



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ИЮЛЬ 2020 № 3 (37)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Дорогие коллеги!

Вот уже 2-й номер газеты выходит в состоянии «изменной COVID-19 реальности». Под тем же знаком прошли ежегодный конгресс ASCO и XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Сейчас прошел международный онкологический форум «Белые ночи». Хотя решением партии и правительства коронавируса признан уже почти побежденным и не опасным для населения РФ, надеюсь, что онкологи проявят свойственную им мудрость, воспитанную годами борьбы с болезнью, не очень терпящей ошибки, и дождутся доказательств, подтверждающих эти заявления. Мысленно переносясь из Казани в Чикаго и следом — в Санкт-Петербург, мы тяжело вздыхаем, когда заботливый фоторедактор подкидывает памятные снимки, сделанные в этот день год или два назад. За окном не Чикаго, Казань или Питер, а все тот же маршрут «работа — дом — работа». Но, если отбросить ностальгию по путешествиям, которые еще год назад были приятным бонусом к выездным конференциям, нужно признать, что смысловая часть этих мероприятий не только не потеряла, но отчасти даже выиграла от дистанционного формата. Лишь редкая очная сессия собирала 100–200 участников в зале. А сейчас это совсем не редкость! В какой-то мере эпидемия выступила «великим уравнивателем». Все оказались в равных условиях в отношении доступа к информации: и ведущие сотрудники, слушавшие конференции «на выезде», и остальные специалисты, прикрывавшие этих сотрудников на местах. Надеемся, что, несмотря на повысившийся охват конференций, наши «вести с полей» все равно окажутся для вас полезными.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

COVID-19 как бритва Оккама*: вернемся ли мы когда-нибудь к скринингу в прежнем объеме?

Прокатившийся по Земле коронавирус не просто перетянул на себя внимание систем здравоохранения практически всех стран. Под каток ковид-пандемии попали и скрининговые исследования — они отложены «на потом». Впрочем, уже сейчас некоторые специалисты сомневаются, стоит ли возвращаться к такой всеохватывающей системе скрининга.

СТОП-СКРИНИНГ

«Через мою лабораторию ежедневно идет поток полипов толстой кишки, мазков Папаниколау и биопсий простаты. Внезапно он иссяк. Пандемия коронавируса закрыла операционные залы и клиники по всей стране. Погас свет в эндоскопических и рентгенологических кабинетах», — так изменилась с началом пандемии COVID-19 работа патоморфологической лаборатории Йельского университета, по словам ее руководителя профессора Бенджамина Мазера.

Проводимые в лаборатории работы в значительной степени обслужива-

ют программы массового обследования, но из-за распространения коронавирусной инфекции механизм проведения скрининга застопорился. Американское онкологическое сообщество, как и профессиональные сообщества других стран, в настоящее время рекомендует не обращаться в медицинские учреждения для проведения скрининговых исследований.

Но ведь, несмотря на то что большая часть системы оказания медицинской помощи приостановлена, злокачественные новообразования никуда не делись. Конечно, самая

неотложная помощь при онкологических заболеваниях оказывается: риск при откладывании лечения пациентов с запущенными формами злокачественных новообразований очевиден — итоги могут быть самыми плачевными.

ДВЕ СТОРОНЫ СКРИНИНГА

Сложившаяся ситуация ставит перед нами сложный и неудобный вопрос: приведет ли пауза в проведении скрининга в конечном итоге к ухудшению прогноза пациентов с начальными, бессимптомными формами рака или предраковыми состояниями, на выявление и спасение которых и работали (или нам так только казалось) программы скрининга? Более того, приостановлена была и плановая медицинская помощь по многим

другим специальностям, при оказании которой в процессе обследования также выявлялось достаточно большое число бессимптомных опухолей. Что же будет означать задержка в диагностике для пациентов с протоковой карциномой *in situ* или «маленьким» раком молочной железы? Каков долгосрочный прогноз всех диспластических невусов и ранней меланомы, оставленных дерматологами без внимания? И как насчет распространенного рака почки, который, возможно, оказался бы случайной находкой при выполнении компьютерной томографии при подготовке к плановой операции в связи с желчнокаменной болезнью?

Окончание на с. 2 ►

*Бритва Оккама — методологический принцип, в кратком виде гласящий: «Не следует множить сущее без необходимости», а на латыни — «Non sunt entia multiplicanda praeter necessitatem»

НОВОСТЬ

Тринадцать диагнозов в одной капле

Японские ученые из исследовательского центра компании Toshiba планируют в ближайшие 3 года вывести онкоскрининг на новый уровень благодаря инновационной технологии, позволяющей диагностировать 13 онкологических заболеваний по капле крови.

Газета Japan Times сообщает о совместной разработке Национального исследовательского института онкологии Японии, Токийского медицинского университета и компании Toshiba. Созданное на этой базе устройство (микрочип и специальный анализатор) позволяет по типу и концентрации молекул РНК в капле взятой у пациента крови буквально за 2 часа с точностью до 99 % диагностировать 13 разновидностей онкологических заболеваний. Речь идет о раке желудка, пищевода, легкого, печени, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, кишечника, мочевого пузыря, предстательной и молочной желез, яичников, а также о глиоме и саркоме.

«Наш метод отличается тремя преимуществами, — сообщает главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Toshiba Коджи Хасимото. — Он точен, выполняется максимально быстро и стоит недорого — примерно 20 тысяч иен (около 13 тысяч рублей — Прим. ред.). Для столь широкого спектра выявляемых болезней это смехотворная цена! Суммарная стоимость отдельных диагностических процедур для исключения каждого из 13 онкологических заболеваний оказалась бы на порядок выше. Мы надеемся, что устройство будет использоваться повсеместно врачами общей практики при проведении плановых медицинских осмотров».



COVID-19 как бритва Оккама: вернемся ли мы когда-нибудь к скринингу в прежнем объеме?

◀ Окончание, начало на с. 1

В течение многих лет онкологи сталкивались и с другой стороной скрининга — гипердиагностикой онкологических заболеваний и лечением новообразований, которые никогда не причинили бы вреда пациенту до самой его смерти от других причин. Раннее выявление рака, несомненно, некоторым спасает жизнь, но вопрос в том, какому количеству людей проводимое обследование совершенно не нужно и какую цену за это приходится платить.

Во всяком случае, научный сотрудник Американского онкологического общества (ACS) профессор Отис Броули публично признал, что «два десятилетия массового скрининга [рака предстательной железы] привели к тому, что более одного миллиона американских мужчин получили ненужное лечение».

Гипердиагностика на протяжении последних десятилетий растет благодаря организованному скринингу — например, тестированию на PSA, проведению маммографии, а также обнаружению новообразований при интенсивном использовании систем визуализации. И все это было остановлено пандемией. Поскольку взаимосвязь между обследованиями и гипердиагностикой рака очевидна, можно с уверенностью предположить, что во время пандемии гипердиагностика уменьшится.

НЕЗАПЛАНИРОВАННЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Вспышку коронавируса можно считать естественным экспериментом, который так любят экономисты, эпидемиологи и социологи, поскольку это своеобразный «системный шок», помогающий более детально рассмотреть сложное явление.

Неожиданная приостановка скрининга в межнациональном масштабе (а это происходит во всех странах, по которым распознана пандемия), несомненно, послужит основой для дискуссии о необходимости скрининговых исследований и связанной с ними гипердиагностике. Например, мы сможем узнать, приводит ли менее активный скрининг к повышению распространенности наиболее часто встречающихся видов злокачественных новообразований. Ну, а поскольку в конце концов скрининг, по всей видимости, везде, но в разное время вернется к первоначальному состоянию, это даст возможность смоделировать почти рандомизированное исследование.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПО ПРИНУЖДЕНИЮ

Распространившаяся по миру инфекция подняла еще один вопрос, в некоторой степени тоже связанный со скринингом злокачественных опухолей. Он касается восприятия нами пропагандируемых обществом и системой здравоохранения требований и мероприятий, предназначенных и проводимых для предотвращения заболеваний: как они воздействуют на наше сознание?

Решающую роль в предупреждении распространения COVID-инфекции сыграли запретительные меры. Несмотря на протесты некоторых людей, большинство все же понимало важность личных ограничений, поскольку наши индивидуальные поступки оказывают влияние на здоровье других. Повсюду предпринимаются активные действия — надо сказать, что для борьбы с эпидемией коронавируса они оказались эффективными. Мы все старательно моем

руки и стараемся не покидать своих домов, жертвуем работой и личной жизнью, чтобы остановить распространение вируса.

Онкологический скрининг также пропагандировался как догма — обязательное как для системы здравоохранения, так и для граждан массовое обследование населения, отказ от которого расценивается как неразумное и недальновидное решение.



Действуя из лучших побуждений, общественные организации и медицинские учреждения запускают программы скрининга злокачественных новообразований, по сути вынуждая людей пообещать «пройти обследование сейчас». У тех, кто обследование не прошел, фактически вызывается чувство вины за это. Впоследствии оно может трансформироваться в представление, что, не пройдя обследование, человек спровоцировал у себя рак.

В процессе пропаганды скрининга всегда преподносят его положительные стороны. Но вот про риски, с которыми он может быть связан, обычно забывают сказать. Различные кампании, призывающие население пройти скрининговое обследование, императивно декларируют: «Иди и проверься — сделай это сейчас!» Как будто речь идет об обычной маркетинговой акции, а не о довольно серьезном решении, которое должен принять человек. Ведь вполне возможно, что оно изменит всю его дальнейшую жизнь — станет причиной оперативного вмешательства, проведения тяжелого (и дорогостоящего) лечения и даже смерти.

Как уже говорилось, по результатам скрининга нередко назначают дополнительные инвазивные исследования, порой сопровождающиеся осложнениями, что случается особенно часто, когда из институтских стен эти исследования переходят в широкую клиническую практику.

К этой проблеме мы уже обращались в нашей газете (ОС № 2/2019) — говорили о целесообразности скрининговой компьютерной томографии для выявления рака легкого и о том, какую цену за это, возможно, придется заплатить человеку, когда при ложноположительных результатах он пойдет на инвазивную диагностику с высоким риском получить при этом тяжелое осложнение. Полемизируя, наш главный редактор проф.

Н.В. Жуков отметил, что не готов всех, кому этот скрининг рекомендуют, «осчастлививать насильно».

ИССЛЕДОВАНИЕ «ДЛЯ ГАЛОЧКИ»

«Давление» скрининга испытывают и врачи, в первую очередь первичного звена: количество пациентов, прошедших такое обследование, — один из показателей, по которому оценивается их деятельность. Соответственно,

КОГДА ЗАКОНЧИТСЯ ВОЙНА

Борьба с коронавирусом отложила все плановые обследования на неопределенное время. Но когда-то и она закончится. И что тогда — вновь возобновится борьба с раком? И будет продолжаться в той же форме, как и раньше?

Сейчас мы имеем дело со вспышкой инфекционного заболевания, и общество должно решать, какие действия предпринимать, чтобы защитить людей. Но рак — не инфекция, и принятое человеком решение, проходить обследование или нет, касается только его самого и его близких, но никак не общества в целом, так как, к счастью, в отличие от коронавируса опухоль нельзя заразить соседа, коллегу или родственника.

Надо сказать, что онкологический скрининг уже некоторым образом стал в ряде стран большим и достаточно доходным бизнесом. И чем больше ложноположительных результатов он дает, тем больше приносит клиникам и врачам выгоды от проведения дополнительных обследований. Ирония в том, что пациенты еще и благодарят врачей после них, испытывая облегчение, если повторное исследование не подтвердило подозрений либо медленно растущая опухоль была обнаружена на ранней стадии.

Да, онкологические заболевания остаются в глазах обычных людей страшной угрозой. Но общественные кампании, призывающие пройти обследование, должны быть более скромными и реалистичными. Стремясь увеличить охват, не стоит жонглировать цифрами, нужно давать населению более точную и конкретную информацию. Так, например, лечение, которое снижает риск смерти с 2 % до 1 %, можно представить как вдвое

стремление показать себя с лучшей стороны в глазах руководства порождает желание добиться стопроцентного охвата верного им контингента таким тестированием. Это упрощенное понимание роли скрининга противоречит принципам принятия решений и информированного согласия, которым в последнее время уделяется особое внимание.

Гипердиагностика при онкологическом скрининге — серьезная проблема общественного здравоохранения. Согласно данным исследовательской сети National Cancer Institute (NCI), к этой категории можно отнести около 25 % случаев рака молочной железы, обнаруженных при маммографии, и около 60 % — рака предстательной железы, выявленных с помощью тестов на специфические антигены простаты.

Проблема онкологического скрининга заключается в том, что у большинства людей никогда не будет заболевания, для выявления которого проводится обследование, то есть им оно ничем не поможет. Конечно, это не означает, что скрининг бесполезен, так же как мытье рук помогает уберечься от инфекции, хотя не гарантирует, что вы не заразитесь коронавирусом. Некоторым скрининговое обследование все же приносит пользу (т.е. это выгода на персональном уровне). А такое явление, как гипердиагностика, можно оценить только на популяционном уровне.

