



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

НОЯБРЬ 2019 № 4–5 (34)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Уважаемые коллеги!

Этот выпуск мы готовим к очередному Российскому онкологическому конгрессу. За минувший год произошло достаточно интересных событий, на которые мы старались обратить ваше внимание. Среди наиболее важных — прошедший не так давно конгресс ESMO. На нем были представлены результаты исследований, проводившихся специалистами разных стран. С некоторыми из них, которые показали нам наиболее интересными, мы хотим вас познакомить. Участница конкурса, организованного издательским домом «АБВ-пресс», делится своими впечатлениями от крупного международного мероприятия. Издательский дом на этом не останавливается и планирует продолжить проведение конкурсов. Приглашаем всех желающих, независимо от возраста, пола, ранга, принимать в них участие.

Впрочем, научная мысль не замирает и на шестой части суши. Мы продолжаем обсуждать возможности лечения меланомы: это заболевание сейчас признано курабельным, для него предложены эффективные схемы лечения.

И снова мы возвращаемся к взаимоотношениям врача и пациента, которые порой могут переходить в плоскость судебного разбирательства — обычно это связано с отказом в назначении лекарственного препарата. Пусть знание судебной практики поможет избежать необоснованных претензий, а еще лучше — не доводить дело до них.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД

Системная терапия метастатической меланомы

В прошлом выпуске мы рассмотрели изменения в подходах к терапии ранних стадий меланомы. Этому вопросу был посвящен доклад к. м. н. Даниила Львовича Строяковского на конференции RUSSCO «Меланома», которая прошла 25 января 2019 года в Москве. В продолжение темы поговорим об успехах в лечении метастатической меланомы.

В терапии метастатической меланомы за последние годы были достигнуты колоссальные успехи: еще 8 лет назад медицинское сообщество не могло и мыслить о 3-летнем показателе общей выживаемости (ОВ) около 50 % при столь фатальном диагнозе. Сейчас же исследования с длительным сроком наблюдения за пациентами, получившими современную терапию, позволяют надеяться даже на то, что часть больных диссеминированной меланомой может быть излечена. Так, например, анализ 12 клинических исследований I–II фазы, оценивавших эффективность и безопасность ипилимумаба при метастатической меланоме, показал, что начиная с 3-летнего периода кривая ОВ выходит на плато. Таким образом, у 20 % пациентов появляется возможность пережить не только 5-летний, но и 10-летний рубеж. С учетом того, что ипилимумаб

в рамках этих исследований вводился лишь ограниченное время (4 введения с интервалом 3 недели), подобное поведение кривой выживаемости может свидетельствовать о «бесконечном эффекте», сохраняющемся и после прекращения терапии. Однако это, судя по всему, верно и для других препаратов из группы ингибиторов контрольных точек иммунитета.

В 2018 году были представлены результаты самого продолжительного наблюдения за больными метастатической меланомой, получившими терапию пембролизумабом в рамках расширенного клинического исследования I фазы KEYNOTE-001. В исследование включались как предлеченные пациенты, так и пациенты, не получавшие ранее лечения по поводу распространенной формы заболевания.

При медиане наблюдения 55 месяцев 5-летняя ОВ больных достигла 34 %, медиана ОВ — 23,8 месяца (95 % ДИ 20,2–30,4). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на отрезке 5 лет составила 21 %, медиана ВБП — 8,3 месяца (95 % ДИ 5,8–11,1). В первой линии терапии пембролизумаб продемонстрировал более высокие показатели эффективности: 5-летняя ОВ — 41 %, медиана ОВ — 38,6 месяца (95 % ДИ 27,2 — не достигнута), 5-летняя ВБП 29 %, медиана ВБП — 16,9 месяца (95 % ДИ 9,3–35,5). Среди всех 655 пациентов в исследовании 104 (16 %) достигли полного ответа (ПО), а 163 (25 %) — частичного ответа (ЧО). Среди пациентов с ПО медиана времени до ответа была 2,8 месяца (0,5–11,0), а медиана длительности ответа не была достигнута (от 3,8+ до 66,3+ месяца). ПО сохраняется у 89 % (n = 93)

достигших его пациентов. Подгрупповой анализ по частоте достижения ответа на терапию пембролизумабом позволяет выделить критерии неблагоприятного прогноза: наличие мутации BRAF, высокий уровень ЛДГ, большой объем опухолевой массы, PD-L1-негативный статус опухоли и метастатическое поражение печени. При терапии пембролизумабом развитие нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением, наблюдалось у 86 % пациентов. НЯ 3–4-й степени имели место у 17 % больных. В связи с непереносимой токсичностью 7,8 % пациентов прервали лечение. Таким образом, исследование KEYNOTE-001 продемонстрировало длительный противоопухолевый эффект препарата и его удовлетворительную переносимость у больных диссеминированной меланомой.

Окончание на с. 2 ►

С МЕСТА СОБЫТИЙ

Лучшее на ESMO 2019

В конце сентября испанская Барселона собрала более шести с половиной тысяч онкологов со всего мира на ежегодном конгрессе Европейского общества клинической онкологии (ESMO 2019). На его симпозиумах обсуждались различные вопросы лечения онкологических заболеваний, результаты новых клинических исследований, а также правовые и экономические аспекты работы.

«Today science is tomorrow's medicine» («Наука сегодня — это медицина завтра») — так начал свою вступительную речь один из представителей ESMO, выступавших на открытии конференции, президент EACR (Европейской ассоциации онкологических исследований) Alberto Bardelli. Именно под таким лозунгом он рассказывал об исследованиях, проведенных в 2019 году.

Из представленных на ESMO 2019 работ несколько хотелось бы выделить особо.

CHECKMATE 067

На конгрессе были представлены результаты 5-летнего анализа по исследованию ниволумаба, а также ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в сравнении с ипилимумабом в монорежиме в 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. На текущий момент CheckMate 067 предоставляет данные по наиболее длительному периоду наблюдения за пациентами, получившими комбинированную иммунотерапию (ИТ) в рамках III фазы исследований. В нем приняли участие 945 пациентов, ранее не получавших

терапии по поводу меланомы 3-й или 4-й стадии. 5-летний анализ показал, что комбинация ниволумаба + ипилимумаба позволяет спасти каждого второго пациента: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 52 % (при монотерапии ниволумабом — 44 %, ипилимумабом — всего 26 %). При этом комбинированная ИТ оказалась эффективна даже у тех пациентов, которые были вынуждены прекратить лечение из-за возникновения побочных эффектов. «В прошлом метастатическая меланома считалась неизлечимой <...> 10 лет назад 5-летняя выживаемость пациентов с мела-

номой была около 5 %, — напоминает руководитель исследования проф. James Larkin (Royal Marsden NHS Foundation Trust, Лондон, Великобритания). — Однако сейчас комбинированная иммунотерапия позволяет спасти половину пациентов. Приоритетная задача — поиск способов вылечить оставшуюся половину».

CHEKMATE 227

Результаты рандомизированного исследования III фазы CheckMate 227 показали, что использование

Окончание на с. 6 ►

Системная терапия метастатической меланомы

Окончание, начало на с. 1

Пембролизумаб показал сохранение эффекта при длительном периоде наблюдения по результатам еще одного исследования — KEYNOTE-006. В данном исследовании III фазы пембролизумаб сравнивался с ипилимумабом. В 2018 году были представлены обновленные результаты 4-летней выживаемости больных диссеминированной меланомой, большинство из которых (86 % больных) на момент анализа уже завершили полный курс терапии пембролизумабом, который составлял 2 года. В исследовании приняли участие ранее не леченные по поводу диссеминированного заболевания пациенты, однако в случае наличия мутации в гене BRAF допускалось включение в исследование после 1-й линии анти-BRAF/МЕК терапии. Медиана наблюдения составила 45,9 месяца. По результатам исследования терапия пембролизумабом позволила достичь медианы ОВ 32,7 месяца по сравнению с 15,9 месяца при терапии ипилимумабом (ОР=0,73, 95 % ДИ 0,61–0,89). 4-летняя ОВ больных в группе пембролизумаба составила 41,7 %, в то время как в группе ипилимумаба — 34,1 %. Среди непрелеченных больных данный показатель ожидаемо оказался выше в обеих группах: 44,3 % и 36,4 % соответственно. Медиана ВБП больных в группе терапии пембролизумабом составила 8,3 месяца (11,2 месяца у непрелеченных больных), в группе ипилимумаба — всего 3,3 месяца (3,7 месяца у непрелеченных больных). Частота объективных ответов (ЧОО) в группе пембролизумаба более чем в 2 раза превзошла таковую в группе ипилимумаба: 42 % против 17 %. Таким образом, пембролизумаб продемонстрировал длительный противоопухольевый эффект у больных диссеминированной меланомой, которые как не получали предшествующее лечение, так и были предлечены.

диссеминированной меланомы. 4-летняя ОВ в группе ниволумаба составила 46 % (95 % ДИ 41–52), в группе ипилимумаба 30 % (95 % ДИ 25–35) и 53 % в группе ниволумаб + ипилимумаб (95 % ДИ 47–58). Медиана ОВ составила 36,9 месяца (95 % ДИ, 28,3 — не достигнута) в группе ниволумаба, 19,9 месяца (95 % ДИ, 16,9–24,6) в группе ипилимумаба и не была достигнута (95 % ДИ 38,2 — не достигнута) в группе комбинированной терапии. Медиана ВБП в группе ниволумаба достигла значения 6,9 месяца (95 % ДИ 5,1–10,2), 2,9 месяца (95 % ДИ, 2,8–3,2) в группе терапии ипилимумабом и 11,5 месяца (95 % ДИ 8,7–19,3) в группе комбинированной терапии. ЧОО также была значительно выше в группе комбинированной иммунотерапии: 58 % (95 % ДИ 53–64) против 45 % (95 % ДИ 39–50) в группе монотерапии ниволумабом и 19 % (95 % ДИ 15–24) в группе ипилимумаба. Причем подгрупповой анализ демонстрирует, что пациенты с ПО имеют значительно более высокие показатели выживаемости, именно поэтому ЧОО можно считать основным суррогатным маркером эффективности иммуноонкологических препаратов.

Наряду с высокой эффективностью комбинированная терапия обладала и наибольшей токсичностью: нежелательные явления 3–4-й степени имели место у 59 % пациентов, получавших оба препарата, в то время как в группах монотерапии они встречались существенно реже: у 22 % пациентов в группе ниволумаба и у 28 % в группе ипилимумаба. Были зафиксированы 4 смерти, связанные с терапией: причиной смерти пациента в группе ниволумаба стала нейтропения, в группе ипилимумаба — перфорация кишечника, в группе комбинированного лечения один пациент погиб от некроза печени, еще один — от кардиомиопатии.

Для нерезектабельной меланомы с мутацией гена BRAF V600E или V600K в 2018 году

или меланомой из невыявленного первичного очага с установленной мутацией BRAF V600E или V600K. Согласно критериям включения больные ранее не получали лечение или получили 1 линию иммунотерапии. Пациенты были рандомизированно распределены на 3 группы (1:1:1): биниметиниб + энкорафениб, энкорафениб и вемурафениб. При медиане наблюдения 21,5 месяца медиана ОВ больных составила 33,6 месяца в группе комбинированной терапии и 23,5 месяца в группе монотерапии вемурафенибом, медиана ВБП — 14,9 месяца и 7,3 месяца соответственно. При этом, как и было ожидаемо, комбинированное лечение продемонстрировало более благоприятный профиль токсичности по сравнению с монорежимами.

обходимо учитывать, что хотя комбинация ниволумаб + ипилимумаб и зарегистрирована без ограничений по экспрессии PD-L1, в регистрационном исследовании наибольший выигрыш от комбинированной терапии (по сравнению с монотерапией ниволумабом) имели больные с низким уровнем экспрессии — < 1 % (что, кстати, отражено в примечаниях рекомендаций NCCN, хотя там и указана чуть более высокая граница, свидетельствующая о пользе от добавления ипилимумаба, — экспрессия PD-L1 менее 5 %).

При метастатической меланоме с мутацией в гене BRAF выбор терапии еще сложнее ввиду наличия значимо большего числа те-

Меланома — курбельная болезнь, для которой есть не только эффективная адъювантная терапия, но и эффективная системная терапия метастатического процесса.

Таким образом, в настоящее время существуют несколько вариантов терапии метастатической меланомы, и правомерен вопрос о сопоставлении их эффективности. Однако клинических исследований, напрямую сравнивающих эти терапевтические подходы, нет, что вынуждает нас обращаться к непрямому сравнению показателей их эффективности по данным разных исследований. Поскольку такой анализ не может служить доказательством превосходства одного режима терапии над другим (ввиду различия в дизайнах исследований и популяциях включенных больных), любые выводы носят лишь характер предположений, о чем не следует забывать (см. рис.).

рапевтических опций: помимо иммунотерапии возможно использование BRAF/МЕК-ингибиторов, и уже сейчас имеются 2 альтернативные схемы (дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб), а после регистрации в Российской Федерации комбинации энкорафениб + биниметиниб добавится еще одна.

Свой алгоритм выбора тактики терапии метастатической меланомы предложил Даниил Львович Строяковский, оговорив при этом условие — наличие доступа ко всем терапевтическим опциям. По его мнению, меланома с диким типом BRAF требует определения экспрессии PD-L1. При PD-L1-позитивном статусе, невысоком уровне ЛДГ (превышении нормы менее чем в 2 раза) и отсутствии поражения печени оправданно назначение монотерапии анти-PD-L1 препаратом в первой линии. При экспрессии PD-L1 < 1 % и/или наличии таких неблагоприятных факторов, как высокое значение ЛДГ либо поражение печени, Даниил Львович предлагает в первой линии назначить комбинированную иммунотерапию.

