием включения пациентов стала предшествующая ХТ на основе препаратов платины (неoadъювантной, адъювантной или 1-й линии терапии).

ТАБЛ. ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ II ФАЗЫ).

Препарат	Уротелиальный рак	Почечно-клеточный рак
<i>Анти-PD-1-ингибиторы</i>		
Ниволумаб	Объективный ответ — 24%	Преимущество ОВ
Пембролизумаб	Объективный ответ — 25%	—
<i>Анти-PD-L1 ингибиторы</i>		
Атезолизумаб	Объективный ответ — 15%	Объективный ответ — 15%
Авелумаб	Объективный ответ — 18%	—
Дурвалумаб	Объективный ответ — 31%	—

Из 86 пациентов с мРМП, включенных в анализ, 65% пациентов имели хотя бы один фактор неблагоприятного прогноза. При длительности наблюдения 15,2 мес объективный ответ получен у 24,4% пациентов (у 25,7% пациентов с измеряемыми очагами), в том числе полный ответ — у 6%. Стойкий клинический эффект сохранялся у 63% пациентов, ответивших на терапию ($n = 11/19$). Увеличение ОВ обнаружено у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (медиана ОВ составила 16,2 против 9,9 мес у пациентов с PD-L1 < 1%) при сопоставимой ЧОО (24 против 26%). Контролируемый профиль безопасности: нежелательные явления III–IV степени выявлялись у 22% пациентов, серьезные побочные эффекты — у 10%. Вынужденно прекратили лечение 3% пациентов из-за пневмонита и тромбоцитопении IV степени. Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилиумабом (анти-CTLA-4 иммуноонкологический препарат) будут опубликованы позже.

В мае 2016 г. в приоритетном порядке FDA одобрило другой иммунопрепарат — атезолизумаб (анти-PD-L1-антитело) — для лечения распространенного уротелиального РМП, приняв во внимание 15%-ный показатель ЧОО, достигнутый в крупном исследовании II фазы IMvigor 210. Важно, что исследование было двухкогортным: в одну группу включались пациенты после предшествующей ХТ (когорта 2), в другую — пациенты с противопоказаниями к назначению цисплатина, которым атезолизумаб вводился сразу в 1-й линии (когорта 1).

Результаты показали значимое улучшение основных параметров как у пациентов, получавших иммунотерапию после ХТ, так и без нее. Атезолизумаб в 1-й линии повышал медиану ОВ до 15,9 мес, с частотой полного ответа 9% (13% у пациентов с высокой экспрессией PD-L1). Во 2-й линии медиана ОВ достигла 7,9 мес в общей популяции и 11,9 мес для пациентов с высокой

экспрессией PD-L1; к 21-му мес наблюдения медиана длительности ответа не была достигнута. Объективный ответ наблюдался независимо от экспрессии PD-L1, почти у половины ответивших пациентов отмечена полная регрессия опухоли. Нежелательные явления III–IV степени реже наблюдались у пациентов в 1-й линии иммунотерапии, чем у предлеченных после ХТ (12 и 16% соответственно). На терапию отвечали пожилые пациенты старше 80 лет, а также имеющие неблагоприятный прогноз.

Таким образом, в серии исследований получены результаты, свидетельствующие об эффективности и безопасности монотерапии ниволумабом и атезолизумабом у пациентов с мРМП, получавших стандартную ХТ на основе препаратов платины. По сравнению с данными мета-анализа, оценивающего эффективность 2-й линии терапии [5], ниволумаб выигрывает у винфлуина за счет достижений более высокой медианы ОВ (8,74 против 6,98 мес), большей ЧОО (19,6 против 14%) и его продолжительности (9,4 против 7,4 мес). Преимущество ниволумаба в том, что его можно назначать пожилым, а также пациентам с противопоказаниями к ХТ при относительно приемлемом и контролируемом уровне токсичности.

Препарат ниволумаб (Опдиво) с декабря 2016 г. уже зарегистрирован в Российской Федерации для лечения трех основных нозологических групп: неоперабельной и метастатической меланомы, местно-распространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого, распространенного почечно-клеточного рака. В США препарат одобрен также для лечения пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, лимфомой Ходжкина. ●

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Андрей Киричек**

Ниволумаб при лечении немелкоклеточного рака легкого

За несколько дней до наступления 2017 г. в Российской Федерации был зарегистрирован новый противоопухолевый препарат ниволумаб, эффективный при лечении ряда злокачественных новообразований, в том числе немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Руслан Тагирович АБДУЛЛАЕВ

К.м.н., доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова



Ниволумаб выпускается компанией «Бристол-Майерс Сквибб» под названием «Опдиво®», относится к новому классу противоопухолевых препаратов — ингибиторов иммунных контрольных точек. Он блокирует рецептор программируемой клеточной смерти PD-1, препятствует связыванию последнего с лигандами PD-L1 и PD-L2 и потенцирует Т-клеточный цитотоксический иммунный ответ против опухолевых клеток.

В качестве монотерапии ниволумаб назначают пациентам с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ после неудачи предшествующей химиотерапии (ХТ).

Ниволумаб эффективен для лечения как плоскоклеточного, так и неплоскоклеточного НМРЛ вне зависимости от уровня экспрессии в опухолевой ткани PD-L1. Его эффективность доказана клиническими исследованиями.

В клиническом исследовании III фазы CheckMate-017 ($n = 272$) пациенты с IIIB/IV стадией плоскоклеточного НМРЛ и функциональным статусом 0–1 по шкале ECOG были разделены на 2 группы: получающие ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед в одной группе и доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед в другой группе. Большинство (90%) пациентов — настоящие или бывшие активные курильщики. Первичной конечной точкой исследования стал показатель общей выживаемости (ОВ).

В среднем пациенты получили 8 доз ниволумаба и 3 дозы доцетаксела. В группе ниволумаба медиана ОВ составила 9,2 мес по сравнению с 6,0 мес в группе доцетаксела ($OR = 0,59$; 95% ДИ 0,44–0,79; $p < 0,001$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) также значительно улучшилась, составив 3,5 мес для ниволумаба и 2,8 мес для доцетаксела ($OR = 0,62$; 95% ДИ 0,47–0,81; $p < 0,001$).

Частота объективных ответов (ЧОО) в исследовании CheckMate-017 отмечена у 23% пациентов (полный ответ у одного пациента), получавших ниволумаб, в 2 раза превысив таковую в группе доцетаксела (9%, нет полных ответов). Показатели одно- и двухлетней ОВ составили для ниволумаба 42 и 20% соответственно, для доцетаксела — 24 и 8%. Показатели ОВ и ВБП были схожими вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Другими словами, ниволумаб был одинаково эффективен во всех подгруппах, включая пациентов с PD-L1-отрицательными опухолями.