Но для многих (для большинства) — это дополнительное обследование, причем не всегда безопасное, и лечение, тоже не всегда необходимое, поскольку обнаружено не угрожающее жизни заболевание, а медленно растущая опухоль, которая не нанесла бы человеку никакого вреда в течение всей его жизни.

уменьшающее вероятность смертельного исхода, хотя этот риск исходно низок. То есть большинству людей подобный скрининг никакой пользы не принесет.

Все же, скорее всего, скрининг будет продолжен. Он действительно может спасти чью-то жизнь, но это выбор, который каждый должен сделать сам, обладая необходимой информацией и исходя из собственных предпочтений. Надо помнить, что скрининговые тесты подобны любым другим медицинским вмешательствам: с одной стороны, у них есть свои преимущества, а с другой — они способны принести и вред. Именно поэтому при возобновлении скрининга его патерналистскую догму можно заменить тактикой, более подходящей для мирного времени — опирающейся на обоснованное решение.

Олег Фофилаков

Итоги XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии

С 23 по 25 апреля впервые в формате онлайн состоялся XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Съезд проводится раз в два года под эгидой Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии (АДИОР СНГ и ЕА), президентом которой с 2018 года является Андрей Дмитриевич Каприн, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН.

В 2020 году проведение съезда было запланировано в Республике Татарстан (г. Казани) и приурочено к ряду важных исторических дат: 100-летие Республики Татарстан, 100-летие Казанской государственной медицинской академии (Казанский ГИДУВ), 100 лет со дня рождения известного хирурга-онколога М.С. Сигала. Возглавил событие в качестве президента съезда Рустем Шамильевич Хасанов, директор КГМА — филиала ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России в Приволжском федеральном округе, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН. Важно отметить вклад локального организационного комитета и команды профессионалов Республики Татарстан в подготовку научной программы, что позволило сделать возможной плодотворную работу тысяч специалистов, направленную на сохранение и укрепление нашего главного богатства — здоровья граждан.

В связи с тяжелой эпидемиологической ситуацией в мире после консультаций с Министерством здравоохранения РФ было принято решение о проведении мероприятия в новом современном формате онлайн.

Открытие съезда впервые транслировалось из международного мультимедийного пресс-центра МИА «Россия сегодня». Мероприятие получило поддержку на самом высоком уровне. Лидер страны Владимир Владимирович Путин направил в адрес делегатов приветствие, в котором подчеркивались высокая значимость съезда и важность сохранения эффективной устойчивой работы всей системы онкологической помощи в условиях развития эпидемии коронавируса COVID-19. Министр здравоохранения РФ Михаил Альбертович Мурашко обозначил ключевые задачи, которые необходимо решить в самое ближайшее время, в их числе создание универсальной инфраструктуры онкологической помощи по всей стране, развитие системы

лекарственного обеспечения, завершение работы по формированию единого регистра онкопациентов.

С приветствием и словами поддержки также выступил Александр Михайлович Сергеев, президент ФГБУ «Российская академия наук», заместитель председателя Совета по науке и образованию при Президенте РФ, д. ф.-м. н., профессор, академик РАН. Инициативу проведения мероприятия поддержал Исполнительный комитет СНГ, и в рамках открытия съезда обращение к его участникам и руководителям Сергея Николаевича Лебедева, председателя Исполнительного комитета, исполнителя секретаря СНГ, было зачитано Алексеем Андреевичем Сазоновым, директором департамента гуманитарного сотрудничества, общеполитических и социальных проблем Исполнительного комитета СНГ.

По мнению президента Республики Татарстан Рустама Нургалиевича Минниханова, озвученному заместителем премьер-министра Татарстана Лейлой Ренатовной Фазлеевой, прошедшее мероприятие позволило большому числу врачей-онкологов ознакомиться с новейшими достижениями науки и практики, и это уже сегодня способствует дальнейшему совершенствованию онкологической помощи населению.

С приветственным словом и пожеланиями плодотворной работы выступили также главные внештатные специалисты Министерства здравоохранения РФ и руководители национальных онкологических центров и институтов стран СНГ и России.

Традиционно на съезде АДИОР СНГ и ЕА прошло сразу несколько конкурсов, в частности — конкурс молодых ученых под председательством академика РАН и директора НИИ онкологии Томского НИМЦ Евгения Лхамачириновича Чойнзенова. Три победителя полу-

чили трэвел-гранты в размере 150 000, 100 000 и 50 000 рублей на обучение и посещение крупнейших конференций по онкологии. Победителями конкурса на лучшую публикацию стали шесть журналистов из разных стран. Награждение победителей провел директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Министерства здравоохранения РФ, д. м. н., профессор, академик РАН Иван Сократович Стилиди. В своем выступлении он поздравил руководство и участников съезда с успешным стартом.

Важно отметить проведение пленарного заседания, в рамках которого ведущими руководителями и директорами онкологических учреждений стран СНГ были представлены доклады на темы развития онкологической службы, а также озвучены результаты и опыт работы.

Памятным событием съезда стало вручение медали им. Н.Н. Трапезникова, учрежденной по инициативе правления АДИОР СНГ и Евразии. Медаль за вклад в развитие онкологической службы была вручена четырем выдающимся онкологам из России и стран СНГ: Михаилу Ивановичу Давыдову, Джамилю Азизовичу Алиеву, Дилшоду Зукировичу Зикиряходжаеву и Рустему Шамильевичу Хасанову.

Проведение съезда на удаленном доступе позволило расширить границы для участников и в разы увеличило число онлайн-посетителей мероприятия: на платформе съезда зарегистрировались более 9000 специалистов из 26 стран мира, в том числе Японии, Китая, Монголии, стран Прибалтики и других. Были приглашены и приняли активное участие не только онкологи и радиологи, но и генетики, специалисты в области информационных технологий, лабораторной диагностики (проточная цитометрия), кардиологи, эндокринологи, нейрохирурги, эксперты

ФФОМС, юристы и правоведа. Кроме того, успешно были проведены секция «Сестринское дело» и специальная секция для онкологических пациентов.

Среди участников съезда были представители 18 ведущих зарубежных и отечественных фармацевтических компаний, а также производителей медицинского оборудования, которые в рамках спонсорских симпозиумов и онлайн-выставок представили информацию о современных разработках.

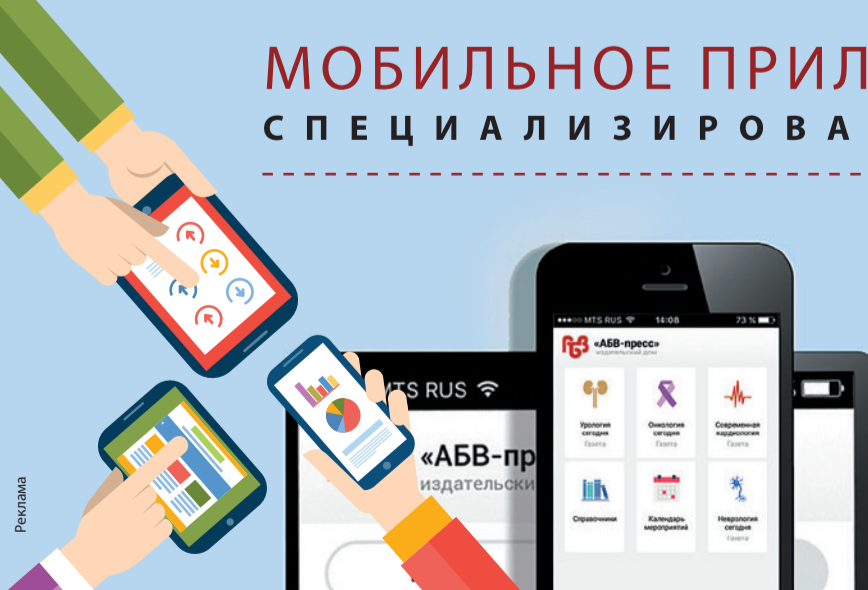
Впервые на онлайн-платформе было открыто параллельно 9 онлайн-залов. За три дня интенсивной работы участники съезда прослушали почти 500 научных докладов и имели возможность посетить круглые столы, мастер-классы, пленарные лекции и секционные заседания по различным нозологиям и наиболее актуальным направлениям и вопросам, таким как работа онкологических стационаров в условиях коронавируса, информационные технологии и трансляционная медицина в онкологии.

Съезд прошел на абсолютно новой, уникальной платформе, которая была разработана в кратчайшие сроки и специально создана под потребности мероприятия, что позволило провести его на самом высоком уровне.

На общем собрании АДИОР СНГ и Евразии, прошедшем в рамках съезда, было решено провести внеочередной XII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию I съезда, в Москве в 2021 году.

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»


СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ



- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

- Удобный функционал: возможность чтения off-line.

Бесплатно — для смартфонов и планшетов iOS и Android.

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

Дистанционное консультирование онкологических больных в период COVID-19 и после его окончания

В связи с пандемией COVID-19 порядок приема в онкологических учреждениях изменился: перепрофилирование отдельных клиник, сокращение визитов и манипуляций, измерение температуры при входе и требование тестирования на вирус, запрет на посещение пациентов родственниками. . . Помимо психологической напряженности возрастают и реальные риски ухудшения результатов лечения злокачественных новообразований.

Один из возможных путей решения этой проблемы — дистанционное консультирование. Онкологи стран Европы и США стараются сохранить необходимый уровень общения со своими пациентами в период пандемии, используя интернет-технологии. А что у нас? Об этом представители Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) беседовали с сотрудниками клиник и онкологических служб.

ЭФФЕКТ ЗАПАЗДЫВАНИЯ



Ольга Эмильевна Гольдман, руководитель службы помощи онкологическим больным «Ясное утро»:

— В начале апреля, когда часть крупных специализированных учреждений перепрофилировали под COVID, многие пациенты оказались в трудной ситуации. Обследование, курс терапии, операция? «Ничего не знаем, у нас COVID!» — вот так, без объяснений, куда идти, как получить выписку и задать вопросы лечащему врачу, закрывали свои двери некоторые клиники.

Постепенно онкобольных в Москве и отдельных регионах распределили по другим учреждениям, но в некоторых городах проблемы с маршрутизацией продолжают. Пациенты и их родные звонят на горячую линию «Ясного утра», и в каждом звонке слышатся паника, агрессия, тревога за неясное будущее.

Онкологи не сомневаются в необходимости более активного использования телемедицинских консультаций.

Половины проблем можно было бы избежать, если бы не традиционная беда нашей медицины — недостаточная коммуникация между руководителями здравоохранения, врачами и пациентами. Развитие системы дистанционного консультирования повысит качество жизни пациентов и уровень доступности медицины. Система должна была заработать давно, учитывая огромную территорию России и транспортную удаленность многих населенных пунктов. Ситуация с коронавирусом, когда перемещения по стране и визиты в медучреждения ограничены, подталкивает даже инертных руководителей к внедрению современных технологий. Надеюсь, этот процесс не остановится.

О ПОЛЬЗЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ



Мурат Мовлдыевич Хамидов, главный химиотерапевт Ленинградской области, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», председатель правления RUSSCO LO:

— Даже после завершения пандемии актуальность дистанционных форм обучения, врачебных консилиумов, консультаций «врач — пациент» будет расти с каждым днем. Благодаря удаленным консультациям уменьшаются контакты больных с потенциальными и явными носителями инфекций, в том числе и коронавирусной. А для больных с интоксикацией и ухудшением состояния это возможность убрать лишнюю физическую нагрузку, связанную с поездкой или транспортировкой в клинику, иногда за сотни километров.

Определенные риски при онлайн-консультировании, конечно, существуют. Можно не заметить увеличение лимфоузлов и новообразований, пропустить кожные проявления интоксикации, нарастание болевого синдрома и так далее. Однако детальный опрос пациента, применение специальных количественных шкал (ECOG/индекс Карновского), внимательное изучение клинико-лабораторных данных — все это позволяет скорректировать тактику лечения. Но, конечно же, существуют категории пациентов, которым нельзя отказывать в очном приеме: это те, кому предстоит операция (чтобы хирург или химиотерапевт оценили размеры лимфоузлов и опухоли после неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ), ее структуру, плотность, степень операбельности), химио- и радиотерапия, кому необходимы биопсия, КТ, МРТ и другие исследования.

ВЗВЕШЕННЫЙ ПОДХОД



Исполнительный директор RASSC, старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Инесса Борисовна Кононенко также полагает,

что многие проблемы можно решить дистанционно. В первую очередь это касается пациентов без прогрессирования заболевания, уже начавших лечение в очном режиме, когда врач знает историю болезни. Контроль терапии, коррекция нежелательных явлений или симптомов могут осуществляться на расстоянии. Результаты лабораторных анализов, выполненных между курсами лечения, можно изучать в электронном виде. Допустимо уменьшение количества визитов в клинику, если есть возможность замены инфузий на пероральную форму, например на таблетированную химио- или гормонотерапию, даже на таргетную терапию.