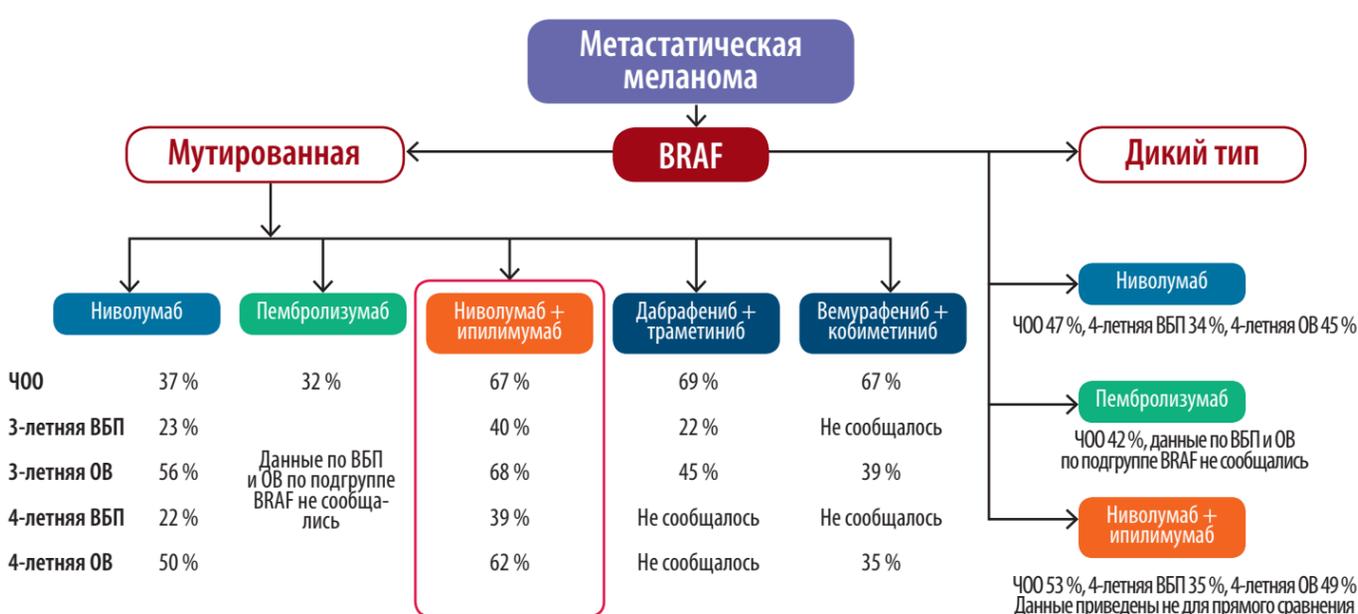
Для BRAF-мутированной меланомы выбор терапии зависит от «симптомности» опухолевого процесса. При скудных проявлениях заболевания в первой линии предлагается назначить комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, а комбинированную таргетную терапию оставить для второй линии. При яркой клинической картине, агрессивном течении процесса, т.е. в ситуации, когда важен быстрый эффект терапии, лечение следует начать с дабрафениба и траметиниба, а комбинированную иммунотерапию, соответственно, «сдвинуть» во вторую линию.

В 2018 году стало ясно, что меланома — курбельная болезнь, для которой есть не только эффективная адъювантная терапия, но и эффективная системная терапия метастатического процесса. Более агрессивный фенотип BRAF-мутированной меланомы в прогностическом плане оказывается более благоприятным за счет наличия большего количества терапевтических опций. Как минимум 30–35 % пациентов с метастатической меланомой не прогрессируют в течение 3 лет, и есть вероятность, что часть из них окажутся излеченными.

Наталья Польшина

Список литературы находится в редакции

ВЫБОР ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МУТАЦИИ BRAF



Ниволумаб также показал хорошие отдаленные результаты в терапии метастатической меланомы. В 2018 году были представлены обновленные 4-летние результаты по эффективности и безопасности ниволумаба в исследовании CheckMate 067. Ниволумаб продемонстрировал улучшение показателей выживаемости по сравнению с ипилимумабом как в монотерапии, так и в комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии

FDA была одобрена новая лекарственная комбинация BRAF/МЕК-ингибиторов: энкорафениб (BRAF-ингибитор) + биниметиниб (МЕК-ингибитор). Основой для решения FDA послужили результаты рандомизированного контролируемого открытого исследования 3-й фазы COLUMBUS. В нем приняли участие 577 пациентов с местнораспространенной (стадии IIIB, IIIC или IV по 7-й классификации AJCC), нерезектабельной или метастатической меланомой кожи

является иммунотерапия, и выбор приходится делать между различными ее вариантами: ниволумабом, пембролизумабом и комбинацией ниволумаб + ипилимумаб. С учетом отсутствия однозначных критериев наиболее обоснованным представляется использование комбинированной терапии в случае неблагоприятного прогноза заболевания (например, при высоком уровне ЛДГ), не дающего пациенту «второго шанса». Также не-

Преодоление устойчивости: опыт применения иксабепилона

Возможности терапии некоторых форм рака молочной железы нередко ограничиваются из-за снижения эффективности используемых лекарственных препаратов. Возникновение устойчивости вынуждает искать новые подходы к лечению.

Елена Владимировна Глазкова,
Мона Александровна Фролова,
София Фатиховна Меньшикова,
Марина Борисовна Стенина

ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Несмотря на стремительное развитие лекарственных технологий, основным методом терапии тройного негативного рака молочной железы (РМЖ) остается химиотерапия, резервы которой ограничены в связи с быстрым развитием лекарственной резистентности. Так, медиана длительности первой линии терапии РМЖ составляет 12 недель, второй линии — 9 недель и третьей линии терапии — всего 4 недели. В то время как стандартом лечения других подтипов РМЖ является последовательная монокимиотерапия, при быстро прогрессирующем симптомном тройном негативном раке стоит думать о комбинированном использовании цитотоксических препаратов. На первых этапах лечения традиционно используются комбинации на основе таксанов и антрациклинов. Перечень препаратов для последующих линий представляет собой ограниченный набор цитотоксических агентов.

В последнее десятилетие появился новый класс препаратов — эпотилоны, представителем которого является иксабепилон. Механизм действия препаратов данного класса состоит в стабилизации микротрубочек, что приводит к нарушению клеточного деления и, как следствие, апоптозу опухолевых клеток.

Согласно результатам исследования III фазы, при применении комбинации иксабепилона и капецитабина частота объективных ответов составила 34,7 % в сравнении с 14,3 % для монотерапии капецитабином, а медиана времени до прогрессирования (ВДП) — 5,8 мес. и 4,2 мес. соответственно ($p = 0,0003$). При исследовании данной комбинации у пациенток с тройными негативными опухолями молочной железы, резистентными к терапии таксанами и антрациклинами, также было показано преимущество комбинации иксабепилона и капецитабина в сравнении с монотерапией капецитабином: медианы ВДП составили 4,2 мес. и 1,7 мес. соответственно.

Применение комбинации иксабепилона и капецитабина характеризовалось приемлемым и управляемым профилем токсичности. Наиболее распространенным осложнением была сенсорная полинейропатия (67 %), при этом частота сенсорной полинейропатии 3–4-й степени не превысила 21 %, что сопоставимо с аналогичным показателем на фоне терапии наб-паклитакселом

или еженедельной терапии паклитакселом. Медиана времени до разрешения выраженности симптомов полинейропатии до 1-й ст. составила 6 недель на фоне сниженной на 20 % дозы иксабепилона. В работе Valero V. и соавт. на материале двух исследований III фазы была оценена эффективность терапии иксабепилоном в редуцированной дозе — показано, что редукция дозы на 20 % в течение первых 4 курсов терапии не приводит к снижению частоты объективных ответов либо снижению медианы ВДП в сравнении с проведением терапии в полных дозах.

Мы представляем собственные результаты применения иксабепилона в режимах комбинированной химиотерапии в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С ноября 2018 г. по июль 2019 г. терапия иксабепилоном была проведена 13 пациенткам с диссеминированным тройным негативным РМЖ после прогрессирования на фоне терапии таксанами и антрациклинами. В 11 случаях проводилась терапия по схеме: иксабепилон 40 мг/м² в/в капельно 1 раз в 21 день + капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни 21-дневного цикла. Двум пациенткам, которые ранее получали терапию капецитабином по поводу метастатического рака молочной железы, проводилась терапия по схеме: иксабепилон 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин АUC4 в/в в 1-й день 21-дневного цикла терапии.

Характеристика группы больных, получавших терапию с включением иксабепилона, представлена в таблице.

Все больные на момент начала лечения находились в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1 балл). Ни у одной из пациенток не было зафиксировано неврологических симптомов перед началом лечения. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности 13 больным было проведено 65 курсов химиотерапии. Медиана количества курсов составила 6 (2–8). Частота объективных ответов 53,8 % (7/13). Медиана ВДП во всей группе больных — 4,1 мес. (1,5–9,8 мес.). Причинами завершения терапии послужили прогрессирование заболевания — 61,5 % (8/13), а также развитие дозолимитирующей полинейропатии — 21,3 % (3/13). Две пациентки в настоящее время находятся в процессе терапии иксабепилоном и капецитабином и получили 6 и 7 курсов терапии соответственно с нарастающей частичной регрессией.

ТАБЛИЦА. Характеристика группы больных, получавших терапию с включением иксабепилона

Количество пациенток	13
Медиана возраста	50 (37–56) лет
Медиана количества пораженных органов	2 (1–3)
– поражение легких	53,8 % (7/13)
– поражение печени	23,1 % (3/13)
– локорегионарные метастазы	38,4 % (5/13)
Медиана количества предшествующих линий химиотерапии	1 (1–4)
– таксан-содержащая терапия	100,0 % (13/13)
– антрациклин-содержащая терапия	92,3 % (12/13)

Из 3 пациенток, у которых терапия иксабепилоном была прекращена досрочно в связи с полинейропатией, ни у одной не было выявлено признаков прогрессирования в течение 3 мес. после завершения терапии.

Частота редукции дозы иксабепилона составила 53,8 % (7/13), это было вызвано дозолимитирующей гематологической токсичностью: 1 случай тромбоцитопении 3-й ст., 2 — нейтропении 3-й ст., в 4 случаях редукция дозы была связана с прогрессированием полинейропатии. Трех пациенткам доза иксабепилона была снижена после 1 курса терапии, при этом, несмотря на изменение дозировки препарата, у них наблюдался объективный ответ.

ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ

Наиболее распространенным видом гематологической токсичности являлась нейтропения: все степени — 76,9 % (10/13), нейтропения 3-й ст. — 53,8 % (7/13) случаев. Несмотря на высокую частоту глубокой нейтропении, нами был зафиксирован только один случай фебрильной нейтропении. Частота тромбоцитопении составила 30,8 % (4/13), тромбоцитопения 3–4-й ст. была выявлена в 21,3 % (3/13) случаев. Важно заметить, что в двух из трех случаев тромбоцитопения 3–4-й ст. развилась у пациенток, получавших комби-

нацию иксабепилона и карбоплатина, и, вероятнее всего, была связана с введением карбоплатина.

Из негематологической токсичности наиболее часто отмечалось развитие полинейропатии — 69,3 % (9/13). При этом у одной пациентки проявления полинейропатии достигли 3-й ст., а в трех случаях симптомы полинейропатии послужили причиной досрочного завершения терапии иксабепилоном. У четырех пациенток развитие полинейропатии потребовало уменьшения дозировки иксабепилона на 20 %, после чего у них было отмечено замедление прогрессирования полинейропатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов применения иксабепилона в реальной клинической практике можно сделать вывод о сравнительно высокой эффективности комбинаций на его основе в прогностически неблагоприятной группе больных диссеминированным тройным негативным раком молочной железы после прогрессирования на фоне терапии таксанами и антрациклинами. Описанные комбинации терапии характеризуются приемлемым и управляемым профилем токсичности.

Список литературы находится в редакции

ИКСЕМПРА®

возможность преодолеть резистентность

Сильная духом как и ее терапия

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

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

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Иксземпра)®

Регистрационный номер: ЛП-000585
Торговое название: Иксземпра® (Ixempra®)
Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство
Код АТХ: L01D04

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

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

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

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

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

Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



Психоонкология как новая субспециальность

Психические расстройства чрезвычайно распространены среди онкологических пациентов. Вместе с телесными симптомами опухолевых болезней они буквально обрушивают качество жизни таких людей. Потребность онкобольных в психотерапевтической и психофармакологической помощи очевидна и востребована на протяжении всего заболевания и противоопухолевого лечения. О том, как сегодня психоонкологи лечат таких пациентов, рассказала Ю.Н. Зубкова, врач-психиатр отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

— Юлия Николаевна, на самом ли деле нужна такая субспециальность — психоонкология? Ведь сильнейший удар люди получают, не только узнав о диагнозе злокачественной опухоли. Например, после инфаркта, разорения, крушения семьи или смерти близкого человека. Скорее всего, во всех этих случаях есть похожие нейропсихологические механизмы «мозговой поломки». Как и спектр возникающих в ответ психических расстройств, а соответственно, и набор лекарств, средств, которые будут применяться. Почему тогда обычный психиатр не может лечить всех пациентов после сильной психической травмы, в том числе и онкобольных?

— Действительно, пережив любую сильную психическую травму, человек испытывает психосоциальный стресс, у которого в этих случаях есть общие механизмы. Тем не менее у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, присутствуют особенные черты такого стресса, иные, чем в остальных случаях. С житейской точки зрения понять это просто. Ведь утраченные деньги можно заработать снова, семью — восстановить, а потерю близкого человека со временем пережить. И тогда после определенной психосоциальной адаптации жизнь продолжится, пусть ее качество и упадет. В случае же онкологического диагноза в сознании человека возникает полная и ужасающая неопределенность, переходящая в представление о неизбежном и скором конце его жизни. Как в стихотворении Анны Ахматовой: «Какой короткой сделалась дорога, которая казалась всех длинней!» Все планы и надежды рушатся, часто теряются смыслообразующие ценности, адаптация становится бессмысленной.

— То есть у онкологического пациента количественные психосоциальные изменения переходят в качественные?

— Да, очень часто! Поэтому, когда в начале 1950-х американский психиатр А. Сазерланд, основоположник психоонкологии, формулировал ее теоретические и практические основы, он подчеркивал, что онкобольные переживают не просто сильнейший стресс. Он специфический по своей природе. А отсюда и ряд особенностей в психосоциальной, психотерапевтической и психофармакологической помощи онкологическому больному. Учет их наиболее грамотно и с пользой для лечения может психоонколог.