В другом, схожем по дизайну клиническом исследовании III фазы CheckMate-057 ($n = 582$) также продемонстрировано увеличение выживаемости у пациентов с неплоскоклеточ-

ным НМРЛ, получавших ниволумаб. Медианы ОВ составили 12,2 против 9,4 мес ($OR = 0,73$; 95% ДИ 0,59–0,89; $p = 0,002$). Медианы ВБП в обеих группах не различались ($OR = 0,92$; 95% ДИ 0,77–1,11; $p = 0,39$), хотя и были меньше в группе ниволумаба (2,3 против 4,3 мес). Пациенты с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ показали значительное увеличение медианы ОВ на ниволумабе по сравнению с доцетакселом (17,7 против 9,0 мес; $OR = 0,58$; 95% ДИ 0,43–0,79). У пациентов с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ ниволумаб не показал преимуществ перед доцетакселом (10,5 против 10,1 мес; $OR = 0,87$; 95% ДИ 0,63–1,19).

ЧОО при лечении ниволумабом составила 19% (4 случая полного ответа) по сравнению с 12% на доцетакселе (один случай полного ответа $p = 0,02$). Медиана длительности ответа при назначении ниволумаба почти в 3 раза превысила таковую при назначении доцетаксела, составив 17 против 6 мес. Показатели одно- и двухлетней ОВ составили для ниволумаба 51 и 29%, для доцетаксела — 39 и 16%.

Токсичность, связанная с лечением НМРЛ, развивалась значительно реже при назначении ниволумаба по сравнению с доцетакселом (69 против 88%). Нежелательные эффекты терапии III степени и выше наблюдались в 5 раз чаще при лечении доцетакселом (54 против 10%).

В исследовании CheckMate-057 отмечено увеличение эффективности ниволумаба при наличии экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Однако последующий анализ выявил, что глубокие и продолжительные ответы на терапию ниволумабом развивались и у пациентов без экспрессии PD-L1. Средняя продолжительность ответа на ниволумаб у пациентов с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ составила 17,2 мес. Среди зафиксированных четырех полных ответов на терапию ниволумабом в одном случае экспрессия PD-L1 была $< 1\%$, в 2 случаях — $\geq 1\%$, и еще в одном случае определение PD-L1 не поддавалось оценке. При исключении из анализа пациентов, умерших в течение первых 3 мес после начала лечения, оказалось, что пациенты с уровнем экспрессии PD-L1 $< 1\%$ значительно выигрывают от проведения терапии ниволумабом. Риск смерти в этой группе пациентов снижился на 34% ($OR = 0,66$). Поэтому исследование пришло к заключению, что определение уровня экспрессии PD-L1 не должно считаться подходящим биомаркером для проведения отбора пациентов на терапию ниволумабом.

Возможность терапии ниволумабом всем нуждающимся пациентам с НМРЛ без определения уровня PD-L1 может стать в нашей стране определяющим моментом для назначения эффективных препаратов из класса ингибиторов иммунных контрольных точек.

В России на данный момент не разработаны приемлемые тесты для количественного определе-

ния экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. Отдельные лаборатории определяют их уровень, но вопрос о процессе гармонизации лабораторных исследований до сих пор открыт. Можно ли будет доверять результатам определения уровня экспрессии PD-L1 в Российской Федерации? Возможно, да, но при соблюдении множества условий, требующих дополнительных финансовых и временных затрат, а также решения проблем логистики.

В начале апреля 2017 г. на ежегодном конгрессе Американской ассоциации по изучению рака были представлены первые данные о долгосрочной выживаемости пациентов с НМРЛ, получавших ниволумаб. Эти данные остаются единственными, позволяющими судить об отдаленной эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек при лечении НМРЛ. Речь идет об обновленных пятилетних результатах I фазы исследования CA209-003, в котором ниволумаб назначали пациентам с НМРЛ, получившим несколько линий ХТ.

Пятилетние показатели ОВ при назначении ниволумаба у сильно предлеченных пациентов с НМРЛ составили 16%. Подобные цифры более чем в 3 раза превышают исторические показатели выживаемости, наблюдаемые в эру ХТ НМРЛ в США. Из 129 пациентов, принявших участие в этом исследовании, при минимальной длительности наблюдения 58 мес оставались живыми 16% пациентов с плоскоклеточным НМРЛ и 15% с неплоскоклеточным НМРЛ. Из 16 пациентов, проживших 5 лет и более, у 12 отмечался частичный ответ на терапию, в 2 случаях — стабилизация заболевания и в оставшихся 2 случаях — прогрессия.

Таким образом, можно утверждать, что назначение ниволумаба пациентам с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ после неудачи предшествующей ХТ приводит к увеличению продолжительности жизни и к уменьшению токсичности противоопухолевого лечения. Эффективность ниволумаба не зависит от уровня экспрессии PD-L1. ●

ОПДИВО® (НИВОЛУМАБ)

Ожидай многого, достигай большего

ОПДИВО – первый PD-1 ингибитор^{1,*}

- Зарегистрирован в России для терапии:^{1,**}
 - немелкоклеточного рака лёгкого
 - почечно-клеточного рака
 - меланомы
- Значительное увеличение выживаемости при трёх видах опухолей^{2-6,†}

Краткая информация о препарате ОПДИВО®***

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®, МНН: ниволумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит ниволумаб 420 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб — человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы; в качестве монотерапии метастатического или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) после предшествующей систематической терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжёлые аутоиммунные заболевания; нарушение функции печени и почек. **Способ применения и режим дозирования:** 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной в/л инфузии с введением каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. **Особые указания:** исследования у беременных женщин не проводилось. Препарат может вызывать тяжёлые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РР:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

¹ Зарегистрированный в мире.
^{**} Зарегистрирован для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы, метастатического или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии, распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей систематической терапии.
^{***} Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.
[†] По сравнению со стандартной химиотерапией или зверлиномусом.

1. Инструкция по применению препарата Опдиво®. 2. Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015;373(2):123-35. 3. Borghaei H, et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39. 4. Motzer RJ, et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 5. Robert C, et al. N Engl J Med 2015;372(4):320-30. 6. Weber JS, et al. Lancet Oncol 2015;16:375-84.

1306017700109

На правах рекламы

Мутации и невезение

Два года назад в медицинской прессе шло бурное обсуждение статьи, опубликованной в журнале Science, авторы которой предположили, что причина большинства онкологических заболеваний — спонтанные генетические мутации, или, проще говоря, «невезение». Публикация вызвала некоторую дискуссию, в частности в отношении методов и расчетов. В марте в том же журнале Science опубликованы результаты еще одного исследования тех же авторов, подтверждающие прежние выводы.

В настоящее время общепринято, что развитие онкологических заболеваний происходит в результате постепенного накопления драйверных генетических мутаций, которые способствуют неконтролируемой пролиферации клеток. Каковы причины этих мутаций?

Большинство учебных пособий основную роль приписывает факторам окружающей среды и наследственности. Однако, по мнению ведущих авторов исследования доктора Кристиана Томасетти и Берта Вогелштейна, содиректора Центра Людвиг при Онкологическом центре Джона Хопкинса, основной причиной драйверных мутаций могут служить случайные ошибки, возникающие в процессе репликации ДНК в ходе нормального деления клеток.

ваемостью раком и делением нормальных стволовых клеток, независимо от внешних факторов. Средний коэффициент корреляции для всех стран составил 0,8.