— Эпидемия застала нас врасплох, — констатирует Инесса Борисовна, — но постепенно появляются международные и российские практические руководства по оказанию онкологической помощи в этих экстремальных условиях. ASCO, ESMO, NCCN и другие авторитетные организации рекомендуют по возможности переносить на несколько недель хирургическое лечение, адьювантную терапию либо увеличивать интервалы между процедурами паллиативной или поддерживающей химиотерапии. Это допустимо, если у пациента нет признаков висцерального криза или он получает далеко не первую линию паллиативной химиотерапии. Но даже в период эпидемии следует избегать необоснованных удлинений интервалов между курсами и задержки жизненно важного запланированного лечения. Каждая клиническая ситуация требует взвешенного индивидуального решения.

Телемедицина

В период COVID-19 никаких послаблений относительно телемедицинских консультаций не вводилось, порядок организации и оказания медпомощи с применением TMT остался прежним.

Увеличение времени до начала терапии или ее отмена могут привести к прогрессированию заболевания и негативно повлиять на качество жизни пациента. Промедление с выполнением хирургического вмешательства может привести к нерезектабельности опухоли. Проведение в неоптимальные сроки неoadьювантной и адьювантной химиотерапии чревато ухудшением выживаемости. А ведь речь идет о пациентах, которые потенциально могут быть полностью излечены!

Не стоит отменять посещение клиники, когда риск ухудшения состояния больного или статуса его заболевания выше риска инфицирования COVID-19 или когда отсрочка планового либо профилактического визита заведомо приведет к увеличению количества посещений врача и обследований в следующие несколько месяцев после снижения темпов эпидемии.

Телемедицина — одна из немногих возможностей получения доступа к медицинской помощи

в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации. Это крайне важно для пожилых пациентов с осложненным течением заболевания, низкой иммунореактивностью и высоким риском развития тяжелой формы коронавирусной инфекции. Но нужно понимать, что не каждый больной готов к дистанционному общению. У некоторых людей отсутствие визуального контакта с доктором может вызвать беспокойство. В этом случае стоит предложить человеку приехать на очную консультацию, если у него нет признаков вирусной инфекции.

ЗВОНОК ДОКТОРУ



Анатолий Юрьевич Попов, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы:

— Конечно, если есть страх у самого пациента или возникли признаки прогрессирования заболевания, нельзя отказывать в очном приеме. Но зачастую визиты наших больных сводятся к прочтению результатов исследований, а для этого совершенно не обязательно ехать в диспансер или больницу. У нас есть довольно длительный опыт консультирования по телефону, через интернет в рамках клинических исследований (КИ), когда необходимо постоянно контролировать анализы крови, получать ответы участников КИ на определенный перечень вопросов. Пациенты регулярно сдают анализы, в некоторых случаях для них организуют забор крови и проведение ЭКГ на дому. Оценка состояния и рекомендации осуществляются дистанционно. Все это применимо и в повседневной онкологической практике при отсутствии новых клинических симптомов у больного.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ



Валерия Владимировна Саевец, заведующая отделением онкогинекологии ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»:

— Наш центр сосредоточил силы на соблюдении эпидемиологического режима. Мы ограничили посещение диспансера и самого центра родственниками пациентов, ввели требования по соблюдению дистанции, обязательную термометрию и другие меры, но при этом ни на день не прекращали приема пациентов, хирургического, химиотерапевтического и лучевого лечения. Более того, открыли новый хирургический блок.

Перенос приемов коснулся только людей с доброкачественными образованиями и пациентов III клинической группы. Вот для последних стоило бы организовать удаленные консультации. Это не просто контроль общего состояния, анализов, маркеров, но и хорошая психологическая поддержка. Но пандемия обнаружила, что мы оказались не готовы к дистанционному общению врачей и пациентов. В нашей клинике есть IT-служба, мы не первый год проводим дистанционные консилиумы с коллегами из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НМИЦ радиологии, но для консультаций в режиме «врач — пациент» нет ни утвержденного тарифа, ни отработанной схемы маршрутизации. Об этом стоит задуматься!

ТАРИФНЫЙ ПЛАН



Как пояснила **Полина Георгиевна Габай, руководитель ООО «Факультет медицинского права»** (<https://kormed.ru/>), тарифы на оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (ТМТ) зависят от региона.

„Пока в нашей стране нет единой утвержденной схемы маршрутизации больных по телемедицинским критериям. Да и большинство клиник, не только онкологических, не готовы к оказанию медпомощи с использованием IT-технологий. Мы в этом плане отстаем от зарубежных коллег на несколько шагов».

М.М. Хамидов

В Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 г. и на плановый период 2021–2022 гг. (Постановление Правительства РФ от 07.12.2019 № 1610) определено, что применение ТМТ может быть включено в территориальные программы. Тарифы на оказание медпомощи с ТМТ утверждаются тарифным соглашением (ТС). Например, в Москве оно не предусматривает отдельного тарифа на работу врача-специалиста в рамках телеконсультаций. В Ленинградской области установлен единственный тариф на оплату медицинских услуг по описанию и интерпретации данных компьютерных томограмм. А вот в ТС Республики Саха (Якутия) на 2020 г. отдельно выделены тарифы по оплате медпомощи с применением ТМТ. Также тарифы установлены в ТС по реализации программы ОМС Московской области на 2020 г.

ОНЛАЙН-СЕРВИС



Игорь Евгеньевич Хатьков, директор Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логина, главный внештатный онколог Москвы:

— Действительно, в Москве тарифы для данной услуги не разработаны, но с возникновением пандемии мы запустили сервис онлайн-консультаций. С марта МКНЦ пришлось оказывать помощь онкологическим больным даже в большем объеме, чем прежде. Мы не первыми в мире вступили в борьбу с новым коронавирусом, и это дало нам определенное преимущество. Основываясь на опыте и рекомендациях других стран, специалисты нашего центра разработали детальные руководства по всем локализациям: в каких случаях можно отсрочить хирургическое вмешательство и изменить схему приема лекарственных средств.

Обеспечить безопасность пациентов и сотрудников нам очень помогла система массового тестирования на COVID-19 с применением ПЦР, ИФА-тестов, компьютерной томографии. В клинике организован отдельный вход для людей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Пациенты, нуждающиеся в госпитализации, поступают в обсервационное отделение, где в отдельных палатах проходят все необходимые исследования, чтобы исключить развитие инфекции (иногда бессимптомное), после чего врачи могут приступить к специализированному лечению. На некоторые формы

В КОНТАКТЕ С ВРАЧОМ

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий (ФНКЦ) ФМБА России был экстренно перепрофилирован под COVID-19.



Ирина Витальевна Зыкова, руководитель данного центра по амбулаторно-поликлинической работе:

— Мы работали над внедрением онлайн-консультаций еще до начала пандемии, их запуск очень кстати пришелся на момент активного распространения инфекции. Это помогло многим пациентам продолжить общение с лечащим врачом. Услуга пока платная и оказывается по 26 медицинским специализациям. Разработана и внедрена в практику специальная онлайн-программа реабилитации для пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией. Администрация ФНКЦ ФМБА планирует сохранить возможность дистанционных консультаций. В центр приезжают пациенты со всех регионов России. Возможность быть на связи с врачами до и после лечения — большое подспорье. Мы планируем расширять спектр предлагаемых услуг: внедрять различные комплексные программы онлайн-консультирования, дистанционную расшифровку результатов анализов и исследований.



ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Полина Георгиевна Габай, руководитель «Факультета медицинского права», рассказала также о юридической стороне дела:

— С момента принятия основных актов и изменений в законодательстве по части телемедицины прошло уже больше двух лет. В начале 2018 г. проблем было куда больше, да и многое вовсе было неясно, в том числе и с юридической стороны. Но, как видно из практики некоторых клиник, этап «привыкания» все же прошел, и сейчас мы находимся уже на этапе реализации, хотя сложности все еще существуют. Так, для оказания медпомощи с применением ТМТ медицинская организация должна быть подключена к Единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). Консультация в режиме отложенного времени может осуществляться только в режиме «врач — врач», что существенно снижает количество ТМ-консультаций, по крайней мере в рамках правового поля.

Применение ТМТ имеет достаточно ограниченные рамки. Установить диагноз и назначить лечение врач имеет право только

на очном приеме. В дальнейшем он может удаленно осуществлять коррекцию ранее назначенной терапии и рекомендовать дополнительные обследования. Получается, что на ТМ-консультации нельзя назначить лечение, его можно только скорректировать.

К тому же лечащий врач не должен меняться. Если же такая замена произошла, новый врач, перед тем как назначить препарат или скорректировать лечение, должен осмотреть пациента очно, что также осложняет оказание медпомощи с применением ТМТ. Если больной впервые обращается за ТМ-консультацией и этому не предшествовал визит к врачу, последний может выдать медицинское заключение с рекомендацией о проведении предварительного обследования, если примет решение о необходимости очного приема. Послаблений в этой части для лечения онкобольных нет, в том числе не предусмотрены они и порядком оказания медицинской помощи по онкологии и паллиативной медицинской помощи.

справочно

Особенности телемедицины, в том числе и телеонкологии, определяет Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и Приказ Минздрава России от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

Ситуация с COVID-19 поставила многих перед выбором: ехать в лечебное учреждение за очередным рецептом на препарат с риском подхватить инфекцию или остаться без лекарства. Возможность получить электронный рецепт существует (об этом говорится и в «Порядке организации и оказания медицинской помощи с применением ТМТ» (пункты 47, 48), и в Приказе Минздрава России от 14.01.2019 № 4н.). Но решение о применении электронных рецептов принимается на уровне субъектов РФ, что следует из закона об обращении лекарственных средств, а система электронных рецептов работает далеко не во всех регионах. Но даже там, где она применяется, необходимо соблюдать определенные правила.

Например, рецепт должен быть подписан усиленной квалифицированной подписью медработника, включенного в соответствующий федеральный регистр, а медицинская организация должна быть зарегистрирована в ЕГИСЗ и т.д. При выписывании электронных рецептов медицинская организация взаимодействует с фармацевтической, в этом случае пациент не обязан иметь на руках бумажный рецепт. Если же у клиники нет возможности формирования электронных рецептов, пациенту все же придется ее посетить для получения рецепта в бумажном виде.

Телеонкология весьма активно развивается в режиме «врач — врач», что позволяет оперативно проводить консилиумы, разбирать сложные клинические случаи, получать консультации у более опытных коллег. «Врач — пациент» — более сложная форма консультирования, связанная с большим количеством рисков. Но потребность в цифровых консультациях будет расти, а значит, будет уделяться больше внимания устранению существующих препятствий.

Подготовлено **RASSC**

ASCO-2020: пембролизумаб укрепляет позиции

По традиции конгресс ASCO — одно из самых важных и долгожданных событий для онкологов всего мира. Ежегодно здесь докладывают и обсуждают результаты исследований, которые задают вектор не только дальнейшей научной работы, но и повседневной клинической практики. Из-за пандемии коронавируса в этом году крупнейший онкологический форум состоялся в необычном для него виртуальном формате, однако это не сказалось ни на качестве, ни на количестве освещаемой на нем информации. По итогам конгресса можно выделить несколько знаковых исследований, подтвердивших значимую роль пембролизумаба в терапии ряда онкологических заболеваний.

Одним из основных направлений развития лекарственного лечения при многих злокачественных новообразованиях сейчас стала иммунотерапия. К числу препаратов, реактивирующих противоопухолевый иммунный ответ, относится пембролизумаб (Китруда®) — гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых и иммунных клетках. На сегодняшний день пембролизумаб обладает самым широким спектром показаний из класса ингибиторов контрольных точек иммунитета, являясь к тому же первым препаратом, одобренным для терапии любой солидной опухоли вне зависимости от ее типа и локализации при наличии высокой микросателлитной нестабильности (MSI-h). На прошедшем конгрессе ASCO были озвучены новые данные об эффективности пембролизумаба в терапии немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака и меланомы.

KEYNOTE-189

На конгрессе были представлены результаты обновленного анализа в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы KEYNOTE-189. Изучалась эффективность добавления пембролизумаба к химиотерапии пеметрекседом и препаратом платины в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) без мутации в гене *EGFR* и транслокации *ALK*. В исследовании приняли участие 616 ранее не леченных больных НМРЛ, которые рандомизированно распределялись в группу пембролизумаба (по 200 мг каждые 3 недели) или плацебо в соотношении 2:1 (до 35 циклов). Кроме того, все пациенты в рамках исследования получили по 4 курса индукционной химиотерапии пеметрекседом и производным платины по выбору врача (цисплатин или карбоплатин), после чего им проводилась поддерживающая терапия пеметрекседом до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В случае прогрессирования заболевания в контрольной группе был предусмотрен кроссовер, подразумевающий возможность получения пембролизумаба.