Кроме сильнейшего психосоциального стресса — с неопределенностью в качестве ключевого психотравмирующего фактора —



Юлия Николаевна Зубкова

есть и вторая столь же мощная патогенетическая основа психических расстройств у онкобольных. Это стойко внедренное в сознание миллионов людей во всем мире клише: «Рак — это приговор». Сегодня, когда все чаще удается достичь продолжительной ремиссии у онкологических пациентов, в результате чего жизнь им удается продлить на многие годы с сохранением ее достойного качества, это выражение становится предрассудком. Но до чего же он живуч! Мы сталкиваемся здесь с уникальной в медицине ситуацией. Предрассудок коллективной психологии усугубляет течение онкологического заболевания. Наши западные коллеги все чаще говорят о необходимости социальной рекламы, направленной против этого клише. Убеждена, что и в российских СМИ она необходима.

— Итак, психоонкология существует уже 70 лет?

— Она немного моложе — появилась как самостоятельная субспециальность в 1970 годах. Была создана международная организация International Psycho-Oncology Society (<https://ipos-society.org>), стали издаваться профильные журналы, были выработаны рекомендации по лечению и психосоциальному сопровождению онкологических пациентов. В Испании и Канаде сложились наиболее авторитетные образовательные центры для специалистов в области психического здоровья, работающих с онкологическими пациентами. Ежегодно проводится

мировой конгресс по психоонкологии. На конгрессе предлагаются различные обучающие классы, семинары по разным направлениям. Прошлогодний конгресс проходил в Гонконге (КНР). Конгресс 2019 г. будет проведен в Канаде, в Калгари.

Согласно современным образовательным стандартам в ряде западных стран мои коллеги уже получают сертификат психоонколога, дающий им право как работать при онкологических стационарах, так и вести амбулаторный прием в порядке частной практики. В России же пока официально такой субспециальности нет. Тем не менее мы, российские психоонкологи, уже ощущаем себя частью мирового профессионального сообщества. У нас есть общий источник гордости. В том числе и благодаря нашим усилиям уже почти четверть века в мире снижается число самоубийств среди онкобольных. Есть общий вызов всем нам и одновременно стимул лучше лечить наших пациентов, который основан на том, что показатели смертности и исходов лечения опухолей у онкологических больных с психической болезнью значительно хуже, чем у онкобольных со здоровой психикой. Причем исходы лечения хуже не только по сравнению с психически здоровыми онкобольными, но и на фоне аналогичных негативных результатов среди других нозологических групп — например, в кардиологии и неврологии. И есть общая тайна, которую, надеюсь, сумеет разгадать еще наше поколение психоонкологов. Сегодня нет даже самых положительных объяснений того факта, что опухолевые болезни поражают душевнобольных реже, чем их сверстников в общей популяции.

— А настолько распространены психические расстройства среди онкобольных?

— Все исследования по этой теме, независимо от использованных критериев психических расстройств (DSM или Международной классификации болезней ВОЗ), показали, что как минимум один из трех пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями на распространенной стадии, имеет и психическое расстройство. Однако есть и указания на значительно большую величину данного показателя. В многоцентровом американском исследовании распространенности психических болезней среди онкобольных PSYCOG, проведенном в 1983 году, было показано, что почти 50 % больных с опухолями соответствовали критериям диагноза самостоятельного душевного заболевания (по МКБ 10 код F 43.2), называемого расстройством адаптации.

— Какие душевные болезни чаще всего встречаются у онкологических больных?

— На первом месте — уже названные мной расстройства адаптации. Следующие места в этом рейтинге занимают депрессивные эпизоды, генерализованные тревожные расстройства, паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство. Однако на терминальных стадиях опухолевых болезней на первое место выходит делирий. Это тяжелейшее состояние протекает с помрачением сознания, бредом, галлюцинациями, аффективными нарушениями и так далее.

— Каковы первые симптомы психических расстройств — лидеров по распространенности у онкобольных, на которые прежде всего должен обратить внимание практический онколог?

— Больной начинает терять контакт с врачом, доверие к нему и назначенному лечению, да и уверенность в самом себе. Нарастают нерешительность, растерянность. Могут усиливаться мнительность, подозрительность, акцентируются черты, присущие личности пациента. Порой пациент с трудом сосредотачивается на простейших делах. Даже несложная многозадачность ему уже не по плечу. Настроение становится подавленным и тревожным. Нарушается сон, снижается аппетит. Эти нарушения объединяются общим понятием — астенизация психики. Таково основное проявление расстройств адаптации как самой частой и характерной реакции на тяжелый психосоциальный стресс.

Часто на фоне расстройств адаптации происходит отказ от противоопухолевого лечения. А это «тихое самоубийство» и есть самое страшное последствие психических болезней у онкобольных. Ведь не надо объяснять, чем грозит онкологическому больному отказ от лечения. Не допустить этого «тихого самоубийства» и сохранить комплаентность — вот цель №1 борьбы психоонколога с расстройствами, которые мы обсуждаем. Итак, если вы как лечащий онколог заметили симптомы расстройства адаптации у пациента либо просто чувствуете, что он может оказаться от лечения, постарайтесь в тот же день назначить консультацию психиатра или психотерапевта.

— Какой вам видится наиболее рациональная дорожная карта для онкобольного, заболевшего психическим расстройством?

— Заметивший первые признаки душевного заболевания онколог приглашает для консультации психиатра из отделения психотерапии, входящего в состав того же онкологического

стационара, где лечится больной. Или же о такой консультации просит сам пациент. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина работают 3 психиатра и 2 клинических психолога. Данная специализированная помощь оказывается в рамках отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации. Подчеркну, что в нашем учреждении онкобольной обязательно получает вместе с психиатрической и помощь медицинского психолога.

Обследовав пациента — буду дальше рассказывать на своем примере — и обязательно обсудив его состояние с лечащим онкологом, я назначаю лечение. Затем в течение первой недели навещаю моего пациента ежедневно. А потом не реже чем через день. Курсы психофармакотерапии длятся как минимум два месяца. Но больные редко столь же долго остаются на стационарном лечении в онкологической клинике. А мне очень важно проследить состояние пациента в течение всего курса терапии и понять, каков будет ее итог. Поэтому, если мой подопечный не уезжает после выписки в отдаленный регион, я приглашаю его показаться мне, то есть прийти в наш отдел, еще несколько раз до окончания курса психофармакотерапии. Если лечение психического расстройства нужно продолжить и далее, я направляю больного чаще всего к поликлиническому психотерапевту. Примерно так же психические расстройства у онкобольных лечатся и в западных онкологических стационарах. Причем психоонкологи и медицинские психологи нередко ведут и амбулаторный прием в поликлиниках, действующих при крупных онкологических центрах.

— **Как продолжится лечение онкологического заболевания, если пациента необходимо перевести в психиатрическую больницу?**

— Если у больного развивается острый психоз, из-за чего он становится опасен для себя или окружающих, то для него возникает необходимость в госпитализации в психиатрический стационар. В том числе и в недобровольном порядке на основании статьи 29 Закона РФ № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Тогда лечение опухолевой болезни сможет полноценно продолжиться лишь в психосоматическом отделении, где врачи компетентны в совместном лечении душевных и соматических болезней. Однако в «обычном» психиатрическом стационаре онкологическое лечение приходится прервать. Ведь у лечащего психиатра нет знаний для того, чтобы применять онкологические лекарства. Тогда психиатр стремится как можно скорее вывести больного из состояния психоза, чтобы он вернулся в онкологический стационар и там продолжилась бы терапия основного заболевания.

— **Вы рассказали об оптимальной дорожной карте для российских пациентов. Но часто ли она «срабатывает» в реальностях нашего здравоохранения?**

— Увы, далеко не всегда. Существует упомянутый закон «О психиатрической помощи...». Однако в нашем обществе существует предубеждение по поводу обращения к психиатру. Есть устойчивые культуральные понятия: «Человек обязан справляться с психоэмоциональным стрессом самостоятельно», «Обращаться к специалистам, занимающимся душевным здоровьем, есть стыдное проявление слабости натуры и характера». Потребность в популяризации норм психического здоровья и благополучия очень актуальна для нашего общества.



Сегодня картина по стране весьма пестрая. Есть регионы, где благодаря неравнодушным руководителям здравоохранения и энтузиазму врачей такая работа поставлена хорошо, но есть и области, где ситуация неудовлетворительная. Если в штате онкологического стационара психиатров нет, онкологам для консультации своих пациентов приходится вызывать поликлинического психотерапевта либо психиатра из психоневрологического диспансера. А если возникает необходимость в срочной госпитализации в психиатрический стационар, проблема решается с помощью службы дежурного психиатра по городу.

— **Существуют ли опасные лекарственные взаимодействия между психотропными и онкологическими средствами?**

— Практически все препараты из этих классов совместимы. Тем более что для онкологических больных психофармакологические лекарства назначаются в дозах, примерно вдвое меньших по сравнению с «обычной» психиатрией. Так принято потому, что медикаменты из обоих классов в большинстве своем метаболизируются с помощью изоферментов ци-

тохрома P450 в печени. Для снижения эффекта конкурентного взаимодействия между разными группами препаратов, которые получает онкологический больной, снижаются дозы психотропных лекарств.

— **А не могут ли какие-то психотропные препараты усугублять течение опухолевых болезней?**

— Среди всех нозологических групп, где также широко используются психотропные препараты, в том числе при лечении больных после инфаркта и инсульта или с тяжелыми хроническими дерматозами, онкология — бесспорный лидер по частоте применения этих средств. А потому проблема их онкологической безопасности изучается предельно тщательно.

сти применения психотропных препаратов различных групп в онкологии нейролептики либо лидируют, либо уступают первое место антидепрессантам, сами отступая на второе. Гипнотики, анксиолитики и другие лекарства занимают места от третьего и ниже.

— **По примеру других развитых стран и в России врачи общей практики имеют право после подготовки на специальных курсах диагностировать неглубокие психические расстройства у пациентов, обращающихся в поликлиники по поводу распространенных соматических заболеваний, и использовать для лечения психотропные препараты. А есть ли мировой «психиатрический» опыт работы практических онкологов?**

— Такого опыта нет, и вряд ли он начнет складываться. Ведь у онкологических больных широкий спектр жалоб. Определение и тонкая дифференцировка психического состояния онкологического больного относятся к компетенции специалиста по душевному здоровью. Если же у онкопациента хроническое психическое состояние, то за динамикой его психического состояния обязан наблюдать только психиатр или психотерапевт — и лечить его тоже. Наилучших же результатов в такой терапии добиваются психоонкологи, которые знают о введении в мировую практику протоколов не по психиатрическим показаниям, а для коррекции непсихиатрических симптомов.

Например, Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рассматривает антидепрессанты как эффективный компонент лечения болевого синдрома. Антидепрессанты столь же широко применяются при лечении хронической усталости — одного из специфических синдромов онкологических больных; вторичных приливов, особенно при гормональной терапии рака молочной железы блокатрами рецепторов эстрогена или ингибиторами ароматаз, снижающими выработку эстрогена у пациенток в постменопаузе. Антигистаминная активность некоторых антидепрессантов используется в лечении тошноты и синдрома анорексии-кахекии, вызванных химиотерапией. Нейролептики и бензодиазепиновые транквилизаторы повышают эффективность антиэметиков при лечении тошноты и рвоты, возникающих при химиотерапии.

Я и мои коллеги, психоонкологи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, внимательно следим за новыми публикациями по этой теме и консультируем онкологов, когда они начинают применять таким образом психофармакологические препараты для коррекции непсихиатрических симптомов.

Подготовил **Александр Рылов**

Регистрация бесплатная
Зарегистрироваться вы можете на сайте rusmammo.ru

1-й Национальный междисциплинарный конгресс
«Времена года. Женское здоровье — от юного до серебряного и золотого возраста»

Мероприятие будет организовано совместно со школой по клинической маммологии, в которой примут участие врачи из разных регионов России, для которых важны вопросы организации службы, знания нормативных документов, особенностей технического оснащения маммографических кабинетов с учетом цифровизации, оптимальные алгоритмы обследования, междисциплинарное взаимодействие врачей разных специальностей: гинекологов, онкологов, радиологов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов, репродуктологов, патологов, генетиков, хирургов, рентгенологов и многих других специалистов, которых объединяет интерес в области маммологии.

Организаторы:

Технический организатор:
+7 (495) 799-82-19
rusmammo@mbkgroup.org

rusmammo.ru

Лучшее на ESMO 2019

◀ Окончание, начало на с. 1

в первой линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) комбинации ниволумаб + ипилимумаб улучшила показатели ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией. У пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1 % комбинация ИТ ниволумаб + ипилимумаб позволила достичь медианы ОВ 17,1 месяца (95 % ДИ 15,0–21,1 месяца) в сравнении с 14,9 месяца (95 % ДИ 12,7–16,7 месяца) в группе химиотерапии (ОР 0,79; 97,72 % ДИ 0,65–0,96, $p=0,007$). Выигрыш от комбинации ИТ наблюдался также по показателям выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективных ответов и длительности ответа. Однако в исследовании можно выделить некоторые ограничения: оно было инициировано до того, как стандартом терапии 1-й линии распространенного НМРЛ стали моноклональная антителами и химиотерапия в комбинации с иммунотерапией, поэтому в исследовании не проводилось прямое сравнение комбинации ниволумаб + ипилимумаб с химио- + иммунотерапией (в группе PD-L1 ≥ 1 %). Кроме того, формально дизайн исследования не подразумевал оценки ОВ среди пациентов с PD-L1-негативным НМРЛ. Однако подгрупповой анализ демонстрирует, что и у данной группы пациентов терапия ниволумабом с ипилимумабом позволяет улучшить показатели выживаемости. Тем не менее, чтобы изменить клиническую практику, требуются дальнейшие исследования комбинации ИТ ниволумаб + ипилимумаб в сравнении с современными стандартами терапии. По мнению д-ра Marina Chiara Garassino (Национальный онкологический институт, Милан, Италия), необходимо понять, какой подход окажется более эффективным для конкретного пациента: сочетание химио- и иммунотерапии, комбинация иммунотерапевтических препаратов или использование их в виде монотерапии. Помимо этого, подчеркивает д-р M. Garassino, необходима дополнительная информация о биомаркерах для индивидуализации терапии.