Кроме того, продемонстрировано, что для развития онкологического заболевания необходимы две или более драйверные генетические мутации. Как мы уже отмечали, эти мутации могут быть обусловлены случайными ошибками в ходе репликации ДНК, факторами окружающей среды и/или наследственностью.

Чтобы оценить роль каждого из этих факторов в развитии того или иного онкологического заболевания, была разработана специальная математическая модель. Используя данные секвенирования ДНК из Онкологического

Сценарий развития рака легких значительно отличается. При этом типе рака 65% возникающих мутаций могут быть обусловлены факторами внешней среды, в первую очередь курением. И только 35% определяется ошибками копирования ДНК. Роль наследственности в развитии этой болезни до сих пор окончательно не определена.

В итоге подсчитано, что две трети (66%) из 32 изученных видов опухолей были результатом ошибок репликации ДНК. Только 29% опухолей могли быть обусловлены образом жизни или факторами окружающей среды, а 5% — наследственностью.

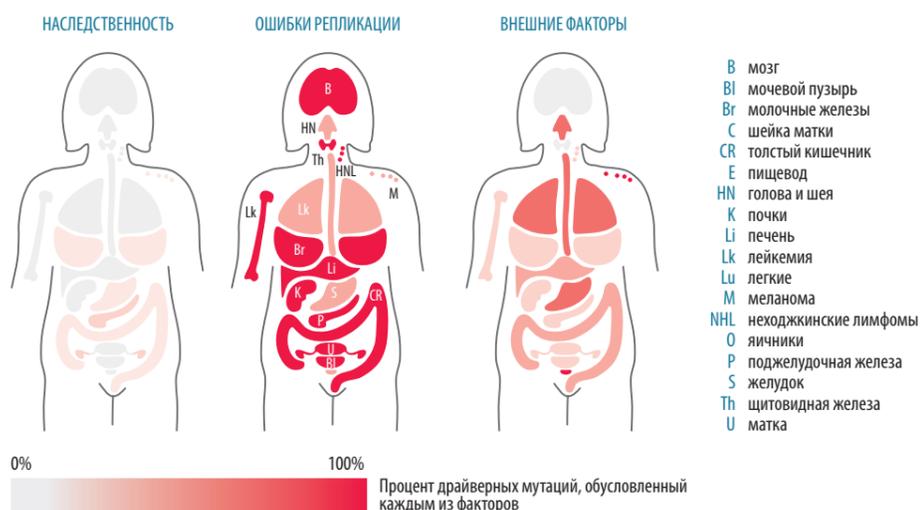
Авторы исследования подчеркивают, что их выводы согласуются с эпидемиологическими

исследованиями, предполагающими, что около 40% онкологических заболеваний можно предотвратить с помощью улучшения состояния окружающей среды. Причем не следует забывать о важности таких факторов, как диета, физическая активность и отказ от курения, так как это лучший способ первичной профилактики и снижения смертности от онкологических заболеваний.

В тех случаях, когда онкологические заболевания возникают из-за случайных ошибок репликации, независимо от факторов окружающей среды, единственным вариантом остается вторичная профилактика, то есть раннее выявление и эффективное лечение. ●

Подготовила Мария Дичева

ЭТИОЛОГИЯ ДРАЙВЕРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ У ЖЕНЩИН СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ



Источник: C. Tomasetti, B. Vogelstein, Science 24 Mar 2017: Vol. 355, Issue 6331, pp. 1330-1334

Это предположение может объяснить, почему онкологические заболевания встречаются в некоторых тканях гораздо чаще, чем в других.

Данная гипотеза основана на наблюдении, что в США риск развития опухолей в 25 различных тканях значительно коррелирует с общим количеством делений нормальных стволовых клеток в этих тканях. Ранее документально подтверждено, что каждый раз при делении нормальной человеческой стволовой клетки возникает примерно 3 мутации.

В ходе исследования авторы изучили взаимосвязь между количеством делений нормальных стволовых клеток и риском развития 17 видов злокачественных новообразований (ЗНО) в 69 странах по всему миру. Эти данные показали сильную корреляцию между заболе-

ванием геномного атласа (Cancer Genome Atlas), а также эпидемиологические данные из базы данных Исследования рака Великобритании (Cancer Research UK database), специалисты изучили мутации, обуславливающие чрезмерный рост клеток среди 32 типов опухолей.

С помощью математической модели показано, что при суммировании критических мутаций рак поджелудочной железы возникает в результате случайных ошибок копирования ДНК в 77% случаев. При этом только 18% мутаций обусловлены факторами окружающей среды и 5% — наследственностью.

В случае рака предстательной железы (РПЖ), головного мозга или кости более 95% мутаций вызваны случайными ошибками копирования.

**13-15 JULY 2017
SKOLKOVO-HYPERCUBE**

13-15 ИЮЛЯ 2017,
СКОЛКОВО-ГИПЕРКУБ

**INTERNATIONAL
CLINICAL TRIALS
WORKSHOPS – RUSSIA**

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС
ПО ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОЛОГИИ – РОССИЯ**

Application: www.rosoncoweb.ru
deadline 28 April 2017

Подача заявок: www.rosoncoweb.ru
прием заканчивается 28 апреля 2017

ASCO®
American Society of Clinical Oncology

RUSSCO
RUSSIAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY



Антикризисная терапия: недорогая альтернатива существующим антиэметикам

Группа зарубежных онкологов обнародовала обзор на основе данных PubMed по общедоступным вариантам антиэметогенной терапии. Это первая работа, в которой систематизированы знания о недорогих альтернативах существующим антиэметикам.

В настоящее время с целью профилактики тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией (ХТ) высокой и средней степени эметогенности, в клиниках часто используют дорогостоящие апрепитант и палонсетрон (NCCN guidelines for supportive care: Antiemesis Version 2.2017; Roila F. et al., 2010) (табл. 1). В связи с тем что далеко не все пациенты могут себе позволить приобрести дорогостоящие антиэметики, онкологам следует знать о возможных альтернативах антиэметогенной терапии, считают авторы обзора.

антиэметический режим (5-НТЗ + дексаметазон + антагонист рецептора NK-1).

Результаты другого мета-анализа (488 пациентов, 3 исследования) также подтвердили эффективность и безопасность применения режимов терапии, содержащих оланзапин, при профилактике тошноты и рвоты, индуцированных ХТ. Помимо этого, они выявили эффективность препарата в монотерапии прорывной рвоты, индуцированной ХТ (Hocking C.M., Kichenadasse G., 2014).

В связи с тем что у большинства онкологических пациентов имеется кахексия, прибавка в весе и повышение аппетита могут рассматриваться как преимущество терапии оланзапином.

При применении оланзапина необходимо контролировать артериальное давление, особенно при приеме антигипертензивных препаратов, так как он может потенцировать их действие.

Прием оланзапина не показан пациентам пожилого и старческого возраста, страдающим от обмороков и судорог, что послужило основанием для включения препарата по данному показанию в список критериев Бирса (American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel). В клинических исследованиях, направленных на изучение оланзапина в качестве средства профилактики тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, информация об этих нежелательных явлениях отсутствует. Последнее позволяет предположить, что кратковременный прием препарата безопасен.

