НАЦИОНАЛЬНАЯ онкологическая программа {2030}

NOP2030.RU

с. 8
Сергей Тюляндин: «Метод иммунотерапии пришел в нашу клиническую практику всерьез и надолго»

№3
2019

информационно-аналитический журнал

6 Затраты на онкологического пациента по программе госгарантий вырастут до 100 848 руб.

14 Опыт регионов: алгоритм работы межрайонных консультативных онкологических кабинетов

18 Необходима ранняя интеграция паллиативной помощи в специализированное лечение

www.nop2030.ru

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

20–21 марта 2020

Москва
Кортъярд Марриотт

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

ОНКО-ГИНЕКО-ЛОГИЯ

www.rosoncoweb.ru

реклама

НОП 2030
(Национальная онкологическая программа 2030)
Выпуск № 3 (3), 2019

Сопредседатели редакционного совета:
академик РАН, докт. мед. наук, проф. А.Д. КАПРИН
докт. мед. наук, проф. А.А. КОСТИН

Редакционный совет:
докт. мед. наук, проф. Б.Я. АЛЕКСЕЕВ
докт. мед. наук, проф. Л.А. АШРАФЯН
докт. мед. наук, проф. А.В. ВАЖЕНИН
докт. мед. наук, проф. В.Н. ГАЛКИН
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. Л.В. ДЕМИДОВ
докт. мед. наук, проф. Б.И. ДОЛГУШИН
докт. мед. наук, проф. К.К. ЛАКТИОНОВ
докт. мед. наук, проф. Г.М. МАНИХАС
докт. мед. наук, проф. Е.Г. НОВИКОВА
докт. мед. наук, проф. А.О. РАСУЛОВ
докт. мед. наук, проф. Н.И. РОЖКОВА
докт. мед. наук, проф. В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ
докт. мед. наук, проф. Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА
докт. мед. наук, проф. А.В. СНЕГОВОЙ
докт. мед. наук, проф. В.В. СТАРИНСКИЙ
докт. мед. наук, проф. А.А. ФЕДЕНКО
докт. мед. наук, проф. Е.В. ХМЕЛЕВСКИЙ
докт. мед. наук, проф. Е.Л. ЧОЙНЗОНОВ

Руководитель рекламной службы
проекта «НОП 2030»
А. РОДИОНОВА (a.rodionova@nop2030.ru)
Руководитель интернет-проекта www.nop2030.ru
О. КАМАЕВА (o.kamaeva@nop2030.ru)
Руководитель отдела конференций
Ю. ЛЮБАШЕНКО (j.lubashenko@nop2030.ru)
Издательский дом «Медконгресс»
Агентство медицинской информации
«Медконгресс»
Адрес редакции: 123112, г. Москва, Набережная
Пресненская, д. 8, стр. 1, э. 48, пом. 484с к. 5,
оф. 171. 2. Тел.: (499) 110-83-92
www.nop2030.ru
e-mail: info@nop2030.ru
Шеф-редактор С. ЧЕЧИЛОВА
(s.chechilova@nop2030.ru)
Редакторы Р. ШЕВЧЕНКО, О. ЖУКОВА, А. РЫЛОВ
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО,
Е. ДЕЙКУН, О. КИРЮШКИН
Тираж 4500 экз.
Выходит 4 раза в год
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-74186 от 2.11.2018

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов
Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции
журнала. Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.
Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным
авторским договором. Информация размещена на сайте
www.nop2030.ru

СОДЕРЖАНИЕ

События, цифры, факты

Программа форума охватила абсолютно все аспекты онкологической помощи 2

Неоперабельных онкобольных может спасти отечественный аппарат локальной деструкции 4

Финансы и страхование

Рост финансирования позволит удовлетворить потребности в онкопомощи 6

Из первых уст

Сергей Тюляндин: «Наступила эра иммунотерапии. Что мы узнали и что нам предстоит понять?» 8

Опыт регионов

Работа межрайонных консультативных онкологических кабинетов в Воронежской области 14

Качество жизни пациента

Паллиативная помощь в онкологии: проблемы и решения 18

Современная онкоортопедия при борьбе с саркомами 24

Синтез науки и практики

Лечение пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого. Что считать стандартом терапии? 26