FLAURA

По данным исследования FLAURA, использование осимертиниба в первой линии терапии у больных с распространенным НМРЛ с мутацией в гене EGFR привело к увеличению показателей выживаемости по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы первого поколения (эрлотинибом и гефитинибом). Согласно полученным результатам, медиана ВБП в группе осимертиниба была практически в два раза больше, чем в контрольной группе, — 18,9 месяца и 10,2 месяца соответственно, а медиана ОВ составила 38,6 месяца против 31,8 месяца. Руководитель исследования проф. Suresh Ramalingam (Winship Cancer Institute of Emory University, Атланта, США) считает эти результаты клинически значимыми. «Более половины (54 %) пациентов в группе осимертиниба были живы через три года по сравнению с 44 % в группе стандартного лечения», — уточняет он. Проф. Ramalingam также отметил, что после прогрессирования заболевания 31 % пациентов в контрольной группе перешли в группу осимертиниба, в целом 47 % пациентов в контрольной группе получали терапию после исследования. «Это соответствует тому, что мы ожидаем в реальных условиях, поскольку только у около 50 % пациентов развивается мутация T790M, и они будут кандидатами на осимертиниб», — сказал проф. S. Ramalingam. Д-р Pilar Garrido из уни-

верситетской клиники Ramón y Cajal (Мадрид, Испания) назвала результаты применения осимертиниба хорошей новостью для пациентов. Однако подчеркнула, что при неудаче подобной терапии применение ингибиторов тирозинкиназы будет невозможно и единственным вариантом останется химиотерапия.

PAOLA-1/ENGOT-OV25

Добавление к бевацизумабу PARP-ингибитора олапариба в поддерживающей терапии 1-й линии впервые выявленного распространенного рака яичников существенно продлевает ВБП по сравнению со стандартом поддерживающей терапии бевацизумабом, согласно результатам рандомизированного двойного слепого исследования III фазы PAOLA-1/ENGOT-OV25. Медиана ВБП в группе олапариб + бевацизумаб составила 22,1 месяца, в то время как в группе плацебо + бевацизумаб — 16,6 месяца ($p < 0,0001$). Другие PARP-ингибиторы также продемонстрировали эффективность в терапии распространенного рака яичников. Значительно улучшил ВБП назначенный после завершения химиотерапии первой линии нирапариб, что показало исследование PRIMA. В исследовании VELIA/GOG-3005 велпариб использовался в комбинации с химиотерапией первой линии, затем назначался в виде поддерживающей терапии, что увеличило ВБП независимо от ответа на терапию первой линии. Руководитель отделения онкогинекологии института онкологии Vall d'Hebron Ana Oaknin считает эти исследования, включающие ингибиторы PARP в лечении первой линии, наряду с SOLO-1 важной вехой в развитии: «После десятилетий изучения различных подходов к химиотерапии мы впервые значительно продлили ВБП и, надеюсь, лучшим долгосрочным результатом». В последующем, считает она, в первую линию будет включена иммунотерапия.

KEYNOTE-522

На конгрессе были представлены промежуточные результаты исследования KEYNOTE-522 — первого исследования III фазы иммунотерапии при раке молочной железы. Результаты показали: добавление пембролизумаба к химиотерапии в неoadъювантной терапии пациенток с ранним тройным негативным раком молочной железы увеличило частоту полных патоморфологических ответов (ППО), а также бессобытийную выживаемость (БСВ). Частота ППО была значительно выше в группе пембролизумаба — 64,8 % (95 % ДИ 59,9–69,5) по сравнению с плацебо — 51,2 % (95 % ДИ 44,1–58,3) ($p=0,00055$). Промежуточный анализ БСВ также показал выигрыш от назначения пембролизумаба — ОР 0,63 (95 % ДИ 0,43–0,93). «Полученные данные о большей частоте достижения ППО предполагают, что применение пембролизумаба позволит снизить частоту рецидивов», — отмечает руководитель исследования проф. Peter Schmid (Barts Cancer Institute, Queen Mary University Лондон, Великобритания). В то же время неожиданным результатом исследования оказалась плохая прогностическая ценность PD-L1. По мнению проф. Fabrice André (Institut Gustave Roussy, Вильжюиф, Франция), это может быть связано с тем, что большинство ранних стадий тройного негативного рака молочной железы экспрессируют PD-L1, но часто ниже предвзвешенно определенного порога позитивности. Следующим шагом, подчеркнул он, будет определение пациентов, резистентных к терапии.

MONARCH 2, MONALEESA-3

Комбинированная гормонотерапия с ингибитором ЦЗК уже стала стандартом терапии 1-й линии у женщин с гормонозависимым HER2-негативным метастатическим раком молочной железы на основании существенного улучшения БПВ по сравнению с одной гормонотерапией. Представленные на конгрессе обновленные результаты исследований MONARCH 2 и MONALEESA-3 наконец продемонстрировали столь ожидаемые данные по показателю ОВ. В исследовании MONARCH 2 изучалось применение абемациклиба в комбинации с фулвестрантом во 2-й линии терапии пациенток с гормонозависимым HER2-негативным метастатическим раком молочной железы независимо от их менопаузального статуса. По результатам приблизительно 4-летней медианы наблюдения (47,7 месяца), медиана ОВ в группе абемациклиба и фулвестранта составила 46,7 месяца в сравнении с 37,3 месяца в группе одного фулвестранта (ОР 0,757; 95 % ДИ 0,606–0,945; $p=0,0137$). Исследование MONALEESA-3 было посвящено комбинации рибоциклиба с фулвестрантом в первой или во второй линии у постменопаузальных пациенток. По данным медианы наблюдения 39,4 месяца, ОВ не была достигнута в группе комбинации рибоциклиба и фулвестранта и оказалась равна 40,0 месяца для пациенток в группе монотерапии фулвестрантом (ОР 0,724, 95 % ДИ, 0,568–0,924, $p=0,00455$).

CLARIDHY

Представленные на конгрессе результаты исследования ClarIDHy впервые показали, что таргетная терапия ивосиденибом суще-

ственно улучшает клинический исход среди пациентов с метастатической холангиокарциномой с мутацией IDH1. Ивосидениб — первый пероральный ингибитор белка-продукта мутантного гена IDH1. У пациентов с холангиокарциномой данная мутация выявляется в 15 % случаев. Применение ивосидениба значительно улучшило ВБП по сравнению с плацебо: медиана ВБП составила 2,7 месяца против 1,4 месяца соответственно (ОР=37; 95 % ДИ 0,2–0,54, $p < 0,001$). 6-месячная и 1-летняя ВБП достигли значений 32,0 % и 21,9 % в группе ивосидениба; при этом все пациенты из группы плацебо столкнулись с прогрессией заболевания к 6 месяцам терапии. Результаты исследования также продемонстрировали тенденцию ивосидениба к улучшению общей выживаемости по сравнению с плацебо: медиана ОВ составила 10,8 месяца в группе ивосидениба против 9,7 месяца в группе плацебо (ОР=0,69; $p=0,06$), при этом кроссовер из группы плацебо в группу ивосидениба составил 57 % после прогрессирования.

«Полученные данные означают, что все пациенты с холангиокарциномой должны проходить исследование на определение наличия мутации IDH-1, — отметил руководитель исследования д-р Ghassan Abou-Alfa (Мемориальный онкологический центр Sloan-Kettering, Нью-Йорк, США). — Профилирование опухолевых мутаций должно стать новым стандартом для лечения пациентов с этим гетерогенным типом опухоли».

Наталья Польшина

IV НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

«ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

Конгресс посвящается Герою Труда РФ, академику РАН, профессору Г.М. Савельевой

МОСКВА «RADISSON SLAVYANSKAYA HOTEL & BUSINESS CENTER»

12-14 февраля 2020

Целевая аудитория


Гинекологи


Маммологи


УЗИ-диагностика
Радиологи


Онкологи


Репродуктологи


Цитологи
Специалисты
лабораторной
диагностики

Запланированные активности в рамках конгресса


Семинары


Симпозиумы


Дискуссионные клубы


Пленарные заседания


Круглые столы с организаторами здравоохранения

Регистрация на сайте rosors.com
Участие в Конгрессе – бесплатно

Организаторы:



При поддержке:



Технический организатор:



По вопросам участия:
+7 (495) 799 82 19
info@rosors.com

Судный день*

Правовые аспекты лекарственного обеспечения пациентов с ЗНО. Права ЛПУ, врача, пациента

Встречи с пациентами все чаще происходят в зале суда. Большая часть их жалоб вызваны отказом в назначении лекарственного препарата. В таких случаях суды обычно становятся на сторону пациента. Знакомство с судебной практикой поможет медицинской организации правильно выстроить отношения с пациентом и уменьшить риск привлечения в качестве ответчика. А если дело все же дошло до суда — аргументированно отстаивать свою позицию.



ИЗ СУДЕБНОЙ ПРАКТИКИ

То обстоятельство, что в лечебном учреждении вместо врачебной комиссии была создана врачебно-консультационная комиссия, консилиум, на котором был назначен истцу препарат, не может являться основанием для отказа в удовлетворении исковых требований, так как созыв врачебной комиссии и определение ее вида являются правом лечебного учреждения.

Рекомендации федеральных онкологических центров по назначению лекарственных препаратов не являются обязательными для медицинской организации, которую пациент выбрал и в которую принят на медицинское обслуживание.

ВЫПИСКА ИЗ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ

Пациент К. В июне 2017 г. выявлен рак мочевого пузыря, по поводу которого проведено оперативное вмешательство с последующей химиотерапией. Несмотря на лечение, отмечено прогрессирование заболевания, в связи с чем назначена вторая линия терапии ниволумабом, но фоне которой заболевание продолжало прогрессировать.

В федеральном центре рекомендовано лечение препаратом винфлунином. В районной больнице по месту жительства проводить рекомендованное лечение было отказано в связи с отсутствием данного препарата.

Врачебно-консультационная комиссия областного онкологического диспансера подтвердила рекомендацию федерального центра, однако в местной больнице лечение винфлунином не стали проводить, ссылаясь на то, что данный препарат не входит в перечень ЖНВЛП и не закупается. Один курс лечения К. провел в соседнем городе, для продолжения терапии направлен в медицинское учреждение по месту жительства, где в назначении винфлунина вновь было отказано. К. обратился в районную больницу с заявлением о проведении врачебной комиссии для решения вопроса о назначении винфлунина, однако, со ссылкой на небольшие размеры медицинской организации, врачебная комиссия не была созвана.



ИЗ СУДЕБНОЙ ПРАКТИКИ

Недостаточное финансирование, отсутствие лекарства в аптеках (в том числе связанное с тем, что препарат не закупается), а также то, что оно не входит в стандарты лечения и перечень ЖНВЛП, не может ограничивать право на лекарственное обеспечение.

Поэтому отказывать в назначении препаратов, ссылаясь на недостаток средств или отсутствие лекарства в аптеке, не рекомендуется.



ИЗ СУДЕБНОЙ ПРАКТИКИ

При рассмотрении дел, касающихся лекарственного обеспечения, суды руководствуются законом «О защите прав потребителей». Если медицинская организация не удовлетворяет обоснованные требования пациента в досудебном порядке, суд (при признании требования пациента подлежащим удовлетворению) наложит на клинику штраф в размере 50 % от суммы, указанной в иске. Чтобы избежать штрафа, лечебным учреждениям следует внимательно относиться к претензиям своих пациентов, и если они обоснованы, то лучше удовлетворить их в добровольном порядке.

ИЗ СУДЕБНОЙ ПРАКТИКИ

При возникновении в процессе рассмотрения дела вопросов, требующих специальных знаний, суд назначает экспертизу. Каждая из сторон и другие лица, участвующие в деле, вправе представить суду вопросы, подлежащие разрешению при проведении экспертизы. Требование о назначении судебной экспертизы не создает обязанности суда ее назначить. Суд оценивает имеющиеся в деле доказательства и уже на основе этого приходит к выводу о необходимости и возможности проведения экспертизы по делу.

ИСКОВОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ

Прошу суд

- Обязать ответчика провести заседание врачебной комиссии и назначить винфлунин, как рекомендовано федеральным центром.
- Обеспечить указанным препаратом бесплатно в рамках ОМС.
- Взыскать компенсацию морального вреда...

РЕШЕНИЕ СУДА

Именем Российской Федерации. Центральный районный суд города ...

решил:

- Обязать Центральную районную больницу г. Н-ска провести заседание врачебной комиссии по вопросу назначения К. лекарственного препарата винфлунин под торговым наименованием Жавлор в дозировке, назначенной медицинским учреждением, в объеме, установленном в соответствии с медицинскими показаниями по жизненным показаниям на постоянной основе до отмены.
- Обязать Центральную районную больницу г. Н-ска обеспечить К. лекарственным препаратом винфлунин бесплатно в количестве (дозе), необходимом для продолжения лечения согласно назначению врачебной комиссии.
- Обратить решение суда в части возложения на ответчика обязанности по обеспечению К. лекарственным препаратом к немедленному исполнению.
- Взыскать с Центральной районной больницы г. Н-ска в пользу К. денежную компенсацию морального вреда ...

Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ответственность за организацию медицинской помощи и лекарственного обеспечения возложена на органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации. Обеспечение инвалидов лекарственными препаратами, не входящими в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускается по решению врачебной комиссии.

Основным документом в процессе назначения лекарственной терапии является протокол решения врачебной комиссии медицинской организации, где наблюдается пациент. Необходимо внимательно относиться к обоснованию назначения или отказа в назначении препаратов, к оформлению протокола решения врачебной комиссии.

Моральный вред подлежит возмещению в размере, определенном судом в соответствии с принципом разумности и справедливости, и взыскивается независимо от подлежащего возмещению имущественного вреда.

ЖАВЛОР зарегистрирован для монотерапии распространенного или метастатического уротелиального переходного-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины. Эффективность и безопасность винфлунина не изучались у пациентов с функциональным статусом ≥2

Созвучно Вашим потребностям

Жавлор
винфлунин

Доказательства играют решающую роль

Information is intended only for medical and pharmaceutical professionals.
 ОВ - Общая выживаемость
 1. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013;24(6):1466-72. 2. Serrate C et al. Clin. Invest. 2014;4(4):305-311. 3. Hussain S et al. VICTOR abstract and poster presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium, abstract number 552. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014;14:779-5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-61. 6. Wijes J et al. Eur Urol. 2014;65(4):778-92. 7. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:1140-8.
 Жавлор концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, номер регистрационного удостоверения ЛП-001721.
 За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.
 За более подробной информацией о препарате, а также для приема претензий обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 15.
 Тел.: +7 (495) 789-9533, Факс: +7 (495) 789-9534, e-mail: info.russia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre-russia.ru

* Моделирование судебного заседания на примере реального обезличенного случая.