Информация о том, насколько экономичнее антиэметогенный режим OPD в сравнении с APD, представлена в таблице 2.

В связи с тем что у большинства онкологических пациентов имеется кахексия, прибавка в весе и повышение аппетита могут рассматриваться как преимущество терапии оланзапином. Прием оланзапина не показан пациентам пожилого и старческого возраста, страдающим от обмороков и судорог, что послужило основанием для включения препарата по данному показанию в список критериев Бирса (American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel). В клинических исследованиях, направленных на изучение оланзапина в качестве средства профилактики тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, информация об этих нежелательных явлениях отсутствует. Последнее позволяет предположить, что кратковременный прием препарата безопасен. Информация о том, насколько экономичнее антиэметогенный режим OPD в сравнении с APD, представлена в таблице 2.

Результаты данных исследований свидетельствуют о возможном назначении имбиря для профилактики как минимум острой тошноты у онкологических пациентов. В ряде исследований доказана его антиэметогенная эффективность в отношении отсроченной тошноты (Manusirivithaya S. et al., 2004; Pillai A.K. et al., 2011).

Еще одно преимущество имбиря в том, что терапия не сопровождается значимыми нежелательными явлениями. Более того, во многих странах Южной Азии имбирь используется в качестве специи и пряности.

ТАБЛ. 1. СТОИМОСТЬ АНТИЭМЕТИКОВ, ЧАЩЕ ВСЕГО ИСПОЛЗУЕМЫХ В США ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ПРОВЕДЕНИЕМ ХТ.

Антиэметик	Стоимость, доллары
Апрепитант (125, 80, 80 мг)	647,50
Палонсетрон 0,25 мг в/в	493,20
Ондансетрон 8 мг	40
Оланзапин 10 мг	23,30
Метоклопрамид 10 мг	2,48
Дексаметазон 8 мг	1,98
Прохлорперазин 10 мг	2,73

Примечание: стоимость препаратов приведена по состоянию на июнь 2015 г. За исключением апрепитанта, цена указана за одну таблетку или одну дозу препарата.

ОЛАНЗАПИН

Оланзапин («Профилактика тошноты и рвоты: больше выбора» // Онкология Сегодня №4, август 2016 г. — ред.) — относительно недорогое и доступное лекарство, применение которого в качестве альтернативы апрепитанту способствует снижению затрат на курс ХТ одного пациента от 100 до 500 долларов (табл. 2). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Shutway NM TS, Jones CB, 2009) для сравнения оланзапина с апрепитантом приняли участие 18 пациентов, ранее не получавших ХТ. По результатам исследования терапия оланзапином обладала значительным преимуществом перед апрепитантом. Эффективность оланзапина была доказана по всем параметрам, включая полный контроль острой и отсроченной рвоты, а также частоты развития предшествующей рвоты (рвоту ожидания), острой и отсроченной рвоты.

В мета-анализ на основе данных 6 исследований (726 пациентов, 441 из них — китайцы) включили режимы антиэметогенной терапии, как содержащие, так и не содержащие оланзапин. Все пациенты получали ХТ высокой или средней степени эметогенности. Оказалось, что режимы антиэметогенной терапии, содержащие оланзапин, более эффективны при профилактике отсроченной тошноты и рвоты (Wang X.F. et al., 2014). Тем не менее лишь в двух из этих исследований в качестве контрольной группы использовался стандартный

Эффективность оланзапина при прорывной рвоте признана многими специалистами. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы (276 пациентов, высокоэметогенная ХТ) сравнивали оланзапин и метоклопрамид. Оланзапин оказался наиболее эффективным при контроле прорывной рвоты и тошноты. При наблюдении в течение 72 ч у 70% получавших оланзапин не было рвоты, еще у 68% пациентов — тошноты. В группе метоклопрамида аналогичные показатели составили 31 и 23% соответственно ($p < 0,01$) (Navari R.M. et al., 2013).

Большинство нежелательных явлений, обусловленных приемом оланзапина, известны со времени его использования в психиатрии. Это седация, сонливость, увеличение веса, гипергликемия, дислипидемия, ортостатическая гипотензия, экстрапирамидные расстройства (акатизия), а также проявления антихолинергического синдрома (сухость во рту, запоры, астения, тремор, диспепсия и головокружение) (Lohr L., 2008; Jordan K. et al., 2014; Navari R.M., 2013).

Помимо этого, применение оланзапина у пациентов психиатрических учреждений способствовало снижению порога судорожной активности, развитию диабета, удлинению интервала QT и в редких случаях инициировало развитие злокачественного нейролептического синдрома (Fonte C. et al., 2015).

ТАБЛ. 2. АНАЛИЗ ЗАТРАТ НА ПРИМЕНЕНИЕ АНТИЭМЕТОГЕННЫХ РЕЖИМОВ OPD И APD В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ.

Страна	Стоимость режима APD, доллары	Стоимость режима OPD, доллары	Экономия, доллары
США	1,143,00	589,00	554,00
Австралия	169,00	72,00	97,00

Стоимость режимов в Австралии представлена у Hocking C.M. и Kichenadasse G.

Примечание: APD: апрепитант (1–3 дня), палонсетрон (1 день), дексаметазон (1–4 дня); OPD: оланзапин (1–4 дня), палонсетрон (1 день), дексаметазон (1 день).

ИМБИРЬ

Имбирь обладает противорвотным действием. Механизмы данного эффекта до конца не ясны, но предположительно они связаны с регуляцией секреции и моторики желудочно-кишечного тракта (Yamahara J. et al., 1990; Wu K.L. et al., 2008), а также с взаимодействием с 5-НТЗ-рецепторами (Riyazi A. et al., 2007).

Эффективность имбиря оценивали в большом двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 744 онкологических пациента. Одна группа пациентов получала имбирь, другая — плацебо. Терапия имбирем/плацебо проводилась в течение 6 дней и начиналась за 3 дня до приема антагониста 5-НТЗ. Имбирь назначался всем участникам исследования в 1-й день каждого курса. В анализе участвовали 576 пациентов, подавляющее большинство (91%) из которых женщины. По результатам данного исследования, в срав-

Среди нежелательных явлений, обусловленных приемом имбиря, выделяют дискомфорт в животе, изжогу, диарею, а также снижение агрегации тромбоцитов, что теоретически может привести к кровотечению (Ryan J.L. et al., 2012; Marx W.M. et al., 2013). Но эти нежелательные явления представляют скорее научный, чем практический интерес.

ДЕКСАМЕТАЗОН В ЩАДЯЩЕМ РЕЖИМЕ

В современных руководствах по профилактике отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, назначение дексаметазона рекомендовано в течение первых 4 дней при ХТ высокой эметогенности и первых 3 дней курса при ХТ средней эметогенности.

В 2010 г. Aapro et al. опубликовали результаты исследования, в котором приняли участие 300 пациентов с злокачественными ново-

образованиями, ранее не получавших ХТ. Первой группе провели антиэметогенную терапию палонсетроном и дексаметазоном только в 1-й день курса. Второй группе терапия дексаметазоном продолжена во 2-й и 3-й дни на фоне режима АС (антрациклин, циклофосфамид). Однодневный прием дексаметазона в 1-й день ХТ по схеме АС оказался не менее эффективным, чем назначение дексаметазона в первые 3 дня курса. Равноэффективность касалась как полного контроля острой (69,5 и 68,5% соответственно) и отсроченной рвоты (62,3 и 65,8% соответственно), так и полного контроля рвоты вообще (53,6 и 53,7% соответственно).