По данным первичного анализа, опубликованного в 2018 году, пембролизумаб уже продемонстрировал значительное преимущество в отношении показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо во всех подгруппах пациентов, что стало поводом для регистрации комбинации пембролизумаба и химиотерапии в качестве первой линии системной терапии у таких больных независимо от уровня экспрессии PD-L1. На ASCO-2020 были представлены результаты заключительного анализа исследования с большим периодом

наблюдения: медиана follow-up составила 31 месяц (26,5–38,8 месяца).

На момент анализа 17 пациентов в группе пембролизумаба и 1 пациент в группе химиотерапии продолжали лечение, 84 пациента из контрольной группы были переведены на терапию пембролизумабом (кроссовер). Как и ожидалось, добавление пембролизумаба к стандартной пеметрексед-платиносодержащей химиотерапии по-прежнему позитивно влияло на отдаленные результаты лечения: медиана ВБП в группе пембролизумаба составила 9 месяцев (8,1–10,4) против 4,9 месяца (4,7–5,5) в контрольной группе (ОР = 0,49; 95 % ДИ: 0,41–0,59), 2-летняя ВБП — 22 % и 3 % соответственно. Данное преимущество при терапии пембролизумабом сохранялось и по показателям общей выживаемости: медиана ОВ составила 22 месяца (19,5–24,5) в группе пембролизу-

ма в лучшие результаты и в последующей (второй) линии лечения.

В группе «пембролизумаб + химиотерапия» у 56 пациентов, завершивших все 35 циклов лечения, частота контроля над болезнью составила 85,7 % (4 полных ответа, 44 частичных ответа, 8 случаев стабилизации заболевания), медиана ОВ не была достигнута.

Нежелательные явления 3–5-й степени наблюдались у 292 (72,1 %) пациентов в группе «пембролизумаб + химиотерапия» и у 135 (66,8 %) в контрольной группе. Таким образом, обновленные результаты исследования, доложенные на ASCO-2020, подтверждают, что пембролизумаб в комбинации с препаратами платины и пеметрекседом остается стандартом терапии первой линии у больных метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого¹.

По результатам KEYNOTE-189 пембролизумаб в комбинации с препаратами платины и пеметрекседом остается стандартом терапии первой линии у больных метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. Клиническое преимущество от применения пембролизумаба в первой линии транслируется в лучшие результаты и в последующей (второй) линии лечения.

ма по сравнению с 10,6 месяца (8,7–13,6) в группе плацебо (ОР = 0,56, 95 % ДИ: 0,46–0,69), 2-летняя ОВ достигла значений 45,7 % и 27,3 % соответственно.

Кроме того, добавление пембролизумаба позволило увеличить частоту объективного ответа (ЧОО) с 19,9 % до 48,3 %. Было продемонстрировано и увеличение времени от рандомизации до прогрессирования заболевания на последующей терапии (показатель ВБП2) с 9 (7,4–10,4) до 17 (15,1–19,1) месяцев (ОР = 0,50; 95 % ДИ: 0,41–0,61). Таким образом, выигрыш от применения пембролизумаба в первой линии транслировал-

KEYNOTE-426

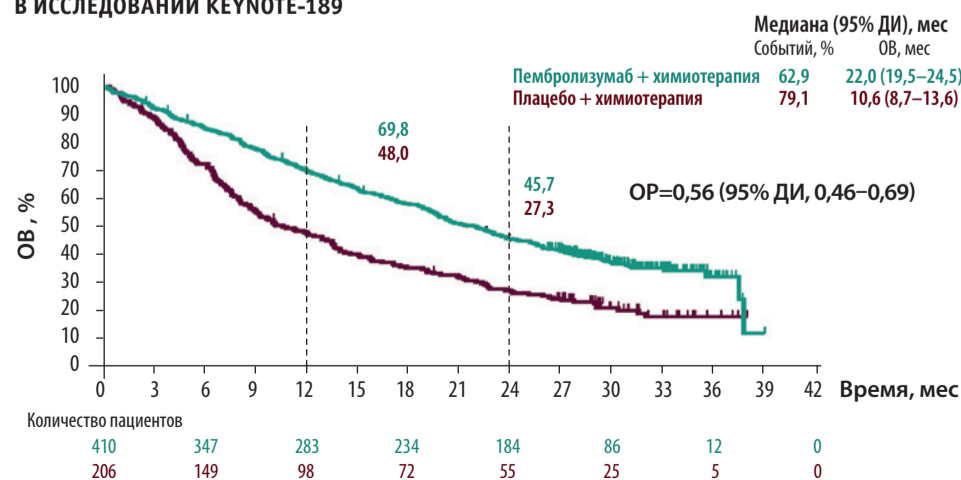
На ASCO-2020 были представлены обновленные результаты рандомизированного открытого исследования III фазы KEYNOTE-426, в котором оценивались эффективность и безопасность комбинации пембролизумаба и акситиниба в первой линии терапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). В исследование был включен 861 пациент со светлоклеточным мПКР. Критериями включения были статус Карновского ≥ 70 % и наличие измеряемых опухолевых очагов в соответствии с критериями RECIST v1.1. Пациенты были рандомизированы в группу комбинирован-

ной терапии пембролизумабом (200 мг каждые 3 недели до 35 введений) и акситинибом (5 мг внутрь 2 раза в день) и в группу стандартной терапии сунитинибом (50 мг внутрь в режиме 4/2) в соотношении 1:1. Рандомизация проводилась со стратификацией по группам риска IMDC (благоприятный, промежуточный или плохой прогноз) и географическому региону (Северная Америка, Западная Европа или другие страны).

Ранее по результатам промежуточного анализа с минимальным периодом наблюдения 7 месяцев было продемонстрировано статистически значимое увеличение показателей ОВ, ВБП и ЧОО в группе терапии пембролизумабом и акситинибом по сравнению с группой терапии сунитинибом. Более длительное наблюдение должно было ответить на вопрос: сохранится ли преимущество комбинированного подхода с течением времени?

Обновленные данные свидетельствуют о том, что при медиане наблюдения 27 месяцев (0,1–38,4) комбинированная терапия «пембролизумаб + акситиниб» продолжает демонстрировать преимущество по всем показателям эффективности. Показатель 2-летней ОВ составил 74 % в группе комбинированной иммунотаргетной терапии по сравнению с 66 % в группе терапии сунитинибом (ОР = 0,68; 95 % ДИ: 0,55–0,85; $p < 0,001$), при этом медиана ОВ в группе пембролизумаба не была достигнута, а в группе сунитиниба она составила 35,7 мес (33,3 — НД). Отмечено увеличение показателей ВБП: показатель 2-летней ВБП — 38 % в сравнении с 27 % в группе сунитиниба (ОР = 0,71; 95 % ДИ: 0,60–0,84; $p < 0,001$), медиана ВБП для групп комбинированной терапии и сунитиниба — 15,4 месяца (12,7–18,9) и 11,1 мес (9,1–12,5) соответственно. Частота объективных ответов с течением времени увеличилась и также продолжала оставаться значимо выше в группе комбинированной терапии: 60,2 % против 39,9 % ($p < 0,0001$); при этом у 8,8 % пациентов из группы терапии «пембролизумаб + акситиниб» был зарегистрирован полный ответ (ПО), в то время как в группе сунитиниба ПО достигнут только у 3 % участников исследования. Преимущество терапии «пембролизумаб + акситиниб» наблюдалось независимо от группы риска по критериям IMDC. Частота нежелательных явлений 3-й и более степени в исследуемых группах практически не отличалась от описанной при первом промежуточном анализе (составила 66,9 % и 62,4 %). Таким образом, при медиане наблюдения 27 месяцев комбинированная терапия «пембролизумаб + акситиниб» в качестве первой линии терапии продолжает демонстрировать более высокую противоопухолевую активность по сравнению с сунитинибом у пациентов с мПКР².

РИС. 1. ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (ОВ) В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ KEYNOTE-189



EORTC 1325/KEYNOTE-054

Подтвердил пембролизумаб свою эффективность и при использовании в адьювантном режиме у больных меланомой с высоким риском рецидива. Об этом свидетельствуют обновленные результаты двойного слепого исследования 3-й фазы EORTC 1325/KEYNOTE-054, освещенные на ASCO-2020. В 2018 году при медиане наблюдения 1,25 года пембролизумаб продемонстрировал относительное увеличение БРВ на 43 % (OP = 0,57; p < 0,0001) по сравнению с плацебо у пациентов с резецированной меланомой III стадии высокого риска рецидива, что послужило поводом для одобрения FDA и EMA его применения по этому показанию. На ASCO-2020 были представлены результаты 3-летнего наблюдения.

В исследовании приняли участие 1019 пациентов, перенесших радикальную резекцию по поводу меланомы кожи с метастазами в лимфатические узлы. Распределение участников по стадиям согласно классификации AJCC-7 было следующим: IIIA (15 %), IIIB (46 %) и IIIC (39 %). Пациенты были рандомизировано распределены в группу терапии пембролизумабом в фиксированной дозе 200 мг (n = 514) или в группу плацебо (n = 505); лечение проводилось каждые 3 недели, всего 18 введений (~1 год). Примечательно, что при рецидиве заболевания в группе плацебо допускался кроссовер, а при рецидиве в группе пембролизумаба по истечении 6 месяцев после последнего введения препарата — возоб-

новление иммунотерапии. Стратификация осуществлялась в зависимости от стадии и страны.

При медиане наблюдения 3 года подтверждены изначальные данные о том, что адьювантная терапия пембролизумабом позволяет статистически и клинически значимо повысить безрецидивную выживаемость. Так, частота рецидивов в группе иммунотерапии составила всего 190 случаев против 283 в группе плацебо, что находит отражение в значениях 3-летней БРВ: 63,7 % (59,2–67,7 %) в группе пембролизумаба против 44,1 % (39,6–48,4 %) в группе плацебо (OP = 0,56; p < 0,001) — абсолютная разница показателей достигла почти 20 %. Подгрупповые анализы демонстрируют преимущество пембролизумаба независимо от стадии, статуса экспрессии PD-L1 и статуса мутации BRAF-V600E/K. 3-летняя кумулятивная частота развития отдаленных метастазов, являющихся первым проявлением рецидива, составила 22,3 % (группа пембролизумаба) против 37,3 % (группа плацебо) (OP = 0,55).

Авторы заключают, что пембролизумаб в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 недели в течение 1 года в качестве адьювантной терапии обеспечивал при медиане наблюдения 3 года устойчивое и клинически значимое улучшение безрецидивной выживаемости у пациентов с резецированной меланомой III стадии высокого риска, что было отмечено во всех подгруппах³.

- 1. KN 189:** Abstract #9582, Poster Session: Final Analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-Platinum Chemotherapy (chemo) with or Without Pembrolizumab (pembro) in Patients (pts) with Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). D. Rodriguez-Abreu.
- 2. KN 426:** Plimack E, Rini B, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5001).
- 3. KN 054:** Alexander M, Eggmont, Christian U, Blank, Mario, Mandalà, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: New recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 10000).

Материал подготовлен при финансовой поддержке компании MSD
RU-KEY-00453 06.2020

«Белые ночи – 2020»: впервые в онлайн-режиме

В конце июня на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в формате онлайн прошел VI петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2020» — одно из крупнейших событий в мире онкологии, на протяжении 6 лет объединяющее широкий круг специалистов из России, ближнего и дальнего зарубежья. Наша газета — многолетний партнер данного мероприятия: приуроченный к нему выпуск «Онкологии Сегодня» приезжавшие на форум специалисты неизменно находили во вручаемых им пакетах участников.

Традиция не прервалась и в этом году — с той лишь разницей, что участники (а их было более 5 тысяч из нескольких десятков стран и ста с лишним городов России) получили доступ к электронной версии газеты «Онкология Сегодня», выложенной на сайте мероприятия. О его масштабе говорят сухие цифры. Суммарная длительность прямого эфира составила 198 часов, то есть 8 дней круглосуточного лекционного марафона, или 25 дней последовательного заслушивания докладов в восьмичасовом режиме. Организаторам форума удалось практически невозможное: они уложили весь этот колоссальный поток важнейшей по своему значению информации в 4 дня. Ежедневно студии форума транслировали от четырех до девяти потоков научного контента.

Свои доклады на мероприятии представили 445 экспертов, в том числе 50 иностранных. Особенно приятно отметить, что среди них был и главный редактор нашей газеты профессор Николай Владимирович Жуков, выступивший в день открытия «Белых ночей», 25 июня с докладом на злобу дня: «Насколько эпидемия COVID-19 изменила наш “онкологический” мир и сможем ли мы вернуться обратно?»

В целом же в рамках 62 секций было заслушано 470 докладов и проведено пять показательных операций: четыре из них зрители наблюдали в режиме реального времени и одну — в видеозаписи. Трансляции некоторых секций проходили также в социальных сетях. Секцию для пациентов и сотрудников пациентских организаций посмотрели более 1,5 тыс. человек, профильную секцию для специалистов по клиническим исследованиям — около тысячи зрителей.