Пробиотики. Не все йогурты одинаково полезны

До недавнего времени микробы, населяющие организм человека, воспринимались как нечто отдельное, почти не связанное с нами. Мы знали об их существовании и даже об их основных видах, но максимум, что мы готовы были принять и понять, — то, что эти микроорганизмы обеспечивают колонизационную резистентность — вытесняют «внешних» патогенных и условно-патогенных возбудителей, не давая им колонизировать наши кожу и слизистые. Данные о реальном взаимодействии организма человека и населяющих его микробов стали поступать относительно недавно, и это взаимодействие оказалось гораздо глубже, чем риск развития диареи после приема антибиотиков.

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



НАЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ: ТОЛЬКО ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

Группа израильских ученых из Института имени Х. Вейцмана под руководством Niv Zmora попытались ответить на вопрос, способны ли пробиотики оказывать длительный эффект и можно ли этот эффект оценивать по анализу кала (Zmora et al., 2018). Для этого они испытывали мультиштаммовый пробиотик, содержащий 11 различных видов бактерий, включая лактобациллы и бифидобактерии, на людях и мышах. 29 взрослых добровольцев были по желанию разделены на 2 группы: 19 человек составили группу пробиотикотерапии и 10 — контрольную. Из 19 человек группы лечения только 14 получали пробиотики дважды в день в течение месяца, остальные 5 получали плацебо. Помимо анализов кала, с помощью колоноскопии и энтероскопии у них брали анализы из просвета и со слизистых разных отделов гастроинтестинального тракта.

Одновременно исследование проводилось на стерильных и нестерильных мышах. Затем мыши были асфиксированы и подвергнуты диссекции для исследования отделов ЖКТ: исследователи хотели оценить способность бактерий колонизировать желудочно-кишечный тракт. Оказалось, что у стерильных мышей назначением пробиотиков удалось вызвать желаемые изменения кишечной микробиоты. В то время как у нестерильных мышей, то есть мышей, чей гастроинтестинальный тракт уже был населен собственной флорой, пробиотики встретили выраженную колонизационную резистентность слизистых во всех без исключения отделах ЖКТ.

Однако у людей, принимавших пробиотики, результат был не столь однозначен. Особенно колонизации слизистой по ходу гастроинтестинального тракта варьировались в зависимости от штамма пробиотика, исследуемого

отдела ЖКТ и индивидуальных факторов. Так, ученым даже удалось предсказать влияние пробиотика на кишечник, исходя из исходных индивидуальных данных экспрессии бактериальных генов конкретного индивидуума. Получается, существуют определенные бактериальные ассоциации организма-хозяина, которые либо облегчают, либо блокируют колонизационный потенциал пробиотиков. Высока вероятность, что у кого-то пробиотик не окажется эффективным, поскольку попросту не сможет задержаться в организме. Таким образом, пробиотики не оказывают универсального действия на всех людей и требуют персонализированного подхода к их назначению. Для точного установления маркеров резистентности к пробиотикам требуются дальнейшие исследования.

низировать кишечник и потому покинули его естественным путем. Выходит, исследовать микробиоту необходимо прицельно — брать пробы непосредственно из интересующего отдела ЖКТ.

ПРОБИОТИКИ УСУГУБЛЯЮТ ДИСБИОЗ

Во втором исследовании Jotham Suez (Suez et al., 2018) совместно с коллегами изучал эффективность пробиотиков в восстановлении кишечной флоры после курса антибиотикотерапии. 21 человек в течение недели перорально принимал 500 мг ципрофлоксацина дважды в день и 500 мг метронидазола трижды в день. После курса антибактериальной терапии участники были рандомизированно распределены на 3 группы: 8 человек принимали пробиотики в течение 28 дней,

Микробиом каждого человека уникален и в сумме содержит в 150 раз больше генов, чем геном человеческого организма. Суммарно микробиота одного человека весит около 2 кг. Микробы определяют многие физиологические процессы, происходящие в нас. Поэтому изменения микробиоты не могут не отразиться на здоровье. Одним из «теоретически обоснованных» способов коррекции микробиоты является использование пробиотиков.

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина.

Определение рабочей группы FAO/ВОЗ

Согласно определению рабочей группы FAO/ВОЗ (FAO, Food and Agriculture Organization — Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН), пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. Само определение подразумевает доказанную эффективность и безопасность их использования. Однако недавние исследования ставят под сомнение то, что ранее считалось аксиомой.

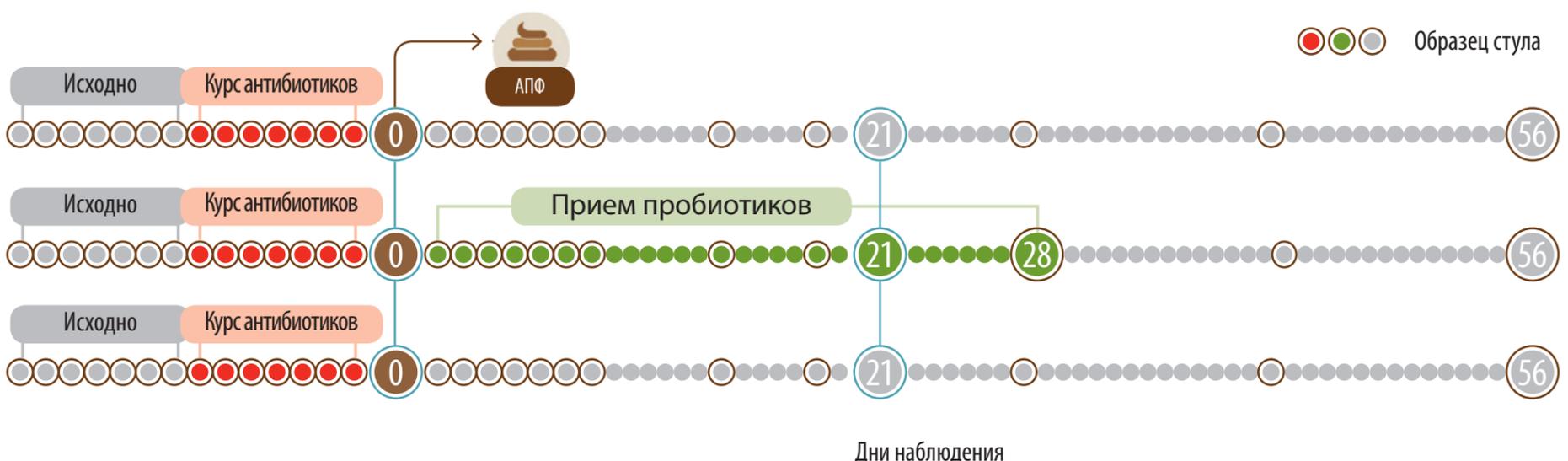
Пробиотики не оказывают универсального действия на всех людей и требуют персонализированного подхода к их назначению. Определенные бактериальные ассоциации организма-хозяина могут либо облегчить, либо заблокировать колонизационный потенциал пробиотиков. Поэтому высока вероятность, что у кого-то пробиотик не окажется эффективным, поскольку попросту не сможет задержаться в организме.

В то время как анализ экспрессии бактериальных генов в материале, полученном в результате эндоскопии, показал высокую прогностическую ценность, анализы кала оказались практически бесполезны как в предсказании будущего эффекта от применения пробиотика, так и в отражении уже имеющихся эффектов. Эта находка не могла не удивить ученых, ведь до этого результаты анализа кала считались надежным отражением кишечной микробиоты. Оказалось, что в кале скорее содержатся те микроорганизмы, которые не смогли коло-

шестеро получили аутологичную пересадку фекалий, т.е. пересадку собственного заранее заготовленного материала (АПФ), и 7 были включены в контрольную группу без какого-либо дальнейшего лечения (рис.). Для оценки результатов использовались те же методы, что и в первом исследовании: пробы, полученные методом эндоскопии, и анализы кала.

Наиболее эффективным оказался метод трансплантации кала: состав микробиоты восстановился за несколько дней. А вот у лю-

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПОСЛЕ КУРСА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ



«Наблюдать и ждать» при раке прямой кишки — каких пациентов включать в эту стратегию?

Основным способом лечения рака прямой кишки (РПК) традиционно считался хирургический, а химио- и лучевая терапия долго играли вспомогательную роль. Однако неoadъювантная терапия уже настолько усовершенствовалась, что у многих больных с ее помощью достигается полный регресс опухоли. Для таких ситуаций выжидательный подход представляется весьма перспективным.

СТАНДАРТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

При РПК наиболее адекватным хирургическим лечением считается тотальная мезоректальная экцизия (ТМЭ). Она была предложена сравнительно недавно — в 1982 г. (Heald R.J., Великобритания). Операция Хилда довольно трудоемка, она сочетает радикализм с возможностью восстановления естественного пассажа кишечного содержимого и дефекации через анус. Частота локальных рецидивов после ТМЭ составляет 6,5 %, в то время как после других вариантов хирургического лечения — 14 % и более (Ahuja N., 2010).

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ СПОСОБСТВУЕТ ОБЩЕМУ УСПЕХУ

Для повышения вероятности радикального удаления опухоли и для уменьшения частоты местного рецидивирования в настоящее время широко применяется неoadъювантная терапия. Она нередко приводит к сокращению опухоли и к «уменьшению» ее стадии, благодаря чему у многих пациентов создается основа для сфинктер-сохраняющих вмешательств. Неoadъювантная терапия повлияла и на принципы хирургического лечения РПК, а именно — допустимое расстояние от макроскопической границы опухоли до нижнего края экцизии уменьшено до 1–3 см (раньше придерживались лимита в 5 см).

ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на указанные достижения, при низко расположенном РПК часто требуется брюшинно-промежностная экстирпация, поскольку в этой ситуации только так удастся соблюсти необходимый отступ от края опухоли. Достигается это ценой развивающихся в последующем болезненных состояний, сопряженных с потерей функций прямой кишки. По существу, к диагнозу РПК добавляется ятрогенное заболевание, кото-

рое в МКБ-10 дипломатично отнесено к «факторам, влияющим на состояние здоровья...». Чтобы предотвратить эти негативные последствия, изучается возможная альтернатива, а именно — принцип «наблюдать и ждать» (НЖ): провести неoadъювантную терапию, и если будет достигнут полный клинический ответ, то можно подождать с операцией, зарезервировав ее на случай рецидива.

ПО ПРИНЦИПУ «НАБЛЮДАТЬ И ЖДАТЬ»

В недавней статье, опубликованной в Journal of Oncology Practice (Akce et al., 2019), дан всесторонний обзор по лечению РПК. В нем особо освещается растущий интерес к нехирургическим подходам. Уже первые исследования неоперированных больных с низко расположенным РПК показали, что при наличии клинического полного ответа (КПО) на химио- и лучевую терапию итоговые показатели (выживаемость, выживаемость без признаков заболевания, частота рецидивов) были не хуже, чем после радикальной резекции. Что касается качества жизни, то его параметры однозначно оказывались выше среди больных, которым хирургическое лечение не проводилось. Из этих данных логически вытекала революционная идея: у некоторых пациентов можно вообще обойтись без операции и человека можно излечить от рака уже на этапе неoadъювантной терапии. Однако в тех работах (начиная с Habr-Gama A. et al., 2004) выборки были небольшими, а принципы исследований сильно варьировали. Поэтому однозначных практических выводов было сделать нельзя.

Общая же картина такова: частота КПО после неoadъювантного химиолучевого лечения РПК достигает 49 % (Ellis C.T. et al., Journal of Clinical Oncology, 2016). Из числа больных с КПО, оставленных затем без операции, у 20–30 % развивается местный рецидив. У 90 % пациентов с рецидивами удается провести «спасательную» операцию (Felder et al., 2019). Пока отсутствует четкая информация о том, насколько успешной с онкологической точки зрения является такая тактика по сравнению с более традиционными схемами лечения.

Недавно были опубликованы отдаленные результаты нехирургического лечения 113 больных (группа НЖ). У всех был достигнут КПО от применения неoadъювантной терапии. Уровень выживаемости без признаков заболева-

ния был в этой группе несколько меньше (75 %) по сравнению с 92 % среди больных, у которых патоморфологический полный ответ (ППО) был констатирован после ТМЭ. Еще большим оказалось отставание группы НЖ от группы с ТМЭ по медиане 5-летней общей выживаемости (73 % и 94 % соответственно). У тех пациентов из группы НЖ, у которых развился местный рецидив, частота отдаленного метастазирования составляла 36 %.

КОНСТАТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПОЛНОГО ОТВЕТА ДОЛЖНА МАКСИМАЛЬНО СООТВЕТСТВОВАТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ДАННЫМ

Все это в очередной раз заставляет задуматься о критериях КПО (Ahn D. и Bekaii-Saab T., 2019). В разных работах использовались различные клинические и визуализирующие методики выявления остаточных опухолевых очагов. Критерий КПО должен быть подкреплен данными об отсутствии микроскопически персистирующего заболевания. А именно, следует прибегнуть к анализам на циркулирующую опухолевую ДНК, карциноэмбриональный антиген. Кроме того, неоплазму целесообразно исследовать и на наличие прогностически неблагоприятных геномных альтераций, к которым относятся мутации RAS и BRAF.

В настоящее время в Великобритании проводится спонсированное на правительственном уровне исследование TRIGGER, призванное выявить прогностическую роль данных МРТ о сокращении объема опухоли на фоне химиолучевого лечения. В других исследованиях ведется поиск возможностей для максимального усиления неoadъювантной терапии, чтобы увеличить вероятность достижения ППО. Предлагаются более интенсивные режимы дозирования, введение в практику инновационных средств. Кроме того, врачи пробуют менять очередность методик противоопухолевого воздействия. Примером работ, нацеленных на повышение частоты ППО, является программа TNT («тотальная неoadъювантная терапия»), подразумевающая максимальную интенсивность лучевой и химиотерапии с самого начала лечения. Перспективно усиление цитостатической терапии, включающей флуороурацил, лейковорин, оксалиплатин и иринотекан, а также применение препаратов последних поколений.

КОГО ЖЕ ВКЛЮЧАТЬ В ИННОВАЦИОННЫЕ СХЕМЫ ТЕРАПИИ?