В открытом клиническом исследовании III фазы, проведенном в Италии (332 пациента), эффективность палонсетрона и дексаметазона в 1-й день среднеэметогенного режима ХТ сравнивалась с назначением палонсетрона в 1-й день и пролонгированным приемом дексаметазона в течение первых 3 дней курса. Оказалось, что однодневный (щадящий) прием дексаметазона не менее эффективен, чем пролонгированный. Равноэффективность касалась как полного контроля острой и отсроченной рвоты, так и полного контроля рвоты вообще. Наиболее высокие результаты достигнуты при профилактике тошноты и рвоты, индуцированных проведением среднеэметогенной ХТ (не АС) (Celio L. et al., 2011).

При ретроспективном анализе этих 2 исследований оказалось, что прием дексаметазона в щадящем режиме не сопровождается значительной потерей антиэметогенных свойств препарата. Результат получен у пациенток, которым проведена ХТ на основе режима АС, и не зависел от их возраста (Celio L. et al., 2013).

Результаты рандомизированного открытого клинического исследования III фазы, проведенного недавно в Японии, подтвердили возможность избежать трехдневного назначения дексаметазона. В общей сложности в этом исследовании приняли участие 305 пациентов, которым проведена среднеэметогенная ХТ (не АС). Назначение палонсетрона (0,75 мг) и дексаметазона только в 1-й день курса ХТ было не менее эффективным, чем пролонгированный прием дексаметазона. Равноэффективность касалась полного контроля любого вида рвоты (66,2 и 63,6% соответственно) (Komatsu Y. et al., 2015).

В нерандомизированном итальянском клиническом исследовании II фазы показана возможность проведения среднеэметогенной ХТ на основе режима АС без назначения дексаметазона. Пациенты получали только палон-

сетрон в 1-й день курса ХТ. Назначение в качестве премедикации таких кортикостероидов, как преднизолон и гидрокортизон, делало последующий прием дексаметазона ненужным (Damian S. et al., 2013).

Несмотря на то что сам по себе дексаметазон недорогой препарат, назначение его в щадящем режиме позволяет избежать затрат, связанных с купированием множества нежелательных явлений, обусловленных приемом кортикостероидов: бессонницы, поражений желудочно-кишечного тракта, возбуждения, повышения аппетита, увеличения веса и кожной сыпи (Vardy J. et al., 2006). Таким образом, назначение дексаметазона в щадящем режиме позволяет избежать не только дополнительных затрат, но и положительным образом влияет на качество жизни пациентов.

АПРЕПИТАНТ В ЩАДЯЩЕМ РЕЖИМЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОТСРОЧЕННОЙ РВОТЫ

В опубликованной недавно работе Итальянской группы по противорвотным исследованиям (Italian Group for Antiemetic Research) изучалась эффективность однодневного назначения апрепитанта для профилактики отсроченной тошноты и рвоты.

Исследование выполнено у пациентов, получивших среднеэметогенный режим АС. В 1-й день курса всем пациентам назначали комбинацию антиэметиков по схеме APD, во 2-й, 3-й дни — дексаметазон или апрепитант. Оказалось, что эффективность обоих препаратов в отношении профилактики отсроченной рвоты и их токсичность одинаковые (Roila F. et al., 2014). При выборе дексаметазона подобная равноэффективность позволяет сэкономить около 350 долларов США.

Многие исследователи сомневаются в необходимости назначения палонсетрона данным пациентам (Celio L. et al., 2014). Несмотря на это в современных руководствах по антиэметогенной терапии рекомендовано назначение апрепитанта после комбинации антиэметиков по схеме APD. С финансовой точки зрения большое значение имеет эффективность приема только одного дексаметазона после этой комбинации.

В большом двойном слепом рандомизированном исследовании показано, что эффективность палонсетрона и гранисетрона при профилактике отсроченной тошноты одинаковая. Во 2-й и 3-й дни терапии пациенты получали прохлорперазин и любой антиэметик, за исключением дексаметазона. В этой же работе

показано, что эффект от прохлорперазина равен эффекту от апрепитанта (Roscoe J.A. et al., 2012). Основным критерием эффективности в данном исследовании служила средняя выраженность тошноты, которую оценивали 4 раза в день на 2-й и 3-й дни курса.

Значимость этой работы заключается в том, что при профилактике отсроченной тошноты вместо апрепитанта можно использовать дексаметазон и прохлорперазин (не отметили разницы между апрепитантом и прохлорперозином 86% пациентов). Более того, эффективность палонсетрона и гранисетрона оказалась одинаковой.

Поскольку далеко не все пациенты могут себе позволить приобрести дорогостоящие антиэметики, онкологам следует знать о возможных альтернативах антиэметогенной терапии.

В большинстве исследований, направленных на изучение апрепитанта при профилактике отсроченной тошноты, проводилось сравнение апрепитанта с плацебо, дексаметазоном или антагонистом 5-HT₃. Результаты этих исследований были положительными (Hesketh P.J. et al., 2003; Poli-Bigelli S., et al., 2003; Rapoport B.L. et al., 2010; Yeo W. et al., 2009). Тем не менее в 2 работах при оценке эффективности препаратов в отношении отсроченной тошноты разницы между сравниваемыми группами не выявлено (Roscoe J.A. et al., 2012; Schmoll H.J. et al., 2006).

МЕТОКЛОПРАМИД

В настоящих рекомендациях терапия метоклопрамидом одобрена только для лечения прорывной рвоты.

Итальянская группа по противорвотным исследованиям сравнила эффективность метоклопрамида с апрепитантом в профилактике отсроченной тошноты и рвоты после проведения ХТ на основе цисплатина (Feuer P., Jordan K., 2011). В рандомизированном двойном слепом исследовании все пациенты в 1-й день получали режим APD. Затем 1-я группа пациентов получала апрепитант (80 мг п/о 1 р/д 2-й, 3-й дни) и дексаметазон

(8 мг 2-4-й дни), а 2-я — метоклопрамид (20 мг × 4 р/д 2-4-й дни) и дексаметазон (8 мг × 2 р/д 2-4-й дни). Несмотря на небольшое число участников, выявлено значительное преимущество комбинации метоклопрамида и дексаметазона над апрепитантом и дексаметазоном. Полный контроль рвоты составил 82,5 и 80,3% соответственно. Тем не менее в исследовании не показано преимущество апрепитанта и дексаметазона над метоклопрамидом и дексаметазоном в отношении отсроченной рвоты, индуцированной высокоэметогенной ХТ. Различий по вторичным конечным точкам исследования (полный контроль, абсолютный контроль, отсутствие рвоты, отсутствие тошноты и удовлетворительное самочувствие) между сравниваемыми группами не было. Эффективность обоих режимов одинаковая, а стоимость апрепитанта превышает цену на метоклопрамид в 7 раз.