КИТРУДА®

меняет представления
о выживаемости

Показания к применению препарата Китруда®¹

Рак легкого*

Меланома

Рак головы и шеи

Опухоли с MSI-H

Рак шейки матки

Почечно-клеточный рак

Уротелиальный рак

Рак желудка

Гепатоцеллюлярный рак

Классическая лимфома Ходжкина

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-061119
Торговое название: Китруда®. **МНН** — пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления растворов для инфузий 100 мг. **Показания к применению:** Меланома — лечение взрослых пациентов с метастатической меланомой. В качестве адьювантной терапии у пациентов с метастатической меланомой с метастатическим лимфоцитозом. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — в комбинации с 4-теральной препаратом платины и пеметрекседом в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ, в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или адьювантно-стабилизированным мандистером паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). В качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 1%, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 1% опухолевыми клетками, которые ранее получили терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациентам лечение должно соответствовать стандартной терапии. Мелкоклеточный рак легкого — для пациентов с метастатическим немелкоклеточным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого, которые ранее получили две или более линии терапии. **Рак головы и шеи** — рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессировавшим заболеванием во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ)** — у взрослых и детей с рецидивом заболевания после трех и более линий предшествующей терапии. **Уротелиальный рак** — метастатический уротелиальный рак при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатину, с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10) или при невозможности проведения химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1. Для лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получили химиотерапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** — рецидивирующая метастатическая аденокарцинома желудка или плоскоклеточного рака желудка с положительной экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидином и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетной терапии препаратами ингибиторов тирозинкиназы. **Опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** — у пациентов с распространенными опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (MMR), которые ранее получили терапию.

Гепатоцеллюлярная карцинома — при прогрессировании на антиангиогенной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). **Рак шейки матки** — рецидивирующий или метастатический рак шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии. **Почечно-клеточный рак** — в комбинации с асцитомом пембролизумаб в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР). **Противопоказания:** Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении КЛХ — менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. **Особые указания.** У пациентов, получающих препарат Китруда®, отмечены иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться однократно. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 4948 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адьювантная терапия), НМРЛ, КЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10%) при применении препарата Китруда® были утомляемость (34,1%), сыпь (22,7%), тошнота (21,7%), диарея (21,5%) и зуд (20,2%). Большинство побочных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась в клинических исследованиях у 791 пациента с НМРЛ. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (49%), анемия (48%), усталость (38%), диарея (34%), диурез (31%), нейтропения (29%) и снижение аппетита (26%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с асцитомом изучалась в клинических исследованиях у 428 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (64%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), снижение аппетита (33%), синдром ладонно-подошвенной эритематозности (28%), тошнота (28%). Данные по иммуноопосредованным нежелательным реакциям основаны на информации пациентов, получающих пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз — 10,4%, гипертиреоз — 4,0%, пневмонит — 3,7%, колит — 2,0%, гепатит — 0,8%, плеврит — 0,8%, нефрит — 0,3%, скарлатинный синдром 1 типа — 0,2%, тяжелые кожные реакции — 1,3%, тяжелые инфузионные реакции — 0,2%.



ООО «МСД Фармэсьютиклс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msd.ru.
RU-KEY-00407_05.2020

* Препарат Китруда® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Время «X»: когда следует прекращать иммунотерапию у пациентов с меланомой?

Накопленные на сегодняшний день результаты клинических исследований иммуноонкологических препаратов при метастатической меланоме выглядят достаточно многообещающими. У целого ряда пациентов после окончания курса иммунотерапии (ИТ) длительно сохраняется устойчивый положительный эффект. При этом ситуации, связанные с использованием этого класса противоопухолевых средств в реальной клинической практике, могут быть менее оптимистичными.

Юлия Владимировна ПУРАС

К.м.н., специалист по медицинской информации направления «Онкология» биофармацевтической компании



Согласно недавно опубликованным данным ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного на базе Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (MSK) в Нью-Йорке, далеко не все больные с меланомой демонстрируют сохранение полученного полного ответа (ПО) на иммунотерапию после окончания курса лечения. Кроме того, при прогрессировании или рецидивировании опухолевого процесса на фоне прекращения терапии повторная ИТ в большинстве случаев оказалась не столь эффективной.

Исследователи проанализировали 1325 историй болезни страдающих меланомой и выделили в отдельную когорту 396 пациентов, которым проводили курс ИТ анти-PD-1 препаратами: пембролизумабом (85,9 %) или ниволумабом (14,1 %). Из этой группы у 102 (25,8 %) исследуемых до окончания лечения был достигнут полный ответ (CR, complete response). Его достижение авторы оценивали на основании разнородных показателей: данных рентгенологического изучения состояния опухолевых очагов (76 человек); критериев RECIST (58), результатов патоморфологического исследования (13), а также совокупности физикального осмотра и рентгенологических методов (13 пациентов). Средняя продолжительность лечения до достижения ПО, при констатации которого ИТ сразу прекращали, составила 9,4 мес. При медиане наблюдения 21,1 мес с момента регистрации ПО медиана общей выживаемости не была достигнута. Через 3 года 82,7 % исследуемых были живы, в том числе 72,1 % — без последующего лечения. Из 78 человек, которым терапию пришлось возобновить, 34 продолжали получать анти-PD-1 препараты, оказавшиеся эффективными лишь у 5 больных (14,7 %). В группе остальных 44 пациентов на фоне комбинации ипилимумаба и ниволумаба успех лечения отмечен только у 11 (25 % случаев). Результаты этой работы были опубликованы в *Journal of Clinical Oncology* в феврале 2020 г. и вызвали большой резонанс среди онкологов, занимающихся лечением меланомы.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОВЕРЯЮТСЯ ПРАКТИКОЙ

Известно, что данные по эффективности лекарственного средства, полученные в крупных исследованиях высокой степени доказательности, могут значительно отличаться

от результатов его применения в условиях реальной клинической практики. Один из соавторов протокола KEYNOTE-001, представившего первые достоверные результаты успешной повторной ИТ пациентов с метастатической меланомой, профессор Джеффри Вебер (Jeffrey S. Weber) из нью-йоркского Университета Лангон (Langone Health), независимый эксперт по лечению этого заболевания, прокомментировал ситуацию следующим образом: «Опубликованная статья является еще одним наглядным подтверждением того, как при отсутствии доказательных данных результаты одного отдельно взятого исследования клинической практики могут повлиять на мнение целого профессионального сообщества».

” Вопросы, до сегодняшнего дня актуальные при лечении меланомы: «Как долго следует продолжать терапию иммуноонкологическими препаратами, после того как достигнут полный ответ?» и «Следует ли проводить повторный курс иммунотерапии антагонистами PD-1 в случае прогрессирования болезни?»

КОГДА ЛЕЧЕНИЕ МОЖНО ПРЕКРАТИТЬ

Итоги и выводы крупных рандомизированных клинических исследований KEYNOTE-001 и KEYNOTE-006 показали, что у большинства больных с меланомой, достигших полного клинического ответа, наблюдались хорошие исходы после прекращения курса ИТ. Так, в протоколе KEYNOTE-001 у 94 % (63 из 67) пациентов, имевших ПО на терапию пембролизумабом, не отмечалось прогрессирования на протяжении 30 мес после окончания лечения, при этом 2 из 4 исследуемых с рецидивирующим течением ответили на повторное введение этого препарата.

Майкл Девис (Michael A. Davies), профессор Онкологического центра им. Андерсона (M.D. Anderson, Хьюстон, Техас), также считает, что полученные сотрудниками MSK результаты не могут быть перенесены на всю популяцию больных с меланомой, получающих ИТ. Ученый указал на ряд недостатков исследования: некорректное определение критериев ПО на терапию и условий прекращения лечения анти-PD-1 препаратами. Сегодня общепризнанно, что основанием для снятия с терапии следует считать достижение подтвержденного полного ответа — после его верификации пациенту следует продолжить иммунотерапию и повторно задокументировать ПО инструментальными и морфологическими методами. Кроме того,

все эксперты сходятся во мнении, что лечение меланомы иммуноонкологическими препаратами следует продолжать еще не менее 6 мес после зарегистрированного полного клинического ответа. В поддержку такого подхода можно привести и выводы международного исследования реальной клинической практики, где повышенный риск рецидива заболевания наблюдался у больных меланомой с ПО, которым после его достижения антагонисты PD-1 назначали менее 6 мес, по сравнению с получавшими лечение свыше полугода (*Ann Oncol* 2019; 30:1154–61).

Именно поэтому исследование, проведенное на базе центра Слоуна-Кеттеринга,

Еще одним базовым показателем в онкологии служит определение объективного ответа на лечение, основанное на определении линейных размеров новообразований с помощью лучевых методов диагностики. В клинических исследованиях широко применяются международные критерии эффективности терапии солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Согласно им достижение ПО констатируется на основании исчезновения всех очагов поражения, что должно быть подтверждено повторно не ранее чем через 4 нед.

В упомянутом выше исследовании полный клинический ответ определялся одновременно несколькими способами, в том числе на основании стабильного состояния опухолевого образования по рентгенологическим признакам, негативных данных биопсии (отсутствии жизнеспособных клеток меланомы). При этом ИТ прекращалась сразу же по достижении ПО на лечение. Таким образом, последний не был подтвержден ни у одного пациента.

Чтобы избежать неправильной трактовки исследовательских результатов в ходе определения полного ответа непосредственно в клинической практике, эксперты по лечению меланомы рекомендуют следовать общим подходам, базирующимся на критериях RECIST. Среди методов визуализации важнейшее место отводится компьютерной томографии (КТ), а при затруднении в интерпретации ее данных предлагается дополнительно использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) для оценки метаболической активности опухолевых очагов. Полученный при ПЭТ отрицательный результат служит в этой ситуации дополнительным прогностическим показателем и может помочь подтвердить достижение ПО в отсутствие биопсии.

Важно понимать, что все сказанное может иметь достоверность и значимость только для монотерапии анти-PD-1 препаратами (пембролизумабом либо ниволумабом) при меланоме и не должно экстраполироваться на другие ингибиторы иммунных контрольных точек или на иные онкологические заболевания. Поскольку эра применения антагонистов PD-1 началась именно с меланомы, к настоящему времени можно отслеживать и адекватно оценить отдаленные результаты лечения этой нозологической формы. С учетом же неоднородности злокачественных новообразований и их избирательной чувствительности к ИТ вполне вероятно, что впереди целый ряд аналогичных исследований для других типов опухолей — уже с иными результатами.

<https://www.medscape.com/viewarticle/926187?src=android&ref=share>

Новые вызовы онкологической службе: COVID-19

30 июня 2020 года в международном мультимедийном пресс-центре «Россия сегодня» прошла онлайн-конференция на тему «Новые вызовы онкологической службе: COVID-19» с участием ведущих экспертов-онкологов России и стран СНГ, а также представителей органов власти России. Мероприятие организовал московский Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака».

УРОКИ COVID-19

24 июня во многих городах России наступил второй этап снятия ограничительных мер режима самоизоляции. Пандемия коронавирусной инфекции (КИ) оставила ощутимый след почти во всех сферах жизни. Какой урок она преподала здравоохранению вообще и онкологической службе в частности? Какие новые вызовы поставила? И как скоро мы вернемся к полномасштабному оказанию онкологической помощи? Ответы на эти вопросы прозвучали в выступлениях участников конференции.

ПРОБЛЕМЫ ПО СТАТИСТИКЕ

А.Д. КАПРИН, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России, напомнил о пандемии «испанки» 1918 года. К сожалению, у нас нет данных о том, как врачи работали с онкологическими пациентами в те годы. Современные онкологи должны объединиться и создать регистр пациентов с онкозаболеваниями и COVID, а также биобанк, чтобы сохранить для будущих исследователей информацию о клеточных мутациях.

Раскрывая главный вопрос конференции о вызовах онкологической службе со стороны COVID-19, академик А.Д. Каприн перечислил ряд шагов, которые необходимо предпринять:

- * интегрировать федеральные регистры больных КИ и злокачественными новообразованиями;
- * изучить влияние COVID-19 на течение онкологических процессов;
- * понять, каковы отсроченные последствия COVID-19 для онкобольных;
- * оценить степень влияния пандемии на показатели федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Ни ВОЗ, ни Международное агентство по изучению рака еще не опубликовали данные о том, сколько онкологических пациентов перенесли КИ и как это отразилось на течении обоих заболеваний. Графа «Сопутствующие заболевания/COVID-19» уже введена в российский канцер-регистр.

— К сожалению, данные о доле онкологических пациентов, заболевших COVID-19, и летальности, получаемые из региональных канцер-регистров, пока внушают сомнения. Поэтому сбор надежной статистической информации — наша первоочередная задача. Без этих данных мы будем беспомощны в борьбе с коморбидностью, обусловленной сочетанием онкозаболевания и COVID-19, — подчеркнул академик А.Д. Каприн.