Хотя и сейчас хирургический метод лечения лидирует при РПК, для отдельных подгрупп пациентов выбор стратегии «наблюдать и ждать» представляется более целесообразным. Подобный подход должен отталкиваться как от особенностей пациента (пожилой возраст, отягощенность другими заболеваниями, индивидуальные предпочтения), так и от благоприятных прогностических характеристик его опухоли (данные в пользу ППО, низкий суммарный балл по шкале Neoadjuvant Rectal — менее 8, отсутствие геномных альтераций). Для больных, которым выбран консервативный подход, следует предусмотреть усиленный протокол обследования в динамике, чтобы как можно раньше выявлять рецидивы.

В 2016 г. была опубликована статистика по применению подхода НЖ при лечении РПК в США (Ellis C.T. et al., 2016). Оказывается, в масштабах всей страны частота использования тактики НЖ за период 1998–2010 гг. увеличилась в 2 раза, достигнув 5 % от всех случаев РПК. Прогрессивность и обоснованность этого тренда вызывает определенные сомнения. По мнению A. Habr-Gama и R.O. Perez (Journal of Clinical Oncology, 2016), многие больные были лишены хирургического этапа лечения, в котором они фактически нуждались. Тем не менее ведущие американские специалисты призывают практикующих врачей к «открытому обсуждению» с пациентами возможности применения тактики НЖ при РПК (Ahn D.H., Bekaii-Saab T., 2019).

КАКОВЫ ПУТИ ВЫХОДА ИЗ НЕПРОСТОЙ ЭТИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ?

Один путь состоит в применении безоперационных схем лечения в организационном формате клинических исследований. Это должно продолжаться до тех пор, пока не прояснятся преимущества и недостатки предложенных схем. А еще — никто ведь не отменял принцип свободы врача действовать по своему усмотрению в интересах больного даже без всеобщего признания и официального одобрения методики, если есть сведения о полезности лечения в конкретных клинических обстоятельствах. Ну, а в перспективе надежды проктологического сообщества явно связываются с неoadъювантной терапией и с принципом «наблюдать и ждать».

Алексей Пархоменко, к. м. н.

Рекомендации по лечению раннего рака молочной железы

После обсуждения свыше 800 спорных вопросов местного и системного лечения рака молочной железы (РМЖ) панель экспертов 16-й международной конференции St. Gallen 2019 приняла базовые рекомендации, приемлемые в странах и регионах с различным уровнем экономического развития.

Эксперты констатировали, что неoadъювантная системная терапия позволяет более точно подобрать последующее адъювантное лечение при наиболее агрессивных опухолях (трижды негативном и HER2-позитивном РМЖ). Для женщин с 2–3-й стадиями HER2-позитивного РМЖ должно быть рассмотрено примене-

ние пертузумаба в дополнение к трастузумабу и неoadъювантной химиотерапии. Этим пациенткам с резидуальной опухолью после неoadъювантной терапии рекомендуется назначение трастузумаб эмтанзина в адъювантном режиме. У женщин с трижды негативным РМЖ и резидуальной опухолью после неoadъювантной химиотерапии (антрациклины, таксаны±карбоплатин) может быть рассмотрена терапия капецитабином в адъювантном режиме. Завершается испытание III фазы применения ингибитора контрольных точек — PD-L1 (атезолизумаба) в неoadъювантной терапии трижды негативного и HER2-позитивного РМЖ.

В рекомендациях подчеркивается, что значительное число женщин с ER-позитивным РМЖ

и ограниченным вовлечением аксиллярных лимфоузлов (1–3 л/у) могут избежать проведения адъювантной химиотерапии (особенно при люминальном А подтипе РМЖ). У молодых пременопаузальных женщин с ER+/HER2 РМЖ следует отдавать предпочтение подавлению овариальной функции вместо химиотерапии. Подавляющее большинство экспертов (свыше 80 %) поддержали применение неoadъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы вместо химиотерапии у постменопаузальных женщин с люминальным А подтипом РМЖ 2–3-й стадии. У большинства этих пациенток выявляется резидуальная опухоль. Пока нет определенных рекомендаций по длительному (постнеoadъювантному) лечению таких пациенток. Основываясь

на обнадеживающих результатах клинических испытаний PALOMA 3, MONALESA-3 при метастатическом и распространенном ER+ РМЖ, в 2015–2016 гг. начаты исследования эффективности фулвестранта + ингибиторов CDK 4/6 у пациенток с резидуальной опухолью после неoadъювантной эндокринотерапии (POP-study, Amedos и соавт., 2016, PENELOPE-B). Эксперты St. Gallen 2019 подтвердили, что бисфосфонаты являются стандартом адъювантной терапии постменопаузальных пациенток с ER+ РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы.

Владимир Федорович Семиглазов, член-корр. РАН, проф., д. м. н.

Компания Ipsen зарегистрировала новый онкологический продукт в России — препарат Кабометикс® (кабозантиниб)

Компания Ipsen объявила о регистрации нового онкологического продукта в России — препарата Кабометикс® (кабозантиниб). Кабометикс® предназначен для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом, не получавших ранее системную терапию, и у взрослых пациентов после предшествующего лечения таргетными препаратами против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Кабометикс® представляет собой новое поколение ингибиторов тирозинкиназы. Он блокирует действие таких важных компонентов опухолевой прогрессии, как VEGFR, MET, AXL, тем самым препятствуя опухолевому ангиогенезу, инвазивности, метастазированию и лекарственной резистентности. Препарат выпускается в таблетках, в дозировке 20, 40 и 60 мг.

Кабометикс® зарегистрирован в США и Европе с 2016 года. В России разрешение регуляторных органов получено 30 мая 2019 года.

О ПРЕПАРАТЕ КАБОМЕТИКС®

- Кабометикс® продемонстрировал превосходство в эффективности по сравнению со стандартной терапией сунитинибом у ранее не леченных пациентов с распространенным ПКР промежуточного и плохого прогноза, по данным исследования CABOSUN.
- По данным исследования CABOSUN, у данной группы пациентов терапия препаратом Кабометикс® позволяет достичь большей выживаемости без прогрессирования (ВБП) (+3,3 месяца vs сунитиниб) и лучшего контроля над заболеванием (75 % в группе кабозантиниба vs 47 % в группе сунитиниба) при сопоставимом профиле безопасности.
- Кабометикс® включен в международные клинические рекомендации NCCN и ESMO в качестве одного из стандартов терапии для второй линии распространенного ПКР (почечно-клеточного рака) на основании данных рандомизированного исследования III фазы METEOR.
- По данным исследования METEOR, у пациентов с распространенным ПКР после прогрессии на антиангиогенной терапии применение препарата Кабометикс® позволило достичь большей общей выживаемости (ОВ) (+4,3 месяца vs эверолимус), ВБП (+3,5 месяца vs эверолимус) и лучшего контроля над заболеванием (87 % vs 67 %) по сравнению с эверолимусом.
- Механизм действия препарата Кабометикс® основан на одновременном ингибировании ряда рецепторных тирозинкиназ, включая 3 ключевых компонента онкогенеза (VEGFR, MET, AXL), что способствует преодолению резистентности к антиангиогенной терапии.
- Препарат Кабометикс® включен в ведущие международные клинические рекомендации: ESMO, EAU и NCCN.
- Регистрационными исследованиями препарата Кабометикс® являются исследование III фазы METEOR и исследование II фазы CABOSUN.

конечные точки включали ОВ и частоту объективных ответов (ЧОО) у всех включенных пациентов. Исследование проводилось в 26 странах, при этом применялся взвешенный алгоритм включения с учетом расположения центра в Западной Европе, Северной Америке и Австралии. Пациентов рандомизировали в две группы в соотношении 1:1. Первая группа получала препарат Кабометикс® (кабозантиниб) один раз в сутки в дозе 60 мг, вторая группа — эверолимус 10 мг в сутки. Стратификация проводилась на основании числа линий предшествующей терапии ИТК VEGFR и группы риска по MSKCC. Переход между группами исследования не допускался.



Адлан Судани

В исследовании METEOR была достигнута первичная конечная точка — статистически достоверное улучшение ВБП. Продemonстрировано удвоение медианы ВБП (7,4 месяца против 3,9 месяца, отношение рисков (ОР) 0,51, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,62, $p < 0,001$) и снижение риска прогрессирования на 49 % в группе кабозантиниба по сравнению с эверолимусом. Терапия препаратом Кабометикс® также статистически достоверно улучшала частоту объективного ответа по сравнению с эверолимусом — как по данным оценки исследователя (24 % против 4 %, $p < 0,0001$), так и по данным централизованной экспертизы (17 % против 3 %, $p < 0,0001$) — и общую выживаемость: 21,4 месяца в группе кабозантиниба против 16,5 месяца в группе эверолимуса (ОР 0,66, 95 % ДИ 0,53–0,83, $p = 0,00026$). По сравнению с эверолимусом Кабометикс® ассоциировался со снижением риска смерти на 34 %.

Преимущество препарата Кабометикс® по сравнению с эверолимусом с точки зрения общей выживаемости отмечалось во всех проанализированных подгруппах (независимо от группы риска, локализации и размера метастазов опухоли, а также уровня экспрессии MET в опухоли). Медиана времени до развития ответа на терапию препаратом Кабометикс® составила 1,9 месяца, что почти в 2 раза меньше аналогичного показателя в группе сравнения (3,5 месяца).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, независимо от наличия причинно-следственной связи, для препарата Кабометикс® были диарея, утомляемость, снижение аппетита и артериальная гипертензия, а для эверолимуса — утомляемость, анемия, снижение аппетита и кашель.

Редукция дозы имела место у 62 % и у 25 % пациентов соответственно. Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений, которые не были связаны с прогрессированием заболевания, составила 12 % для препарата Кабометикс® (кабозантиниб) и 11 % при применении эверолимуса.

Профиль безопасности препарата Кабометикс® был сопоставим с сунитинибом. Нежелательные явления 3–4-й степени были отмечены у 68 % пациентов в группе кабозантиниба и у 65 % в группе сунитиниба. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени, ассоциированными с терапией препаратом Кабометикс®, были артериальная гипертензия, диарея, ладонно-подошвенный синдром и утомляемость. Частота редукции дозы в группе препарата Кабометикс® составила 46 % против 35 % в группе сунитиниба, при этом прерывание терапии из-за развития нежелательных явлений было отмечено у 21 % и 22 % соответственно.

” Регистрация препарата Кабометикс® (кабозантиниб) в России открывает новые возможности врачам и пациентам, страдающим раком почки, — подчеркнул генеральный директор компании Ipsen в России и СНГ Адлан Судани. — Этот препарат уже стал стандартом второй линии терапии распространенного ПКР в США и Европе. Он позволяет увеличить выживаемость пациентов, замедляет прогрессирование заболевания и приводит к раннему уменьшению размеров опухоли, обладая при этом клинически приемлемым профилем безопасности и переносимости.

О КЛЮЧЕВОМ ИССЛЕДОВАНИИ II ФАЗЫ CABOSUN

CABOSUN — открытое рандомизированное исследование II фазы, в котором приняли участие 157 пациентов с распространенным и метастатическим ПКР промежуточного и плохого прогноза по IMDC, ранее не получавшие системную терапию. Первичной конечной точкой исследования была ВБП, вторичные конечные точки — ЧОО, ОВ и безопасность. Исследование было инициировано Кооперативной группой США (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial). Пациентов рандомизировали в две группы в соотношении 1:1. Первая группа получала препарат Кабометикс® (кабозантиниб) один раз в сутки в дозе 60 мг, вторая группа — сунитиниб 50 мг в сутки по схеме «4 недели прием/2 недели перерыв». Стратификация проводилась на основании наличия костных метастазов и группы прогноза по IMDC.

В исследовании CABOSUN была достигнута первичная конечная точка — продемонстрировано статистически достоверное увеличение ВБП в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом (8,6 месяца против 5,3 месяца, ОР 0,48, 95 % ДИ 0,31–0,74; $p = 0,0008$), при этом риск прогрессирования снизился на 52 %. Частота объективных ответов также была выше в группе кабозантиниба (20 % против 9 %). В отношении общей выживаемости был отмечен тренд в пользу терапии кабозантинибом (26,6 месяца vs 21,2 месяца, ОР 0,8, 95 % ДИ 0,53–1,21, $p = 0,29$).

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТочный РАК

Почечно-клеточная карцинома составляет 4,7 % всех злокачественных новообразований и третью часть (29 %) всех онкоурологических заболеваний. Средний возраст пациента составляет 60 лет. За 2018 год в России было впервые выявлено 23157 случаев рака почки. При этом показатель заболеваемости за последние 10 лет вырос на 47,8 %. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования составляет 14,5 %. В России на момент постановки диагноза 64,2 % пациентов имеют локализованное заболевание (I–II стадии), 14,8 % — местнораспространенный (III стадия) и 20 % — распространенный процесс (IV стадия).

В 80 % случаев светлоклеточного рака почки имеет место функциональная инактивация опухолевого супрессора — белка фон Гиппеля-Линдау (VHL), что приводит к повышению продукции рецепторов VEGFR, MET и AXL. VEGFR участвует в процессе опухолевого неоангиогенеза, MET и AXL — в активации роста опухоли, развитии устойчивости к апоптозу, активации ангиогенеза, инвазии и метастазирования. Кроме того, MET и AXL связывают с механизмами развития резистентности к классической антиангиогенной терапии.

Пресс-релиз компании

Рак простаты под прицелом

Под таким названием в рамках XIV Международного конгресса Российского общества онкоурологов прошел сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека», посвященный таргетной терапии рака предстательной железы (РПЖ). О поиске эффективных препаратов для лечения РПЖ, осуществляемом на переднем крае науки — в области молекулярной биологии, рассказали в своих докладах руководитель отдела биологии опухолевого роста НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, член-корр. РАН, д.м.н., профессор Евгений Наумович Имянитов и заместитель директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, д.м.н., профессор Борис Яковлевич Алексеев.

ЧТО ГЕН ГРЯДУЩИЙ НАМ ГОТОВИТ?

Отвечая на этот вопрос был посвящен доклад профессора Е.И. Имянитова «Мутации в генах системы репарации ДНК при метастатическом РПЖ: ассоциация с прогнозом течения заболевания». Одним из важнейших механизмов канцерогенеза служит инактивация того или иного компонента системы репарации ДНК.