Среди нежелательных явлений, обусловленных приемом метоклопрамида, выделяют экстрапирамидные расстройства и позднюю дискинезию. В связи с этим Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) запретило применение метоклопрамида на срок более 5 дней (30 мг в день) (Roila F. et al., 2015).

Несмотря на то что в итальянском исследовании терапия метоклопрамидом не сопровождалась экстрапирамидными расстройствами (Feuer P., Jordan K., 2011), препарат не рекомендуют людям старших возрастных групп, и он включен в список критериев Бирса.

Вопреки тому что ряд исследователей раскритиковали данную работу в связи с малочисленностью пациентов (Jordan K. et al., 2015), ее авторы утверждают, что для расчета размера выборки они брали нижний уровень разницы. Более того, преимущество метоклопрамида достигнуто во всех первичных и вторичных конечных точках исследования, за исключением одной. Все вместе взятое вкуче с аналогичными результатами, полученными в ранее проведенных исследованиях, служит показателями надежности этой работы.

В КАЧЕСТВЕ ПОСЛЕСЛОВИЯ

Научно подтвержденные знания об эффективности альтернативных режимов антиэметогенной терапии позволяют без колебаний их использовать для профилактики тошноты и рвоты, индуцированных проводимой ХТ. В условиях ограниченных финансовых ресурсов это имеет большое значение. ●

Подготовила **София Меньшикова**



Приглашаем принять участие в ежегодном
XII Конгрессе Российского общества онкоурологов

5 – 6 октября 2017 г.

г. Москва, отель «АЗИМУТ МОСКВА ОЛИМПИК»



Тезисы принимаются до 1 июня 2017 г., e-mail: tezis@roou.ru

С более подробной информацией вы можете ознакомиться на сайте www.roou-congress.ru

При возникновении вопросов вы можете обращаться к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо», тел./факс: +7 (495) 988-8992, e-mail: info@abvexpo.ru

Роль питания в лечении

Многие пациенты со злокачественными заболеваниями нуждаются в активной нутритивной поддержке уже на этапе своего первого визита к онкологу. Многочисленные данные, накопленные к настоящему времени, не оставляют сомнений в том, что нутритивный статус оказывает прямое влияние на результаты противоопухолевого лечения.

Сергей Анатольевич КРАВЦОВ

Д.м.н., зав. отделением хирургии опухолей головы и шеи ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»



Амбулаторный этап — самый важный в скрининге и подготовке пациентов к проведению агрессивного противоопухолевого лечения. Если бы онкологи и другие специалисты первичного звена (стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, отоларингологи, терапевты, неврологи, хирурги) задумывались об этой проблеме сразу и не отправляли пациентов на обследование и дальнейшие консультации без рекомендаций по коррекции трофических нарушений, можно было бы значительно расширить показания к проведению радикального лечения. Гораздо больше пациентов смогли бы получить реальный шанс на выздоровление, даже несмотря на стремительную деградацию соматического статуса. Для примера: пациенты с местно-распространенными опухолями головы и шеи, а именно проксимального отдела пищеварительного тракта, — это самая тяжелая и трагичная категория. Они далеко не всегда могут перенести необходимое лечение в связи с серьезными нарушениями трофического статуса. По мнению многих авторов, недостаточность питания выявляется у 40–80% пациентов с опухолями головы и шеи. Алиментарные нарушения становятся основной причиной развивающихся осложнений или усугубляют их. Кроме того, при выраженных нарушениях нутритивного статуса противопоказаны любые методы противоопухолевого воздействия. Адекватная оценка нутритивного статуса и ряд неотложных мер по коррекции трофического статуса пациентов на амбулаторном этапе значительно расширяют возможности реализации плана комбинированного лечения, включающего проведение послеоперационного противоопухолевого воздействия, при этом способствуя улучшению результатов лечения в целом. А сокращение сроков госпитализации пациентов на предоперационном и послеоперационном этапе со значительным снижением койко-дней позволяет сокращать финансовые расходы медицинского учреждения. Мы показали значительное снижение частоты развития послеоперационных осложнений в группе пациентов с амбулаторной коррекцией трофического статуса — этот факт в известной степени также способствует экономии средств. Наконец, подобный подход способствует повышению показателя завершенности радикального лечения и сокращению числа пациентов, которым приходится отказываться в нем.

Практически каждый пациент со злокачественным заболеванием спрашивает врача о том, как и чем ему питаться во время проведения противоопухолевого лечения, какой диеты он должен придерживаться после ее окончания. Врач в ответ нередко дает пациенту распечатку диеты или вовсе ограничивается фразой о необходимости высококалорийного питания. А ведь уже накопилось немало данных, свидетельствующих о том, что правильное питание влияет не только на качество жизни пациента, но и напрямую может определять весь результат лечения!

Подобным образом нутритивная недостаточность (в 30–60% случаев) развивается при поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Stratton et al. 2003; Burgos et al. 2012). Примерно такая же картина наблюдается и при колоректальном раке, занимающем ведущие позиции в показателях заболеваемости и смертности среди онкологических пациентов.

Вероятность развития синдрома анорексии-кахексии среди таких пациентов достаточно высока, однако онкологи часто упускают из внимания состояние нутритивного статуса пациента, что негативно отражается на результатах лечения и вероятности развития нежелательных явлений (Schwegler et al. 2010).

Приблизительно 20% смертей онкологических пациентов можно косвенно связать с наличием нутритивной недостаточности (Waitzberg et al. 2001, Capra et al. 2001). Она не только способствует прогрессии заболевания, но и влияет на показатели послеоперационной летальности.

Так, Burden et al. (2010) описали связь предоперационной потери веса с повышенным уровнем послеоперационной летальности пациентов с опухолями ободочной кишки. Bertrand et al. (2002) показали, что коррекция нутритивной недостаточности в течение 7–10 дней перед операцией значительно повышает качество жизни и на 10% снижает количество послеоперационных инфекционных осложнений.

ОЦЕНКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

Из-за рисков, при которых недостаточное питание оказывает влияние на исходы лечения, необходимо идентифицировать его до начала терапии.

1. Недостаточность питания

Недостаточность питания определяют как потерю веса более 10% от нормального показателя рекомендованной массы тела (PMT), что в основном отражает мышечное истощение.

Оценить рекомендованную массу тела можно по формуле Брока:

При росте 155–165 см PMT (кг) = рост (см) – 100
160–175 см PMT (кг) = рост (см) – 105
больше 175 см PMT (кг) = рост (см) – 110

Отклонение фактической массы тела (ФМТ) от PMT рассчитывают по формуле:
снижение массы от PMT (%) = $100 \times (1 - \text{ФМТ}/\text{PMT})$.

2. Объективные признаки нутритивной недостаточности

Часто пациенты сами жалуются на неконтролируемую потерю веса, снижение аппетита и общую утомляемость. Однако ориентироваться только на изменение веса, как основной показатель нутритивного статуса, не стоит даже при использовании рутинных антропометрических измерений, потому что они не отражают внезапных изменений. Зачастую пациенты не выглядят истощенными, однако это не означает, что у них нет недостаточности питания. У этих пациентов уже может иметься саркопения (истощение мышечной массы), которая оказывает негативное влияние как на состояние пациента, так и на результаты лечения в целом. Хейлоз, стоматит и сухость кожи могут свидетельствовать об авитаминозе и недостатке других микроэлементов. (Carney et al. 2002).