Эта статистика еще не собрана и не проанализирована и во всем мире. Из всех данных, что пока имеются, самые интересные получены в Китае. Оказалось, что среди сопутствующих заболеваний при КИ злокачественные

новообразования — это 5-й по значимости фактор риска летального исхода после сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, болезней легких и артериальной гипертензии.

А.Д. Каприн рассказал также о сложностях внедрения европейских клинических рекомендаций по лечению онкопациентов в условиях пандемии COVID-19 в отечественную практику. Западные коллеги идут по пути отмены онкологической помощи в специализированных учреждениях на время пандемии. Причина в том, что большинство европейских онкоцентров функционируют на базе крупных мультидисциплинарных клиник. Риск заражения КИ для столь уязвимых групп пациентов здесь очень высок.

— Наши пациенты говорят: мы не знаем, умрем ли мы от COVID. Зато мы знаем, сколько проживем при онкологическом диагнозе, — сообщил академик А.Д. Каприн. — Российская же онкослужба, несмотря на все карантинные ограничения, ни на день не приостанавливала своей работы в амбулаторном и госпитальном звене. В НМИЦ радиологии действует «горячая линия», где 30 ординаторов помогают больным ориентироваться в симптомах и преодолеть свои страхи.

Что же касается врачей, то чаще всего их интересуют вопросы: не придется ли проводить в условиях пандемии для каждого пациента индивидуальный консилиум по выбору лечения? Не является ли это отклонением от клинических рекомендаций и международных гайдлайнов?

Под угрозой пандемии скрининговые программы по выявлению онкологических заболеваний на ранних стадиях в России, как и во всем мире, пришлось сократить. Это тем более обидно, подчеркнул А.Д. Каприн, что за 2013–2020 гг. выявляемость злокачественных новообразований на ранних стадиях непрерывно увеличивалась — с 50 % до 58 %. В ближайшей перспективе статистика, предположительно, покажет снижение онкологической заболеваемости, но одновременно произойдет и уменьшение выявляемости злокачественных новообразований на I–II стадиях. Как только карантинные ограничения снимут, все скрининговые программы будут восстановлены.

Хотя по этому вопросу еще нет надежной доказательной базы, есть основания считать, что у пациентов с онкозаболеваниями повышен риск заражения COVID-19 и высока вероятность развития тяжелых осложнений КИ. Особенно рискуют те, у кого развилась иммуносупрессия, обусловленная злокачественным новообразованием и проводимой лекарственной и лучевой терапией, а также пациенты, которые недавно перенесли операцию по поводу рака легкого, гортани, дыхательных путей и брюшной полости. Вероятность обширного поражения коронави

акция «реорганизация»

Неотложной задачей онкологической службы России академик А.Д. Каприн назвал реорганизацию учреждений данного профиля.

Необходимо:

- * перестроить работу наблюдательных отделений (карантинных зон) с учетом возможного инфицирования пациента COVID-19;
- * пересмотреть систему консультирования и личного приема этих больных;
- * отделить потоки пациентов от медицинского персонала, максимально ограничить число людей, посещающих больного;
- * делать всем пациентам, поступающим в стационар, анализ на КИ;
- * обеспечить весь медперсонал индивидуальными средствами защиты.

А.Д. Каприн также предложил ускорить внедрение телемедицинских технологий. Пациенты с подозрением на злокачественное новообразование и с впервые установленным онкозаболеванием на этапе решения вопроса о тактике лечения должны приниматься только очно. Но последующие консультации больных с ранее установленным диагнозом проводятся дистанционно.

русом легочной ткани у таких пациентов особенно велика.

В то же время есть интересное российское наблюдение примерно за 200 больными с лимфомами. Они получали химиотерапию и заразились КИ. Эти пациенты перенесли вирусную атаку без тяжелых осложнений. Таким образом, взаимосвязь между онкологическим диагнозом и COVID-19 представляется неоднозначной.

ПОМОЩЬ В ПРЕЖНЕМ ОБЪЕМЕ

Член-корреспондент РАН, директор НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ С.С. ПЕТРИКОВ также рассказал о том, что его институт с момента открытия «ковидных» корпусов не переставал оказывать в прежнем объеме и привычную помощь — как экстренную, так и плановую.

В НИИ есть отделения, которые занимаются нейрохирургией, в том числе опухолями головного мозга. Для обеспечения инфекционной безопасности в клинике разработан особый алгоритм госпитализации пациентов: телефонные опросы, тестирование с помощью ПЦР, анализ на иммуноглобулины, КТ, наблюдательные палаты.

ВОЗМОЖНОСТИ КАНЦЕР-РЕГИСТРА

Депутат Государственной думы РФ, член комитета по охране здоровья, председатель подкомитета по вопросам обращения лекарственных средств, развитию фармацевтической и медицинской промышленности А.П. ПЕТРОВ рассказал о работе своего ведомства совместно с медиками в непростой для страны период. Он остановился на значении канцер-регистра. Все бюджетирование в части здравоохранения, особенно по социально значимым заболеваниям, должно основываться на статистических данных такого регистра. Пока в регионах есть проблемы с его заполнением. Из-за этого не складывается достоверная статистическая картина и не удается интегрировать в федеральные регистры больных

злокачественными новообразованиями и COVID-19.

Заведующий отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена А.А. ФЕДЕНКО уточнил, что включение в канцер-регистр информации о COVID-19 позволит создать прогностические модели, которые помогут ответить на вопросы: как инфекция влияет на онкологические процессы, каких отсроченных эффектов ожидать? Каким пациентам необходимо уделить более пристальное внимание? А.А. Феденко призвал коллег из стран СНГ делать эту работу совместно.

СИТУАЦИЯ У СОСЕДЕЙ

Академик НАН РК, главный онколог министерства здравоохранения Республики Казахстан Д.Р. КАЙДАРОВА сообщила о большом приросте заболеваемости COVID-19 в Казахстане, что сказывается на работе всей системы здравоохранения. Плановые госпитализации онкологических пациентов пока приходится отменять.

— Заболевают пациенты, заболевают медработники. Хотелось бы, чтобы наши пациенты понимали ситуацию, берегли себя, соблюдали все правила самоизоляции, — напомнила Д.Р. Кайдарова.

Опыт работы онкослужб во время пандемии также поделились **директор ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» С.Л. ПОЛЯКОВ (Республика Беларусь)** и **заместитель директора Республиканского онкологического научного центра министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан З.З. БАРОТОВ**.

Запись пресс-конференции доступна по ссылке: <http://pressmia.ru/pressclub/20200630/952807618.html>.

Александр Рылов

Вчера – наука, сегодня – клиническая практика: HR+ HER2- мРМЖ

Фармацевтическая компания «Новартис» представила на петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» сателлитный симпозиум, посвященный терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы (HR+ HER2- мРМЖ). Приглашенные из-за рубежа и российские эксперты обсудили результаты исследований рибоциклиба и алпелисиба, а также поделились собственным опытом применения этих препаратов.

ТРАНСФОРМАЦИЯ ЦЕЛЕЙ

Открыл симпозиум заведующий онкологическим дневным стационаром (химиотерапевтического и хирургического лечения) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», д. м. н., профессор **Антон Владимирович Снеговой** докладом на тему «Трансформация целей терапии метастатического РМЖ: увеличение общей выживаемости».

Метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием, а его терапия направлена на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Во многих клинических исследованиях используют суррогатные конечные точки оценки клинической эффективности новых терапевтических опций, такие как, например, выживаемость без прогрессирования (ВБП). При этом важно понимать, что суррогатные конечные точки не всегда коррелируют с показателем общей выживаемости (ОВ) и не могут служить ему заменой. Антон Владимирович отметил, что «золотым стандартом» измерения клинической пользы в аспекте увеличения продолжительности жизни остается статистически значимое улучшение ОВ, которая должна быть главным оцениваемым показателем в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы.

Ответ на вопрос, приводит ли добавление ингибиторов CDK 4/6 к гормонотерапии к увеличению ОВ, дал представленный на конгрессе ASCO-2020 метаанализ 8 РКИ¹. В него вошли данные по 4338 пациенткам с HR+ HER2- мРМЖ из исследований по палбоциклибу (PALOMA-1,2,3), абемациклибу (MONARCH-2,3) и рибоциклибу (MONALEESA-2,7). Объединенный анализ подтвердил не только обнаруженное ранее увеличение ВБП (ОР = 0,55, 95 % ДИ, 0,50–0,59; p < 0,00001) при применении комбинации ингибиторов CDK 4/6 и гормонотерапии, но и значимое преимущество в отношении ОВ (ОР = 0,75, 95 % ДИ, 0,68–0,84; p < 0,00001).

При этом непосредственно по результатам отдельных РКИ среди трех препаратов из данной группы только рибоциклиб уже дважды продемонстрировал статистически значимое увеличение ОВ в первой линии терапии HR+ HER2- мРМЖ в комбинации с ингибитором ароматазы и фулвестрантом, о чем говорят результаты исследований MONALEESA-3 и MONALEESA-7^{2,3}. На момент последнего анализа данных медиана общей выживаемости в группе рибоциклиба в исследовании MONALEESA-3 еще не была достигнута (то есть более 50 % пациентов были еще живы), в то время как в группе плацебо медиана общей выживаемости составила 40 месяцев. Снижение относительного риска смерти при применении рибоциклиба составило 28 % (ОР = 0,72, 95 % ДИ, 0,57–0,92; p = 0,00455). Результаты исследования MONALEESA-7 показали, что добавление рибоциклиба к эндокринной терапии (ЭТ) привело к значительному увеличению ОВ в сравнении с одной лишь ЭТ. Через 42 месяца расчетные показатели ОВ составили 70 % в группе «рибоциклиб + несте-

роидный ингибитор ароматазы» и 43 % в группе плацебо.

Также Антон Владимирович представил результаты подгруппового анализа указанных выше исследований (M-3,7), продемонстрировавших, что и у пациенток с метастатическим поражением печени (фактор неблагоприятного прогноза) комбинированная терапия с применением рибоциклиба показала снижение относительного риска смерти: на **47 %** в исследовании MONALEESA-7 и на **37 %** — в исследовании MONALEESA-3. Данные этого подгруппового анализа были представлены в конце мая 2020 года на конгрессе ASCO.

Ежегодно выявляется более миллиона новых случаев HR+ HER2- РМЖ, при этом в каждом пятом случае имеется высокий риск развития рецидива.

ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ

Приглашенный спикер — профессор **Надя Харбек**, руководитель центра молочной железы, отдела онкологической терапии и клинических исследований, заведующая кафедрой консервативной онкологии департамента акушерства и гинекологии Мюнхенского университета — сообщила, что свыше 70 % пациентов с HR+ HER2- мРМЖ в Германии получают ингибиторы CDK 4/6 в рамках первой линии терапии. К неоспоримым преимуществам такого подхода относятся выигрыш в показателях выживаемости по сравнению с монотерапией, высокая частота и скорость развития объективного ответа, максимальная отсрочка назначения более токсичного химиотерапевтического лечения. Эффективность, удобство применения, а также управляемый профиль токсичности позволяют поддерживать качество жизни пациентов на высоком уровне.

В качестве стандартной практики мониторинга нежелательных явлений (НЯ) в Германии используются системы оценки пациентами проводимого лечения (PROMs). Эти опросники, в том числе электронные, направлены на выявление симптомов заболевания и НЯ на фоне лечения. Например, цифровой дневник Sankado можно вести со смартфона. Это облегчает коммуникацию между пациентом и медперсоналом и оценку приверженности больных к лечению, что особенно актуально в условиях пандемии COVID-19, требующих минимизации посещения пациентами лечебных учреждений. Доступна также прогрессивная опция дистанционной регистрации ЭКГ с использованием телекардиологической технологии AliveCor KardiaMobile в сочетании с дневником Sankado. Возможность удаленного мониторинга НЯ позволяет выявлять их в максимально ранние сроки и своевременно модифицировать лечение.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В ответ немецкой коллеге собственный опыт использования ингибиторов CDK 4/6 в первой линии терапии HR+ HER2- мРМЖ представила профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, д. м. н. **Ирина Владимировна Колядина**.

В качестве показательного примера эффективности терапии рибоциклибом в комбинации с ингибитором ароматазы летрозолом у больных HR+ HER2- мРМЖ в постменопаузе был представлен клинический случай пациентки 62 лет с диагнозом «Рак левой молочной железы T2N3M0, люминальный В, HER2-негативный подтип». В 2015 г. проведено комплексное лечение по поводу локализованной болезни (неоадьювантная химиотерапия, радикальная мастэктомия, лучевая терапия и адьювантная гормонотерапия тамоксифеном). Однако спустя 3 года, в сентябре 2018-го, пациентка предъявила жалобы на боли в пояснице, левой надключичной области и кашель при физической нагрузке. Выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения легких, плевры, надключичного лимфоузла слева, а также литических метастазов в грудных и поясничных позвонках. Первым этапом была выполнена вертебропластика для профилактики патологических переломов пораженных позвонков, после чего встал вопрос о выборе системной противоопухолевой терапии. Как уже было сказано, основные цели лечения при мРМЖ состоят в увеличении продолжительности и улучшении качества жизни пациенток. Кроме того, болевой синдром и значительная распространенность болезни у данной пациентки требовали быстрой реализации противоопухолевого ответа для купирования клинических симптомов. В наибольшей степени данным целям соответствует комбинированная гормонотерапия с ингибитором CDK 4/6, что и продемонстрировано в исследовании MONALEESA-2 для комбинации летрозола с рибоциклибом^{4,5,6}.