«Что такое репарация ДНК? — обращается к аудитории профессор Имянитов. — Репарация — это механизм восстановления исходной химической структуры ДНК в ответ на повреждение. Если назначить больному препараты, вызывающие повреждение ДНК, то клетки с дефектом системы репарации не смогут воспроизводить себя. При РПЖ дефект системы репарации ДНК обнаруживается примерно у каждого пятого пациента, а значит, каждый пятый случай рака простаты имеет вполне определенную, абсолютно дискретную мишень, которая поддается селективному противоопухолевому воздействию. Если вы даете таким пациентам препараты, которые избирательно поражают опухолевые клетки с дефектом репарации ДНК, то получаете терапевтический эффект».

Ярким примером опухолей с дефектом репарации ДНК являются наследственные, при которых от матери или отца пациенту передается герминальная мутация. В результате случайных мутаций инактивируется оставшаяся аллель гена, открывая уникальное терапевтическое окно. Дефект репарации ДНК в формирующейся клетке опухоли может возникать и спонтанно. Так появляются спорадические опухоли. Хотя они не имеют наследственной основы, но по своим свойствам являются фенотипами наследственных раков и совпадают с ними по спектру лекарственной чувствительности. Нормальные здоровые клетки, сохранившие основную функцию репарации ДНК, не реагируют на таргетные препараты, ингибирующие «резервную» систему репарации генетического материала. А опухолевые клетки, лишенные обеих функционирующих аллелей основной системы репарации, становятся гиперчувствительными к ним — в частности, к олапарибу. Правда, при наследственных опухолях корреляция с чувствительностью к препаратам более яркая, чем при спорадических, потому что во втором случае остается лишь догадываться, произошла ли полная инактивация гена с поражением обеих аллелей или же это вариант так называемой гетерозиготности, когда оставшаяся копия гена остается частично функциональной.

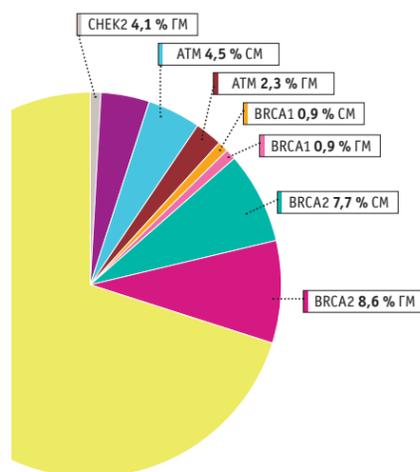
СЛАВЯНСКОЕ НАСЛЕДСТВО

Профессор Имянитов призывает не произносить названия генов BRCA1 и BRCA2 скороговоркой в качестве синонимов. Это уместно, когда речь идет о раке молочной железы и яичников, но не оправдано при РПЖ. Ведь с мутацией в гене BRCA2 связан каждый 12-й случай рака простаты,

в то время как доля мутаций в гене BRCA1 в развитии РПЖ совсем мизерная. «Это обстоятельство имеет прямое отношение к нашей стране, — объясняет Евгений Наумович. — Так устроены этнические славяне, что их предки привнесли достаточно много мутаций в гене BRCA1, а вот мутации в гене BRCA2 у нас редки. Пациентов с опухолями простаты многократно тестировали на характерные для славян мутации и ничего не находили, потому что изучали не то, что надо было исследовать, а именно ген BRCA1. Притом что полноценного исследования BRCA2 при раке простаты у нас пока не производилось».

С мутациями в тех или иных генах репарации ДНК связана пятая часть случаев рака простаты. Это не только дискретная группа опухолей по лекарственной чувствительности к PARP-ингибиторам и некоторым цитостатикам, но это и клинически дискретная группа больных.

ЧАСТОТА ГЕРМИНАЛЬНЫХ (ГМ) И СОМАТИЧЕСКИХ (СМ) МУТАЦИЙ



Так устроила природа, что опухоли простаты с дефектом репарации ДНК более агрессивны по своему течению и ассоциированы с плохим прогнозом заболевания. Они чаще демонстрируют низкую степень дифференцировки с высоким индексом Глисона и высоким индексом пролиферации, чаще метастазируют. При этом существует связь с более молодым (до 65 лет) возрастом больных.

В 2011 году канадские ученые отобрали пациентов с наследственным раком простаты и пролечили их цисплатином с хорошим клиническим результатом. Это подтверждает концепцию о существовании биологически дискретной группы больных со своим особым спектром лекарственной чувствительности.

По сравнению с цитостатиками гораздо большим потенциалом действия на подобные опухоли обладают ингибиторы PARP — фермента, который ликвидирует одонитные разрывы ДНК.

ПОКАЗАНИЯ К ТЕСТИРОВАНИЮ

Обращают внимание на семейный анамнез, а именно на наличие у близких родственников BRCA-ассоциированных опухолей простаты, молочной железы, яичников и поджелудочной железы. Имеет значение и первично-множественный характер опухоли — например, сочетание рака простаты и поджелудочной железы указывает на мутации в гене BRCA2.

Необходимо учитывать и агрессивность опухоли: высокие показатели индекса злокачественности, клинически неблагоприятное течение и возраст больного до 65 лет — повод поискать дефекты системы репарации ДНК.

Проблема в том, что эти тесты достаточно сложные. Помимо трех огромных генов BRCA1/2 и ATM существует еще много генов-близнецов, которые по формальным показателям, из-за того что их было мало в регистрационных исследованиях, пока не внесены в алгоритм тестирования.

Сегодня всех больных без разбора посылают делать тест на частые мутации BRCA1/2, потому что эта диагностика доступна повсюду. Однако данное исследование пригодно для рака молочной железы и яичников, но не рака простаты. Ведь все частые мутации, которые входят в компетенцию ПЦР-лабораторий, касаются гена BRCA1, не имеющего прямого отношения к РПЖ.

Единственный технологически оправданный способ выполнить анализ сразу трех генов (BRCA1, BRCA2 и ATM) — так называемое секвенирование нового поколения, выявляющее, будучи проведенным по ДНК опухоли, и герминальные, и соматические мутации. Чтобы проанализировать огромные по протяженности последовательности генов, аппарат случайным образом читает невероятное количество фрагментов ДНК, а затем воссоединяет их в единое целое. Этот сложный метод еще не до конца интегрирован в клиническую практику.

Когда речь идет о больных с наследственным раком, все достаточно просто. В качестве источника ДНК выступают лейкоциты крови. При подозрении на спорадические мутации в качестве источника материала выступает опухолевая ткань, которая была удалена, — как правило, это результаты биопсии. Притом возникает проблема с выделением отдельных клеток опухоли, к тому же при хранении ДНК деградирует. А самый сложный, не решенный пока вопрос: как продемонстрировать, что мутация биаллельная и поражены обе копии гена?

Решить проблему призвана технология жидкостной биопсии, которую в экспериментальных целях пытаются использовать в качестве замены биопсии обычной. Метод основан на анализе ДНК, которая продуцируется опухолевыми клетками и свободно циркулирует

в плазме крови после их гибели. Не имеет значения, на каком этапе после терапии пришел к вам пациент. Клинические исследования показывают, что та биопсия, которую взяли исходно для постановки онкологического диагноза, несмотря на проведенное лечение, по спектру мутаций в генах репарации ДНК полностью соответствует метастатическим образцам.

Опухоли простаты с дефектом репарации ДНК более агрессивны по своему течению и ассоциированы с плохим прогнозом заболевания.

Это важно для пациентов, у которых после терапии остались только метастазы в кости. Информативную биопсию у них не возьмешь, но можно использовать исходный биопсийный материал для полноценного исследования соматических мутаций в опухолевой ткани, чтобы понять, есть ли смысл в назначении PARP-ингибиторов.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

О PARP-ингибиторах как о первом классе препаратов для целенаправленного лечения рака простаты говорил и профессор Б.Я. Алексеев в докладе «Молекулярно-направленная терапия у пациентов с метастатическим РПЖ при наличии мутаций в генах репарации ДНК». «Не было до сих пор таких препаратов, — подчеркнул Борис Яковлевич, — где бы мы использовали молекулярно-генетические нарушения в клетках опухоли, чтобы назначить таргетную терапию».

Наиболее изучен среди PARP-ингибиторов препарат олапариб. Все началось с так называемого 42-го исследования при участии всего 8 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), который уже прогрессировал на фоне предыдущих стандартных схем лечения. Малое количество больных объясняется тем, что это было исследование I фазы, в котором участвовали не только больные раком предстательной железы, но и пациенты с различными солидными опухолями, прогрессирующими после стандартных вариантов лечения. Однако в результате применения олапариба в рамках исследования у больных мКРРПЖ удалось добиться неплохой медианы как безрецидивной (7,2 мес.), так и общей выживаемости (18,4 мес.).

За первым исследованием последовало второе — TOPARP — с разделением на 2 когорты. В когорту А включили всех пациентов с мКРРПЖ — анализ мутаций у них произво-

дился ретроспективно после лечения. В когорту В попали больные с изначально выявленными мутациями генов репарации ДНК.

В группе TOPARP-A на фоне терапии олапарибом улучшились результаты лечения, но, как потом выяснилось, только у больных с мутациями в генах репарации ДНК. 94 % пациентов с отрицательным мутационным статусом не ответили на лечение олапарибом. При этом почти у 90 % больных с мутациями наблюдался объективный ответ на лечение данным препаратом. Медиана общей выживаемости оказалась значительно выше у пациентов с мутациями по сравнению с больными, у которых был так называемый дикий тип.

В когорте пациентов TOPARP-B с выявленными мутациями в генах репарации (BRCA 1 и 2, ATM, PARP2 и др.) олапариб был эффективен практически у всех, но особенно у носителей мутации в генах BRCA 1 и 2: у них удалось достичь наилучшей медианы выживаемости — 8,3 месяца.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

На следующем этапе было инициировано так называемое 8-е рандомизированное исследование второй фазы, в котором действие олапариба изучалось в комбинации с абиратероном на предмет синергической противоопухолевой активности у пациентов с мКРПЖ. В исследование включались больные, которые до этого уже получили химиотерапию доцетакселом, но еще не получали абиратерон и энзалутамид.

Пациентов разделили на две группы: комбинации олапариба с абиратероном и абиратерона с плацебо. Стандартная дозировка ола-

париба составила 300 мг 2 раза в день, абиратерона — 1000 мг в день.

Оказалось, что комбинация олапариба с абиратероном достоверно выигрывает у абиратерона 5 с лишним месяцев — таково преимущество в радиологической выживаемости без прогрессирования.

Рак предстательной железы занимает второе место в онкологической патологии у мужчин, каждый год диагностируется более 1,3 миллиона новых случаев. А по показателям смертности рак предстательной железы находится на 5-м месте после рака легкого, печени, поджелудочной железы и колоректального рака.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТРЕТЬЕЙ ФАЗЫ

Совсем недавно были получены результаты первого открытого рандомизированного исследования III фазы (PROfound), оценивающего монотерапию олапарибом у пациентов с мКРПЖ с выявленными и подтвержденными мутациями генов репарации ДНК в опухолевой ткани. В нем оценивались эффективность и безопасность олапариба по сравнению с энзалутамидом или абиратероном.

Участовавшие в исследовании больные уже лечились абиратероном или энзалутамидом, большинство из них также получали доцетаксел.

Все больные рандомизировались в группы олапариба или терапии, по выбору врача,

абиратероном или энзалутамидом. Группа олапариба включала подгруппу пациентов с мутациями генов BRCA1, BRCA2 и ATM и вторую — с другими, более редкими мутациями. При этом оказалось, что у пациентов с мутациями в генах BRCA1, BRCA2 и ATM олапариб привел практически к двукратному увеличению медианы выживаемости без прогресси-

рования по данным радиологических методов исследований (7,39 мес. в группе олапариба и 3,55 в группе гормональной терапии). В течение 12 месяцев наблюдения в группе олапариба оставались живы без прогрессирования 28 % больных, а в группе гормональной терапии — всего лишь 9,4 %.

По уровню объективного ответа олапариб тоже выиграл очень значительно: 33 % пациентов с мутациями BRCA1/2 и ATM ответили уменьшением очагов на фоне лечения олапарибом — и только 2,3 %, то есть практически никто из пациентов, не откликнулся на гормональную терапию.

Основной вклад в увеличение выживаемости без прогрессирования при лечении ола-

парибом внесли больные с мутациями гена BRCA2. У пациентов, получавших этот препарат, период терапии оказался почти вдвое больше, чем в контрольной группе гормонального лечения. 95 % больных сообщили о развитии нежелательных явлений, в 22 % случаев это потребовало снижения дозы и в 16 % — отмены терапии.

Характер побочных эффектов был таким же, как и в предыдущих исследованиях: анемия, желудочно-кишечная токсичность (тошнота, диарея, рвота) и астенизация. У 4,3 % принимавших олапариб регистрировалась легочная эмболия (главным образом мелких ветвей легочной артерии) без смертельных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование PROfound с применением PARP-ингибитора олапариба у больных мКРПЖ с мутациями генов репарации ДНК показало значительное преимущество в выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартной терапией энзалутамидом или абиратероном. На сегодняшний день PROfound является первым биомаркер-селективным исследованием третьей фазы у больных мКРПЖ, которое продемонстрировало положительные результаты. А значит, получен ответ на вопрос: надо ли тестировать больных на соответствующие мутации? Тестирование необходимо для выявления целевой аудитории пациентов для применения PARP-ингибиторов, регистрация которых в нашей стране ожидается уже в будущем году.

Ирина Ковалева

Фазлодекс®
Фулвестрант

Теперь и для первой линии гормональной терапии распространенного рака молочной железы¹

**НОВОЕ
ПРЕД
НАЗНАЧЕНИЕ**

Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛС-000855. Торговое название препарата: Фазлодекс®. Международное непатентованное название: Фулвестрант. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения. Показания к применению: местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогена у женщин в постменопаузе: ранее не получавших эндокринную терапию; при рецидиве на фоне или после адекватной эндокринной терапии или при прогрессировании на фоне эндокринной терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции почек и печени. Способ применения и дозы: внутримышечно, путем медленной (в течение 1–2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. Взрослые пациентки женского пола (включая пожилую возрастную группу): рекомендуемая доза — 500 мг 1 раз в месяц. Первый месяц терапии: 500 мг 2 раза в месяц (второе введение — через 2 недели после первой дозы препарата). Дозировку у особых категорий пациентов смогите в полном варианте инструкции. Побочное действие. Наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определены частоты побочных реакций: очень часто (>= 10%); часто (>= 1 - <10%); нечасто (>= 0,1 - <1%). Со стороны крови и лимфатической системы: часто — снижение числа тромбоцитов. Со стороны иммунной системы: очень часто — реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница). Со стороны нервной системы: часто — головная боль. Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто — тошнота; часто — рвота, диарея, анорексия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто — ощущение жара («приливы»), часто — тахикардия. Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — сыпь. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто — боль в суставах и скелетно-мышечная боль (включая артралгию, менее часто скелетно-мышечную боль, боль в спине, миалгию и боли в конечностях). Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — астения; реакция в месте введения препарата, включая слабо выраженную транзиторную боль и воспаление (кроме кровотечения в месте введения, гематомы в месте введения, ишиаса, невралгии и периферической нейропатии); часто — периферическая нейропатия, ишиас; нечасто — кровотечения, гематома в месте введения, невралгия. Со стороны мочеполовой системы: часто — инфекции мочевыводящих путей, вагинальные кандидозы, нечасто — вагинальный кандидоз, белки. Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто — повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы); часто — повышение концентрации билирубина; нечасто — печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Дата утверждения — 29.08.2018.