3. Методы определения нутритивной недостаточности

1. NRS 2002

Рекомендован Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) для оценки наличия нутритивной недостаточности или риска ее развития у взрослых пациентов в процессе стационарного лечения (Kondrup et al. 2003). На I этапе скрининга предлагается ответить «да» или «нет» на 4 вопроса:

- Индекс массы тела пациента ниже 20,5?
- Отмечал ли пациент снижение массы тела в течение последних 3 месяцев?
- Сократилось ли количество потребляемой пациентом пищи на протяжении последней недели?

- Относится ли пациент к группе «тяжелых пациентов»?

Если все ответы отрицательные, рекомендуется повторить скрининг через неделю. Если есть хотя бы один положительный ответ, то переходят ко II этапу скрининга.

2. Субъективная глобальная оценка состояния питания

Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) рекомендует использовать опросник «Глобальная субъективная оценка пациентов». Он оценивает не только изменения антропометрических показателей, но и физиологических функций организма. Пациенты распределяются на 3 группы (A, B, C), соответствующие норме, умеренной и тяжелой недостаточности питания.

3. Индекс нутритивного риска (Nutritional Risk Index)

Этот инструмент представляет собой формулу, учитывающую массу тела и уровень сывороточного альбумина: $(1,519 \times \text{сывороточный альбумин, г/дл}) + \{41,7 \times \text{реальная масса тела (кг) / рекомендованная масса тела (кг)}\}$. Затем пациент попадает в одну из 3 групп: 1) нет нутритивной недостаточности (NRI > 97,5); 2) умеренная недостаточность питания ($97,5 \geq \text{NRI} \geq 83,5$); 3) тяжелая недостаточность питания (NRI < 83,5).

Тест широко используется именно у онкологических пациентов и показывает высокую эффективность, в частности у пациентов со злокачественными опухолями ЖКТ (Ryu S. W., et al. 2010).

Подготовила **София Меньшикова**

Специализированное питание — неотъемлемая часть лечения и реабилитации онкологических пациентов и пациентов в критических состояниях

Нутридринк Компакт Протеин, 125 мл
Жидкая, готовая к употреблению, высокобелковая, высококалорийная смесь для диетического питания взрослых. При потере веса и сил, подготовке к операции, во время химио- и лучевой терапии.

- Самое высокое содержание белка в малом объеме;
- Высокое содержание энергии в малом объеме;
- Содержит в 125 мл:
 - 18 г белка;
 - 300 кКал;
 - 15 минералов и 14 витаминов;
 - ПНЖК и антиоксиданты;
- Соответствует рекомендациям по питанию при БЭН и гиперметаболизме;
- 5 вариантов вкуса: ваниль, клубника, банан, кофе, персик-манго.

Фортикер, 125 мл
Специализированное питание для снижения частоты побочных осложнений в период химио- и лучевой терапии.

- Обогащен 1,3 г Омега-3 ПНЖК, обеспечивающими противовоспалительный эффект;
- Содержит в 125 мл:
 - 1,3 г Омега-3 ПНЖК;
 - 2,6 г растворимых и нерастворимых ПВ;
 - 0,4 мг натуральных кротиноидов;
 - 11 г белка;
 - 204 кКал;
 - 15 минералов и 14 витаминов.

Нутризон Эдванс Протизон, 500 мл
Зондовое питание для пациентов с повышенными потребностями в белке без риска развития гипергликемии.

- Содержит в 100 мл:
 - 7,5 г белка (казеин 100 %);
 - 128 кКал;
 - 1 : 83 низкое соотношение азот / небелковые кКал;
 - Антиоксидантный комплекс: 6 видов натуральных каротиноидов, витаминов группы А, В, С, D, Е и микроэлементов Хром, Селен и Медь, Молибден;
 - Уникальная смесь 6 пищевых волокон MF6: 3 вида растворимых ПВ для пребиотического эффекта и 3 вида нерастворимых ПВ для регуляции моторики кишечника.

Нутризон Эдванс Диазон НЕНР, 1000 мл
Смесь с высоким содержанием белка и энергии для пациентов с диабетом II типа или гипергликемией.

- Высокая энергетическая ценность 1,5 кКал / мл;
- С высоким содержанием белка (20 % энергии обеспечивается белком) — 7,7 г в 100 мл;
- 1 : 97 низкое соотношение азот / небелковые кКал;
- Умеренно повышенное содержание жира (46,4 % энергии); модифицированный жирный состав — 60 % мононенасыщенных ЖК (ангиопротективный эффект);
- Содержит 11,7 г углеводов на 100 мл (1 ХЕ на 100 мл);
- Уникальная смесь волокон MF6™ (6 видов пищевых волокон) 15 г/л:
 - 80 % растворимых и 20 % нерастворимых;
 - Оказывает положительный эффект на верхний и нижний отделы желудочно-кишечного тракта;
 - Уменьшает частоту возникновения диарей и запоров.

* Среди продукции Нутридрика.

Возрастные ограничения: Нутридринк Компакт Протеин предназначен для взрослых (старше 18 лет). Фортикер предназначен для взрослых. Нутризон Эдванс Протизон предназначен для применения с 3 лет. Нутризон Эдванс Диазон НЕНР предназначен для взрослых и детей старше 12 лет. Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста. СГР Нутридринк Компакт Протеин клубника KZ.16.01.79.007.E.003306.01.15 от 21.01.2015. СГР Фортикер № RU.77.99.19.004.E.002303.02.15. СГР Нутризон Эдванс Протизон, 500 мл KZ.16.01.79.007.E.003304.01.15 от 21.01.2015. СГР Нутризон Эдванс Диазон НЕНР № RU.77.99.33.004.E.007484.07.15 от 07.09.2015.

ООО «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858) Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленда», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 33 88. Подробная информация содержится на сайте: www.nutricia-medical.ru

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

АВЕГРА® БИОКАД

бевацизумаб

Расширяя горизонты современной терапии

- ≡ Первый зарегистрированный российский биоаналог бевацизумаба ^{*},^{**}
- ≡ Доказанная терапевтическая эквивалентность^{*}

Реклама

* Орлов С.В., с соавт.,
«Исследования и практика
в медицине», №4,
2015, т.2, с. 132-136

** ГРАС

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А 
Телефон: +7 (812) 380-49-33 

biocad@biocad.ru 
www.biocad.ru 

BIOCAD
Biotechnology Company



Тактика «наблюдай и жди» при полном клиническом ответе рака прямой кишки набирает популярность

Новые данные, полученные исследователями из Нидерландов и США, показали, что выбор в сторону выжидательной тактики может быть оправдан у пациентов с раком прямой кишки (РПК) с полным клиническим эффектом на фоне проведения неоадъювантного лечения.