Около 40 % пациентов с HR+ РМЖ имеют мутации гена PIK3CA в раковых клетках, что делает это наиболее распространенным драйверным изменением при HR+ РМЖ.

В этом РКИ III фазы изучались эффективность и безопасность комбинации «летрозол + рибоциклиб» против «плацебо + рибоциклиб» в терапии постменопаузальных больных с HR+ HER2- мРМЖ. По результатам длительного наблюдения, медиана которого составила 26,4 месяца, добавление рибоциклиба к терапии летрозолом позволило значительно увеличить медиану ВБП: до 25,3 мес (95 % ДИ, 23,0–30,3) по сравнению с 16,0 мес (95 % ДИ, 13,4–18,2) в контрольной группе (ОР = 0,568, 95 % ДИ, 0,457–0,704; log-rank P = 9,63 × 10⁻⁸). Выигрыш от добавления рибоциклиба наблюдался во всех подгруппах пациенток, независимо

от наличия мутации в генах PIK3CA или TP53, экспрессии Rb, Ki67 или белка p16, уровня CDKN2A, CCND1 или ESR1. Частота объективного ответа для всех пациентов составила 42,5 % в группе рибоциклиба с летрозолом против 28,7 % в группе плацебо с летрозолом и 54,5 % против 38,8 % соответственно среди пациентов с измеряемой болезнью. Обращает на себя внимание быстрое развитие противоопухолевого ответа: объективный ответ на терапию (уменьшение опухоли у 76 % пациенток) был зарегистрирован уже при первом контрольном исследовании через 8 недель от начала лечения. Кроме того, в группе комбинированной терапии в течение уже первых 8 недель лечения зафиксировано уменьшение болевого синдрома (БС): медиана его уменьшения по системе EORTC QLQ-C30 составила –40 % против –29 % в контрольной группе, а среднее изменение БС по системе EORTC QLQ-C30 у пациентов с измеряемыми очагами, достигших клинического эффекта, оказалось равно –7,0 против –1,3 соответственно.

Пациентка начала применение данной комбинации в рамках расширенного доступа. Клинически отмечалось купирование болей в костях, надключичной области и разрешение кашля. Частичный ответ в виде уменьшения размеров надключичного лимфоузла и очагов в легких был зафиксирован уже через 2 месяца терапии. Сейчас после 18 месяцев лечения у пациентки достигнут и сохраняется полный клинико-рентгенологический ответ (по очагам в костях наблюдается нарастание склеротического компонента), при этом прекрасной остается и переносимость терапии, что позволяет поддерживать высокое качество жизни.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Несмотря на высокую эффективность ЭТ в сочетании с ингибиторами CDK 4/6, рано или поздно у больных развивается резистентность к проводимому лечению. У пациенток с признаками гормонорезистентности мишенью для терапии может стать фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) — белок, который играет ключевую роль в патогенезе мРМЖ у больных с мутацией гена PIK3CA. О роли PI3K в патогенезе РМЖ и об особенностях течения заболевания у пациенток с мутацией гена PIK3CA рассказал сотрудник онкологического отделения госпиталя Тенон, профессор Парижского университета **Джозеф Глигоров**.

Мутация в гене PIK3CA приводит к гиперактивации PI3K, которая постоянно стимулирует раковые клетки к делению и обуславливает эстроген-независимый рост опухоли⁷. Данная драйверная в патогенезе РМЖ мутация обнаруживается в первичной опухоли уже на ранних стадиях заболевания и сохраняется в очагах метастазирования. Выявление мутации — фактор неблагоприятного прогноза, ассоциированный со снижением эффективности всех существующих видов терапии и с уменьшением продолжительности жизни пациентов⁸. Долгое время не удавалось разработать ингибитор PI3K, поскольку эта киназа играет важную роль в регуляции жизнедея-

РИС. 1. ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИИ MONALEESA-3

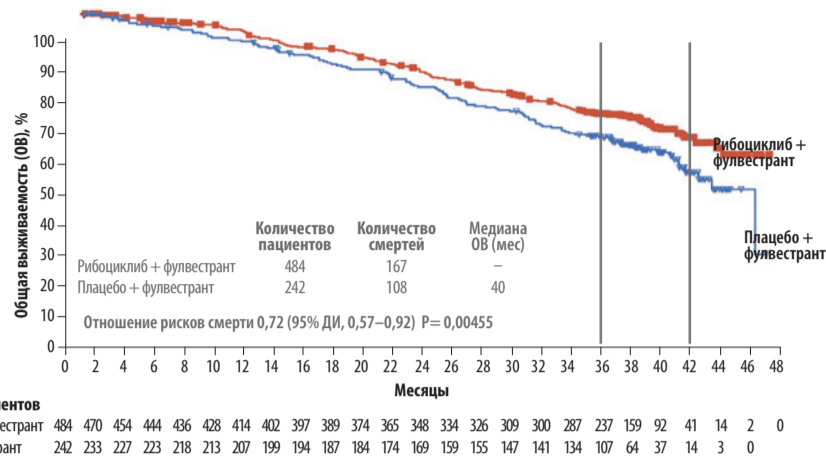
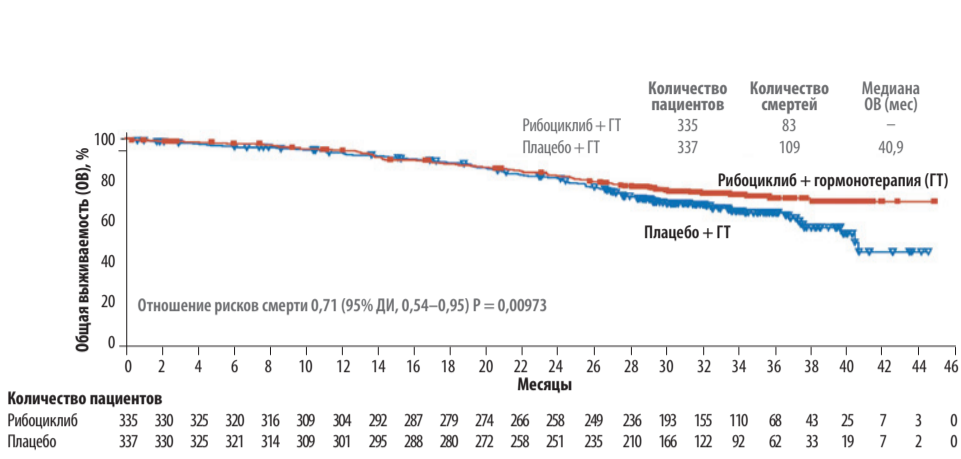


РИС. 2. ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИИ MONALEESA-7



способности всех клеток и ее блокада сопровождается высоким уровнем токсичности. Аппелисиб стал первым и единственным препаратом, способным блокировать PI3K и останавливать рост опухоли, обладая при этом приемлемым профилем переносимости⁹. **Высокая частота мутации в гене PIK3CA, ее ассоциация с резистентностью к ЭТ, а также наличие селективного ингибитора PI3K, который может быть назначен при ее выявлении, обуславливают необходимость тестирования всех пациенток с HR+ РМЖ на наличие данной мутации.**

К счастью, арсенал противоопухолевой терапии HR+ HER2- мРМЖ при наличии мутации в гене PIK3CA пополнился эффективной таргетной опцией — ингибитором PI3K. На конгрессе ASCO-2019 были представлены результаты исследования SOLAR-1, которое стало для аппелисиба регистрационным⁹. Заместитель директора по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗ Москвы» профессор Людмила Григорьевна Жукова рассказала о вдохновляющих результатах SOLAR-1. В нем изучалась эффективность комбинации специфического ингибитора альфа-субъединицы PI3K аппели-

сиба с фулвестрантом по сравнению с монотерапией фулвестрантом в лечении HR+ HER2- мРМЖ в зависимости от наличия мутации в гене PIK3CA, линии терапии и наличия признаков эндокринорезистентности. Конечной точкой в исследовании была ВБП в группе пациенток с мутацией в гене PIK3CA. В SOLAR-1 включали пациенток, получавших предшествующую ЭТ (в том числе ингибиторами CDK 4/6 у части больных), при этом большая часть пациенток демонстрировали признаки вторичной гормонорезистентности. Более чем у половины больных на момент включения в исследование имелись висцеральные метастазы. В исследовании участвовали 572 пациентки, разделенные на 2 группы в зависимости от наличия мутации в гене PIK3CA. Участницы из каждой группы были затем рандомизированно распределены на 2 рукава: терапии «фулвестрант + аппелисиб» и «фулвестрант + плацебо».

Первый же анализ ВБП продемонстрировал, что пациентки без мутации в гене PIK3CA не выигрывают от добавления аппелисиба к терапии фулвестрантом, поэтому данная подгруппа была исключена из последующих анализов. В популяции пациенток с доказанной мутацией

в гене PIK3CA добавление аппелисиба к фулвестранту в первой линии терапии позволило снизить относительный риск прогрессирования болезни на 35 % и существенно увеличить медиану ВБП (5,7 мес против 11,0 мес, OR = 0,65; 95 % ДИ, 0,50–0,85; p < 0,001). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от комбинации получают пациентки с гормонорезистентностью, в то время как у больных с гормоночувствительной болезнью (с прогрессированием более чем через 12 месяцев после завершения адъювантной гормонотерапии) добавление аппелисиба к фулвестранту не привело к значимому увеличению ВБП (эта подгруппа также в дальнейшем не включалась в анализ). Таким образом была выделена «таргетная» когорта пациенток с подтвержденной мутацией в гене PIK3CA и признаками гормонорезистентности, где добавление аппелисиба к фулвестранту продемонстрировало достоверное практически двукратное увеличение медианы ВБП (с 5,7 до 11,0 мес) и снижение относительного риска прогрессирования на 35 %.

Преимущество комбинации аппелисиба с фулвестрантом по сравнению с терапией фулвестрантом было доказано как в первой (OR =

0,71), так и во второй (OR = 0,61) линии терапии у пациенток с мутацией в гене PIK3CA, что особенно важно для больных с признаками гормонорезистентности. Отмечался быстрый эффект терапии: расхождение кривых зарегистрировано уже через 8 недель от начала лечения и сохраняется на протяжении как минимум 28 месяцев наблюдения. Уменьшение размера опухоли отмечалось у 3 из 4 пациенток, получавших аппелисиб + фулвестрант, а частота объективного ответа возросла в два раза по сравнению с группой «плацебо + фулвестрант». Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество добавления аппелисиба к фулвестранту в том числе в подгруппе больных с фактором неблагоприятного прогноза в виде висцеральных метастазов. При этом комбинированная терапия обладала управляемым токсическим профилем: наиболее частыми НЯ были гипергликемия и сыпь, но лечение ввиду этих НЯ прерывалось лишь в 6,3 % и 3,2 % случаев соответственно, а дозовая интенсивность в исследовании составила более 80 %.