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фазлодекс® (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений 1-6. Регистрационное удостоверение ЛС-000855 от 06.08.2010.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, башня «ОК», 30 этаж.
Тел: +7 (495) 799 56 99; факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru

FAS-RU-5689, Дата одобрения: 14.08.2019, Дата истечения: 13.08.2021.
На правах рекламы.

AstraZeneca

Кто заплатит по счетам?

Мировая медицинская наука ударными темпами разрабатывает новые препараты для лечения онкологических заболеваний. Кажется, не сегодня, так завтра мы получим возможность справляться со всеми их видами. Но чем дальше наука двигается по этому пути, тем дороже становится лечение. Экспертов занимает вопрос: кто должен оплачивать дальнейший прогресс? В своей статье, опубликованной в *The ASCO Post*, профессор John F. Smyth, онколог Университета Эдинбурга (Шотландия), со знанием дела рассуждает об этой проблеме и предлагает, как ему кажется, простое решение.

«За последние 20 лет в мире создано беспрецедентно много эффективных лекарств для лечения злокачественных новообразований», — пишет проф. J.F. Smyth. — «Совсем скоро возможно появление методов лечения некоторых ранее неизлечимых форм заболеваний». Потребность в новых лекарствах постоянно растет, наука демонстрирует блестящие результаты, но стоимость новых препаратов многим пациентам и государствам становится не по карману. Это неправильно! Причем очевидно, что тех, кто участвует в производстве лекарств, легко критиковать и обвинять в корыстолюбии. Но профессор Smyth полагает, что в конечном итоге ответственность за это лежит на всем обществе.

Наука и фармацевтическая промышленность регулярно радуют общественность своими инновациями. Время разработки препаратов значительно сократилось. Этому, кстати, помогло тесное сотрудничество между клиническими исследователями и регулирующими органами, особенно Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

Самым большим препятствием на пути нового становится этап постлицензирования, когда плательщики и специалисты по оценке технологий здравоохранения должны решить, соблюдена ли в новом лекарственном средстве пропорция между ценой и выигрышем, а также сравнить новшество с уже существующими методами лечения и понять, выгодно ли это для всегда ограниченного бюджета.

В статье, опубликованной в *The ASCO Post*, д-р Нагор М. Kantarjian отмечает, что средняя стоимость курса лечения онкологического заболевания в период между 2000 и 2017 годами увеличилась с 10 до 170 тысяч долларов. С учетом того, что одобрено много новых лекарственных средств, можно было бы надеяться, что рынок сам снизит цены. Этого, к сожалению, не произошло. Но, так или иначе, чтобы сделать лечение доступным для пациентов, необходимо найти приемлемые для всех способы определить соотношение «цена/выигрыш от лечения».

ТРУДНОСТЬ В ОЦЕНКЕ НОВЫХ МЕТОДОВ

Практикующие врачи отмечают трудности в оценке новых препаратов для лечения онкологических заболеваний и подчеркивают необходимость разработки протоколов, в которых используются все более сложные, дорогостоящие схемы с несколькими лекарственными средствами.

Использование биомаркеров и генетическое профилирование при проведении клинических испытаний позволили бы делить пациентов на небольшие группы, однородные

в отношении ответа на лечение, что в дальнейшем привело бы к более адресному использованию препаратов с наибольшим выигрышем для пациентов. Такой подход должен улучшить результаты лечения и облегчить финансовое бремя и пациентов, и общества в целом.

Анализ показал, что ведущие онкологические организации Америки и Европы во многом схоже интерпретируют результаты клинических испытаний, оценивают показатели преимуществ новых методов лечения. Но есть и области, в которых системы оценки расходятся. Например, одно

вают и не производят лекарства. Это дело бизнеса, а он живет по своим законам.

СНИЖЕНИЕ СТОИМОСТИ НОВЫХ АГЕНТОВ — ПОЛЬЗА ДЛЯ ВСЕХ?

«Конечно, нам нужны инвестиции в фармацевтическую отрасль, ее продукция важна», — рассуждает проф. J.F. Smyth. — «Несмотря на возможность неудач, фармацевтика остается одной из самых успешных областей в глазах инвестора. Производители лекарств все чаще хотят, чтобы в прессе больше упоминали об этическом аспекте их бизнеса. Поэтому я полагаю, что для обеспечения собственной устойчивости и, прежде всего, для сохранения возможности предоставлять эффективные лекарства тем, кто в них нуждается, мировая фармотрасль согласится получать меньшую отдачу, что непосредственно повлияет на стоимость препаратов».

По сути, проф. J.F. Smyth приходит к выводу, что новые исследования должны оплачивать инвесторы и фармпроизводители.

Но вот вопрос: как их заставить? Я полагаю, что сделать это невозможно в принципе. Любое коммерческое предприятие создается с одной целью — приносить прибыль. Тот, кто вкладывает деньги в предприятие, приносящее меньше денег, чем другие, в конечном счете прогорит.

Сегодня фармпромышленность имеет активную поддержку инвесторов потому, что изобретение и выпуск лекарств приносят самую большую отдачу. Как только появятся области, сулящие большие барыши, инвесторы потянутся туда. И винить их не в чем. Таковы законы рынка, а они — как законы природы, спорить с которыми бессмысленно. Лучше их изучать и им следовать.

Из этого вовсе не следует, что платить за дальнейший прогресс некому. Может, кому-то покажется это банальным, но платить предстоит государству, нашими деньгами. Других источников финансирования нет.

Если кто-то забыл, напомним: одна из функций государства — перераспределение материальных благ в соответствии с принципом социальной справедливости в целях достижения каждым гражданином достойного уровня жизни, сглаживания социальных различий и помощи нуждающимся.

Определение это дано для социального государства, но в отношении вопросов здравоохранения верно для всех. Ведь главное богатство любого государства — здоровые граждане. И так или иначе в любой стране мира национальное здравоохранение с давних времен финансирует население. Разниться могут лишь формы оплаты, то есть способы изъятия денег из наших кошельков.

Олег Грибков



ОДИН ИЗ ВЕЛИЧАЙШИХ ВЫЗОВОВ СОВРЕМЕННОСТИ

Со всем, что излагает проф. J.F. Smyth, трудно не согласиться. И мировая наука действительно делает потрясающие успехи. И проблема с оплатой чудес медицины тоже налицо. Так какое решение предлагает профессор? Кто должен оплачивать прогресс?

По его мнению, в конечном счете именно высокодоходная фармацевтическая отрасль должна снизить стоимость лекарств. Именно здесь общество должно уточнить, что подразумевается под «стоимостью», и, возможно, смириться с более низкой отдачей от инвестиций в здравоохранение.

из ключевых различий заключается в том, что в методике оценки ASCO понижающие ценность препарата коэффициенты учитывают и умеренные побочные эффекты, в то время как в структуре ESMO учитывается только серьезная токсичность препарата. Есть между системами различия и в отношении способов оценки абсолютного и относительного прироста выживаемости, определяющего уровень ценности препарата.

«Я считаю, что вопрос оценки эффективности здравоохранения представляет одну из самых больших проблем современности», — говорит профессор Smyth.

В период между 2000 и 2017 годами средняя стоимость курса лечения онкологического заболевания увеличилась с 10 до 170 тысяч долларов. Чтобы сделать лечение доступным для пациентов, необходимо найти приемлемые для всех способы определить соотношение «цена/выигрыш от лечения».

В конце 2018 года Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Европейское общество онкологов (ESMO) опубликовали результаты совместного анализа, где сравниваются системы оценки выигрыша от новых препаратов, которые они используют. Эти системы предполагают анализ различных параметров выигрыша от использования препарата: выживаемость, которая увеличилась в рамках клинических испытаний (общая или только выживаемость без прогрессирования), размер выигрыша, токсичность и т.д.

Определить реальную стоимость разработки нового препарата трудно, но в ней, безусловно, должно быть учтено желание акционеров получить вознаграждение. В прошлом году в интервью *Financial Times* генеральный директор крупной фармацевтической компании заявил, что «их главная ответственность была перед акционерами». О пациентах или потребностях медицинских работников этот большой руководитель не упомянул ни разу! Врачи должны поступать иначе. Однако они не разрабаты-

живи без страха.рф



ЖИВИ
БЕЗ СТРАХА

МЕЛАНОМЫ

Онкологическое заболевание —
не приговор во всем мире
и не должно быть приговором
в России

МЕЛАНОМА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
РЕШЕНИЕ
ПРОБЛЕМ
МЕЛАНОМЫ



BIOSCAD
Biotechnology Company

Грант на EAU–2020

С 1 октября 2019 года ИД «АБВ-пресс» открывает прием заявок на соискание гранта для посещения Конгресса EAU, который пройдет в 2020 году в Амстердаме. Грант дает возможность посетить Конгресс EAU–2020 в статусе журналиста и получить до 100 000 рублей. Чтобы принять участие в конкурсе, необходимо не позднее 10 февраля 2020 года представить текст, соответствующий требованиям газетной научно-популярной статьи.

Результаты конкурса будут объявлены не позднее **25 февраля 2020 года**.

1 октября 2019 г. – 10 февраля 2020 г.

ПРИЕМ РАБОТ



К участию в конкурсе принимаются статьи, имеющие отношение к практической урологии, посвященные научным вопросам, отдельным людям, отражающие ваш собственный опыт как врача, пациента, организатора-управленца или просто наблюдателя. Подойдут аналитические материалы, научные обзоры или интервью с экспертами. Главное — ваш текст должен содержать проверенные данные и факты; приниматься будут только статьи, не опубликованные где-либо ранее. Не забудьте представить мотивационное письмо, в котором вы отразите ваши научные интересы и цели поездки на конгресс!

e-mail: creator@abvpress.ru

РЕЦЕНЗИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ на все заявки, поданные до 1 января 2020 г.



При подаче заявки заранее статью можно будет доработать в соответствии с рекомендациями рецензентов и экспертов. В течение 3 недель будут даны критические отзывы экспертов и рекомендации относительно доработки текстов по всем конкурсным заявкам, поданным до 1 января 2020 года. Заявки, полученные после 1 января, мы примем к рассмотрению без возможности внесения в материал авторской правки.

25 февраля 2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНКУРСА



Победитель получит до 100 000 рублей на посещение конгресса EAU в качестве медицинского журналиста от Издательского дома «АБВ-пресс». Половина суммы выплачивается до поездки, вторая ее часть — после возвращения и отчета о работе, проведенной на мероприятии, а также предоставления материала, положительно оцененного нашими экспертами и принятого к публикации.

1 марта – 1 августа 2020 г.

ПООЩЕНИЕ УЧАСТНИКОВ



Все конкурсные работы, получившие положительную оценку рецензентов, будут опубликованы с выплатой гонорара. Все участники получают дипломы, а авторы наиболее интересных, качественных и актуальных текстов — письменные отклики рецензентов.

Конкурс АДИОП

Издательский дом «АБВ-пресс» совместно с Ассоциацией директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии объявляет начало нового конкурса.



АДИОП

Ассоциация Директоров Центров и Институтов Онкологии и Рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии

Конкурс проводится среди врачей, студентов, журналистов, которые пришлют научно-популярные материалы о клинических, научных и социальных аспектах онкологической помощи, написанные специально для конкурса.

Требования к работам

- Присылаемые на конкурс работы должны содержать достоверную информацию и быть понятными широкому кругу подготовленных читателей.
- Все материалы должны содержать проверенные данные и факты.
- Недопустимо наличие плагиата, рерайта и иных форм заимствования.

КОНКУРС ПРОВОДИТСЯ В ТРЕХ НОМИНАЦИЯХ:



1. Наука и онкология

– могут быть представлены аналитические тексты, научные обзоры и разборы клинических случаев, отражающие развитие онкологии с учетом актуальных научных данных и трендов.



2. Социальные аспекты онкологии

– интервью с врачами и администраторами здравоохранения, репортажи и аналитические материалы, отражающие состояние онкологической помощи.



3. Персона (Демидур)

– в номинации участвуют нарративные тексты и репортажи о современниках (ученых, врачах, организаторах здравоохранения), внесших личный вклад в развитие онкологической помощи в РФ. Принимаются интервью с людьми, повлиявшими на развитие онкологии.

Победители конкурса в каждой номинации получают премии в зависимости от формата присланного материала:

- статья для публикации в газете / журнале / интернет-СМИ: премия — 40 000 рублей,
- статья для публикации в социальных сетях: премия — 15 000 рублей.



Специальная номинация конкурса:

Инфографика

– могут быть представлены графические работы, отражающие научные данные, биологические процессы онкогенеза и противоопухолевой терапии, биохимические/физические основы диагностических методик, порядки оказания помощи онкологическим пациентам, рекомендации профессиональных ассоциаций по лечению и профилактике онкологических заболеваний и др. В специальной номинации «Инфографика» определяется один победитель: премия — 20 000 рублей.

Конкурсные работы будут приниматься с 1 октября 2019 г. по 1 марта 2020 г.



XI СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СТРАН СНГ И ЕВРАЗИИ
2020 | КАЗАНЬ

Награждение победителей конкурса состоится на XI Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, который будет проходить с 23 по 25 апреля 2020 г.

Если вы хотите принять участие в конкурсе, оставьте заявку на сайте <http://kazan-onco2020.com>

Онкология Сегодня

№ 4–5 (34) 2019

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:

Феофилактов О. А.

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 192628

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.