Стандартом лечения местно-распространенного РПК считается выполнение тотальной мезоректумэктомии с проведением неоадъювантной химио- и/или лучевой терапии и адъювантной химиотерапии. При этом у 10–20% пациентов после проведения программы неоадъювантной терапии отмечается полная регрессия опухоли. Однако риски, связанные с хирургическим лечением, заставляют задуматься в таких ситуациях о возможности избежания оперативного вмешательства, при этом тщательно взвесив все «за» и «против».

АКТУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Исследование нидерландских ученых, представленное на ASCO GI 2017, основано на анализе международной базы данных International Watch and Wait Database Consortium (IWWD), в которую включена статистика 35 клиник из 11 стран. При его проведении проанализированы результаты выжидательной тактики 802 пациентов, у которых после завершения программы неоадъювантной терапии не определялись признаки опухолевого процесса. В течение медианы наблюдения, составившей 2,6 года, лишь 25% пациентов подверглись оперативному лечению в связи с продолжающимся ростом опухоли. Показате-

ли трехлетней выживаемости среди всех пациентов равнялись 91 и 87% в группе пациентов с продолженным ростом опухоли, что сопоставимо со средними историческими данными результатов хирургического лечения.

Автор исследования, доктор медицины и один из координаторов исследования IWWD, Макс ван дер Валк объясняет, что на основании имеющихся данных можно считать, что тактика «наблюдай и жди» может быть оправдана у отобранной группы пациентов, однако пока еще слишком рано говорить о том, чтобы рутинно выбирать такой подход в ведении пациента. «Несмотря на оптимистичные результаты исследования, следует понимать, что в большей степени выбор между операцией и выжидательной тактикой зависит от пациента. Часть пациентов, осознав риск наличия стомы, отказываются от предлагаемой операции; другие же пациенты боятся жить с пониманием того, что часть опухоли потенциально могла остаться жизнеспособной, поэтому предпочитают прооперироваться», — отмечает ученый.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ДАННЫЕ

Другой анализ провели исследователи из медицинского центра MD Anderson в Техасском уни-

верситете и опубликовали его данные в журнале *Annals of Surgical Oncology* в марте 2017 г. В данном анализе суммированы данные 15 исследований, в которых из 920 пациентов у 575 была выбрана выжидательная тактика, и ее результаты сравнили с группой хирургического лечения. В течение среднего периода наблюдения продолжительностью 39,4 мес частота повторного выявления опухоли составила в среднем 21,3% спустя 15,6 мес. 93% пациентов из этого числа в последующем подверглись радикальному хирургическому вмешательству. Показатели общей (91,7%) и безрецидивной (82,7%) выживаемости при этом практически не отличались от таковых среди пациентов, которые подвергались оперативному лечению (92,4 и 87,5% соответственно). Эти данные позволили авторам исследования сделать вывод о возможности применения тактики «наблюдай и жди» у некоторых пациентов с полным ответом на неоадъювантное лечение.

Следует подчеркнуть, что еще ни в одной стране тактика «наблюдай и жди» не признается стандартом ведения пациентов с РПК: по общим данным, она избирается не более чем у 5% пациентов. К тому же, сами принципы выжидательной тактики значительно различаются

в опубликованных исследованиях, что затрудняет выработку критериев отбора пациентов.

Также одна из проблем в становлении такого подхода — это сложность определения патоморфологического полного ответа (pCR) лишь на основании клинических данных. Все эти факторы усложняют интерпретацию имеющихся на сегодняшний день данных и выработку рекомендаций для клинической практики. ●

Мнение эксперта

«Хирургическое лечение РПК показало в последнее время свою высокую эффективность, однако риски, связанные с оперативным вмешательством, и функциональные результаты оказывают значимое влияние на качество жизни. Очень важно и дальше проводить оценку влияния выжидательной тактики на качество жизни и выживаемость пациентов, чтобы постараться выделить ту группу пациентов, в которой эта тактика действительно принесет максимальную пользу», — считает член экспертной группы ASCO Нэнси Бакстер.

Подготовил **Владислав Бугаёв**

НОВОСТИ

Новосибирские физики разработали новый метод лечения глиобластомы

Новосибирский институт ядерной физики представил прибор для лечения метастатического рака мозга потоком эпитеpmальных нейтронов. Доклинические испытания прибора продемонстрировали исчезновение глиобластомы у подопытных животных.

Идея воздействия на атипичные клетки нейтронами бора сформулирована еще в 1936 г. Согласно данной теории, «клеточный ядерный взрыв» должен произойти из-за того, что клетки опухоли, в отличие от здоровых, активно поглощают бор. При облучении эпитеpmальными нейтронами энергия частиц высвобождается, что приводит к разрушению атипичных клеток. Но до сих пор этот метод на практике не использовался. Сложность заключалась в создании прибора, обеспечивающего пучок нейтронов

с энергией 0,5–10 кэВ, с определенным распределением потоков быстрых и медленных нейтронов и гамма-лучей.

ПЕРВЫЙ ПРОТОТИП

Новосибирский институт ядерной физики имени Г.И. Будкера Сибирского отделения Российской академии наук (ИЯФ СО РАН) создал компактный ускоритель, генерирующий пучок нейтронов с параметрами, необходимыми для воздействия на опухоль. Целевое назначение прибора — терапия злокачественных опухолей мозга.

Вначале в кровь пациента вводится раствор бора, после чего осуществляется сеанс нейтронозахватной терапии. Первые испытания показали результативность данного метода. Оборудование и результаты экспериментов

разработчики ИЯФ СО РАН продемонстрировали первому заместителю председателя Государственной думы России А.Д. Жукову.

В настоящее время продолжают доклинические исследования и изучаются возможности использования прибора.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ГЛИОМУ

В ходе экспериментов исследовались выживаемость культур глиобластомы человека, а также контрольной группы здоровых клеток. Ученые зафиксировали снижение выживаемости на 5% для здоровых клеток и на 98% для культур глиобластомы. Это подтверждает теоретические выкладки о селективности воздействия метода. Также совместно с Институтом цитологии и генетики Сибирского отделения Российской ака-

демии наук г. Новосибирска прошли эксперименты на лабораторных мышах, которым была привита глиобlastoma человека (на фоне спровоцированного иммунодефицита).

Томография подтвердила рассасывание опухоли у части подопытных грызунов. Лучший результат — полное исчезновение у 3 из 5 животных на фоне нормальных показателей жизнедеятельности (мышей наблюдали 2 мес после облучения).

Исследователи обращают внимание на тот факт, что доза, полученная мышами, существенно выше эквивалентной для человека, что говорит в пользу безопасности метода. ●

Подготовил **Александр Степанов**

Онкология Сегодня

№ 2 (21) 2017

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Русаков Игорь Георгиевич
Зам. главного редактора: Капрын А.Д.
Шеф-редактор: Жуков Н.В.
Редактор: Камолов Б.Ш.
Директор по рекламе: Петренко К.Ю.
petrenko@abvpress.ru

Руководитель контент-группы:

Алексеев А.В.
Ведущий журналист: Абдуллаев Р.Т.
Ответственный секретарь: Сухачёва Е.Л.
Корректор: Зимилова Л.С.
Фото: Бакланов-Ёлкин Ю.Ю.
Дизайн и верстка: Степанова Е.В.

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»

Заказ 171186.

Тираж 5000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением

законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.