Результаты SOLAR-1 показали, что мутация в гене PIK3CA имеет не только прогностическое,

РИСАРГ

рибоциклиб

- Рисарг — единственный ингибитор CDK 4/6 для лечения HR+HER2- рРМЖ, доказавший преимущество в общей выживаемости в двух исследованиях^{1, 2}**
- Ответ в первой линии уже **через 8 недель** в любой комбинации, независимо от статуса менопаузы^{*3-6}
 - Увеличение медианы ВБП на **8-13 месяцев** при **сохранении или улучшении качества жизни**¹⁻⁵
 - Включен в качестве **первой линии во все ключевые российские (POOM, RUSCO, клинические рекомендации МЗ) и международные рекомендации (NCCN, ESMO)**⁷⁻¹¹

Краткое описание препарата Рисарг

Примечание: перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. **Рибоциклиб.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТПО), 200 мг. **Показания к применению.** Препарат Рисарг показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее. **Дозы и способ применения.** Рекомендуемая доза препарата Рисарг составляет 600 мг (3 ТПО x 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом на 7 дней, что составляет полный цикл в 28 дней. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к рибоциклибу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности.** Наиболее часто отмечалась нейтропения. Отмечалось повышение активности АЛАТ и АСАТ. В зависимости от степени повышения активности аминотрансфераз может потребоваться временная отмена препарата Рисарг, уменьшение его дозы или окончательная отмена. На фоне применения препарата Рисарг отмечалось удлинение интервала QT. **Нежелательные лекарственные реакции. Очень часто (≥ 10%):** инфекция, нейтропения, лейкопения, анемия, пониженный аппетит, головная боль, головокружение, одышка, кашель, боль в спине, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, алоpecia, сыпь, зуд, утомляемость, периферический отек, астения, лихорадка, нарушение биохимических показателей функции печени, пониженное число лейкоцитов и нейтрофилов, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов и тромбоцитов, повышенная активность аспартатаминотрансферазы, повышенный креатинин, повышенный билирубин, пониженный уровень фосфора, снижение концентрации гамма-ГТ, снижение уровня альбумина, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. **Взаимодействия.** Следует избегать одновременного применения таких препаратов, как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, неффинавир, позаконазол, саквинавир, телпревир, телитромицин, верапамил и вориконазол, фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (Hypericum perforatum), алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, такролимус, амидарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид, ондансетрон, тамоксифен. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

1. Im et al. N Engl J Med 2019; 381: 307–16. 2. Slamon et al. N Engl J Med 2020; 382: 514–524. 3. Slamon D. et al. J Clin Oncol. 2018; 36 (24): 2465–2472. 4. Tripathy D. et al. Lancet Oncol. 2018; 19 (7): 904–915. 5. Hortobagyi G. et al. NEJM. 2016; 375: 18. 6. Janni W. et al. Breast Cancer Research and Treatment (2018) 169: 469–479. 7. Клинические рекомендации. Рак молочной железы 2020. Электронный ресурс: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/236> Дата обращения: 16.04.2020. 8. Стенина М.Б. и соавт. RUSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 128–163. Электронный ресурс: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSCO/2019/2019-08.pdf>. Дата обращения: 16.04.2020. 9. Клинические рекомендации POOM по лечению метастатического рака молочной железы. Электронный ресурс: http://www.abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf Дата обращения: 16.04.2020. 10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V.3.2020. Электронный ресурс: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Дата обращения 16.04.2020. 11. Cardoso et al. Annals of Oncology. 2018. 29: 1634–1657. Электронный ресурс: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959253419341134?via=ihIh>. Дата обращения: 16.04.2020

ВБП — время без прогрессирования
* в сочетании с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.



ООО «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru
1351349/Risarg/269X172/06 20/1



Вчера – наука, сегодня – клиническая практика: HR+ HER2- мРМЖ

но и предиктивное значение. На сегодня алпелисиб является единственным зарегистрированным таргетным препаратом — ингибитором PI3K. **Учитывая высокую распространенность и значимость мутации PIK3CA для патогенеза РМЖ и данные по эффективности и безопасности алпелисиба, полученные благодаря SOLAR-1, в «Клинические практические рекомендации по онкологии» (NCCN Clinical Practice Guidelines v. 3.2019) включено обязательное тестирование всех больных HR+ HER2- мРМЖ на мутацию в гене PIK3CA, а алпелисиб в комбинации с фулвестрантом обозначен как препарат первой линии терапии пациентов с мРМЖ, имеющих мутацию PIK3CA.**

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Опыт применения алпелисиба в рамках программы расширенного доступа поделится заведующая отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», д. м. н. **Елена Владимировна Артамонова.**

В программу расширенного доступа было включено 11 пациенток с подтвержденной мутацией в гене PIK3CA в ткани опухоли. При этом если характеристики болезни у основной части больных соответствовали таковым в исследовании SOLAR-1 (HR+ HER2- мРМЖ после предшествующей эндокринной терапии), то у двух пациенток они существенно отличались: у одной был подтвержден трижды-негативный фенотип метастатического очага исходно люминального РМЖ, а другая получала лечение по поводу распространенного рака анального канала с мутацией в гене PIK3CA. Все пациентки были интенсивно предлечены — получившими до трех линий предшествующей терапии, при этом больше половины из них (66 %) ранее прошли терапию ингибиторами CDK 4/6. Большинство больных только начали лечение в рамках расширенного доступа, эффективность терапии оценена только у двух пациенток (еще у двух контрольное обследование отложили из-за пандемии): в одном случае зафиксирован частичный ответ, в другом — уменьшение опухолевых очагов в рамках стабилизации болезни.

У обеих пациенток отмечались специфические для алпелисиба НЯ: гипергликемия, сыпь, у одной больной также наблюдалась и диарея. Известно, что развитие гипергликемии и сыпи напрямую связано с механизмом действия препарата, поскольку PI3K не только стимулирует деление клеток, но и участвует в регуляции уровня глюкозы в крови и дифференцировки клеток эпидермиса. Блокирование PI3K может нарушать захват глюкозы клетками, способствуя развитию гипергликемии, которая может достигать 3 и 4-й степени интенсивности. Это нежелательное явление встречается очень часто и может приводить к отмене препарата. В исследовании SOLAR-1 гипергликемия в целом отмечалась у 64 % пациентов, а конкретно 3 и 4-я степени — у 33 % и 4 % пациентов соответственно. При этом показано,

что вероятность развития и выраженность гипергликемии напрямую коррелируют с исходным метаболическим статусом пациента: так, риски этого НЯ значимо выше у больных с предиабетом и диабетом, ввиду чего к назначению препарата данной категории больных следует подходить с осторожностью. Елена Владимировна представила клинический пример пациентки с выраженной гипергликемией 3-й степени (до 16,2 ммоль/л натощак) на фоне терапии алпелисибом, которую удалось скорректировать до 1-й степени тяжести, несмотря на категорический отказ пациентки от редукации дозы, посредством назначения инсулинотерапии и метформина. Этот случай подтверждает, что при своевременном выявлении гипергликемии чаще всего поддается коррекции и позволяет продолжать прием препарата (отмена алпелисиба из-за развития гипергликемии в исследовании SOLAR-1 понадобилась лишь 6 % пациентов). Кожная токсичность алпелисиба также оказалась управляемым НЯ: во всех случаях она была купирована приемом антигистаминных препаратов. Елена Владимировна предоставила данные о возможной профилактике ее развития профилактическим назначением антигистаминных средств. В исследовании SOLAR-1 было показано, что у пациентов, которым проводилась профилактика сыпи, это НЯ развивалось реже: любой степени тяжести — 27 % против 54 %, сыпь 3-й степени — 12 % против 20 % и сыпь, приведшая к полному прекращению лечения алпелисибом, — 3,5 % против 4,2 % пациентов. Понимание механизмов действия препарата, знание о возможных нежелательных явлениях на фоне терапии, умение вовремя заметить и распознать их позволяют пациенту сразу обратиться к врачу и своевременно модифицировать лечение.

Появление в арсенале онкологов препарата Пикрэй (алпелисиб) открывает новые возможности лечения пациенток с мутацией гена PIK3CA, являющейся фактором неблагоприятного течения метастатического РМЖ. Применение Пикрэя в комбинации с фулвестрантом обеспечивает двойную контррезистентность к эндокринной терапии:

- у пациенток с прогрессированием РМЖ на фоне адьювантной терапии или в течение 1 года после ее окончания;
- у пациенток с прогрессированием на фоне эндокринной терапии метастатической стадии (как в монорежиме, так и в комбинации с ингибитором CDK 4/6).

Список литературы:

1. Kunwor R. et al. Journal of Clinical Oncology 2020 38: 15 suppl, 1060-1060; 2. Slamon D. et al. N Engl J Med 2020; 382:514-524; 3. Im et al. N Engl J Med 2019;381:307-16; 4. Hortobagyi G. et al. Annals of Oncology. 2-18. 29: 1541-1547; 5. Janni W. et al. Breast Cancer Research and Treatment. 2018. 169:469-479; 6. Verma S. et al. Breast Cancer Research and Treatment. 2018. 170:535-545; 7. D'Souza A, Spicer D, Lu J. J. Hematol Oncol. 2018;11(1):80. 2018 Jun 11; 8. Mosele F. et al. Ann. Oncology. 2020; 31(3):377-386. 9. Andre F. et al N Engl J Med 2019;380:1929-40.

Сбитый прицел в терапии НМРЛ

Таргетные препараты (от англ. target — «мишень») избирательно блокируют специфические молекулярные мишени, участвующие в пролиферации опухолевых клеток.

В терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в роли мишеней выступает целый спектр активирующих драйверных мутаций, для которых разработаны соответствующие эффективные лекарственные опции. Однако реальная практика показывает, что, даже имея «лук со стрелами» и обозначенную мишень, онкологи не всегда целятся в нее.

Наталья Ивановна ПОЛЬШИНА

Клинический ординатор
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России



В прошлом году Singal с коллегами доложили о результатах комплексного анализа молекулярных и клинических характеристик пациентов из базы данных американских компаний Foundation Medicine Inc и Flatiron Health. Эта крупная база данных содержит обезличенную информацию о 28 998 пациентах из США, больных раком различных локализаций, 85 % которых получали лечение по месту жительства (а не в крупных университетских клиниках). Среди пациентов оказалось 4064 больных НМРЛ. Медиана возраста пациентов с НМРЛ составила 66 лет, из них 52 % были женского пола, а 78 % пациентов имели анамнез курения — такова популяция больных НМРЛ в реальной клинической практике. Морфологически у 77,6 % пациентов был выявлен неплоскоклеточный рак, а 21,4 % имели активирующие мутации в гене EGFR или транслокации ALK или ROS1. На момент анализа, по прошествии периода наблюдения с медианой 34 месяца, у 86,7 % пациентов было отмечено наличие отдаленных метастазов (будь то инициальная IV стадия на момент диагноза или диссеминация заболевания в результате прогрессирования). Всем пациентам было проведено исследование NGS (англ. next generation sequencing — «секвенирование нового поколения»), результаты которого были отправлены лечащему врачу.

Использовавшаяся база данных содержит детальную информацию о полученном пациентом лечении и позволяет провести ретроспективный анализ ассоциаций молекулярных и клинических характеристик пациентов. Авторы исследования акцентировали внимание на потенциальной возможности использования подобных баз.

Удивительно, но только 64 % пациентов с выявленной мутацией в гене EGFR (405 из 630) и 70 % пациентов с транслокацией ALK (75 из 107 пациентов) получили соответствующую таргетную терапию по поводу распространенного НМРЛ. При анализе использования таргетных препаратов применительно к более широкому спектру активирующих драйверных мутаций (n = 1260) оказалось, что менее половины (48 %, n = 609) пациентов получили соответствующее предусмотренное международными клиническими рекомендациями лечение. Это означает,

что лишь треть (33 %, 179 из 543) пациентов с более редкими мутациями, для которых есть эффективные таргетные лекарственные опции, получили их в ходе лечения.

Невероятно большому количеству пациентов не была назначена потенциально наиболее эффективная для них терапия. Как ни печально это признавать, реальное количество больных, не получающих таргетную терапию при наличии к ней показаний, может быть в разы выше, ведь в анализ не включались пациенты, вообще не прошедшие молекулярно-генетическое тестирование (ввиду недостаточного количества биопсийного материала или по иным причинам).

ПОЧЕМУ МИШЕНЬ НЕ ИЩУТ

О крайне низкой частоте должного обследования пациентов с НМРЛ было доложено на ASCO. Gierman с коллегами представили результаты анализа базы данных Integra Connect по пациентам 5 крупных американских онкологических центров. С 2017 года в них проходили лечение 1203 пациента с III или IV стадиями НМРЛ. Исследователи отметили среди них чрезвычайно низкую частоту проведенного молекулярно-генетического тестирования: наиболее часто проводился анализ на выявление наличия мутации в гене EGFR, однако наиболее часто — это всего у половины (54 %) пациентов, остальные мутации определялись еще реже (ALK — у 51 %, ROS1 — у 43 %, BRAF — только у 29 % пациентов). Только у 22 % пациентов было проведено полное молекулярно-генетическое обследование в соответствии с международными клиническими рекомендациями, включающее определение наличия всех 4 биомаркеров. Лишь у 7 % пациентов проводилось определение всех 7 потенциально таргетируемых мутаций. Однако даже среди пациентов с выявленной мишенью нацеленные на нее таргетные препараты были назначены лишь в 45 % случаев, что соответствует приведенным выше данным Foundation Medicine Inc и Flatiron Health. Кроме того, более 1/3 пациентов с мутацией в гене EGFR и транслокацией ALK получили иммунотерапию до таргетной — признанного стандарта первой линии лечения в данной клинической ситуации.

Столь удручающие результаты неизбежно обращают нас к поиску возможных рациональных объяснений сложившейся ситуации. Даже самые эффективные средства в борьбе против рака не помогут ни одному пациенту, пока не станут должным образом применяться в клинической практике.

Онкология Сегодня

№ 3 (37) 2020

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом
«АБВ-пресс»

Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ

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

Руководитель проекта:

Строковская О. А.

Выпускающий редактор:

Ковалева И.В.

Ответственный секретарь:

Ширабокова Ю. Ю.

Корректор: Бурд И. Г.

Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.

petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва,

Каширское шоссе, 24, стр. 15.

Тел.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»

Заказ № 201419

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.