Настоящее и будущее гормональной терапии рака предстательной железы 32

Системная терапия опухолей ЖКТ: в поисках баланса эффективности и безопасности 40

Таргетная терапия рака почки: вопросы, требующие дальнейших исследований 48

Место комбинированной терапии в лечении метастатического почечно-клеточного рака 54

Назначить нельзя отказать. Правовые риски и деятельность лечебно-профилактического учреждения и врачей при отказе от назначения препарата 62

Система распространения журнала «Национальная онкологическая программа 2030»

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, управления и департаменты здравоохранения в 89 субъектах РФ, городские и районные онкодиспансеры, медицинские вузы, российские общества онкологов, гематологов и радиологов, учреждения первичной медико-санитарной помощи, частные медицинские учреждения, страховые компании, фармацевтические компании, благотворительные и пациентские организации, хосписы, аптечные сети, профильные и междисциплинарные конференции, выставки, школы.
Электронная версия журнала доступна на порталах www. nop2030.ru и www.umedp.ru.

СОБЫТИЯ, ЦИФРЫ, ФАКТЫ

Программа форума охватила абсолютно все аспекты онкологической помощи

Второй международный форум онкологии и радиологии собрал в Москве более 4000 гостей из России, Японии, Италии, Франции, Венгрии, Сербии, Китая, Израиля, Германии, Соединенных Штатов Америки, Австрии, Великобритании, стран СНГ и Евразии.

«Выстраивание передовой и ориентированной на пациента системы онкологической помощи – ключевое направление в развитии российского здравоохранения», – такие слова прозвучали в официальном приветствии Президента Российской Федерации В.В. Путина участникам и гостям Второго международного форума онкологии и радиологии. Обращение в адрес форума направила также заместитель Председателя Правительства РФ Т.А. Голикова: «Задача обеспечить медицинских специалистов широким и быстрым доступом к знаниям о новейших разработках, достижениях науки, лекарственных средствах, технологиях и оборудовании решается в том числе и на таких авторитетных форумах. Дискуссионные возможности, которые предоставляет формат мероприятия, имеют исключительное значение для развития онкологии».

По словам председателя организационного комитета Второго международного форума онкологии и радиологии академика РАН А.Д. Каприна, гости смогли увидеть самые уникальные операции, которые транслировались из клиник Москвы и Ярославля, услышали о самых интересных исследованиях от их авторов. На форуме с докладами выступили такие звезды первой величины, как Райнер Риенмюллер (Австрия), Мишель Колман (Англия), Вольф Виланд (Германия), Надежда Рожкова, Андрей Важенин, Владимир Уйба, Алексей Беляев (Россия), представители Венгрии, Сербии и многие другие. У участников была возможность познакомиться с лидерами мнений, обсудить волнующие вопросы, обменяться опытом.

В рамках форума прошло награждение молодых онкологов, ставших победителями конкурса молодых специалистов 2019 г., который про-

вела Ассоциация молодых ученых. Первое место в конкурсе заняла Ольга Плотникова из Приморского края, которая получила грант на участие в Европейском онкологическом форуме 2020.

Также прошли церемонии подписания трех соглашений о взаимном сотрудничестве и обмене опытом. Соглашения были подписаны между ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан, ОНС «Ассоциация онкологов России» и Фондом развития экспертно-аналитической деятельности «Контент» и ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ФГБУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Участники форума отметили высокий уровень организации мероприятия и насыщенную научную программу, которая соответствовала европейскому масштабу. Впервые за многолетнюю историю проведения подобных мероприятий программа форума охватила абсолютно все аспекты онкологической помощи.

В программе форума было более 60 мероприятий, в числе которых Съезд организаторов здравоохранения, пациентская сессия, информационно-просветительская акция «Онкопатруль», IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба, Всероссийский конгресс с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», конгресс «Злокачественные опухоли кожи», конгресс ENDOONCO с мастер-классами и видеотрансляциями из операционных МНИОИ им. П.А. Герцена и многое другое. НОП [2030]

СОБЫТИЯ, ЦИФРЫ, ФАКТЫ

Неоперабельных онкобольных может спасти отечественный аппарат локальной деструкции

Уникальная отечественная разработка в области борьбы с онкологическими заболеваниями была представлена Госкорпорацией «Роскосмос» на форуме «Российская неделя здравоохранения».

Метод локальной деструкции онкологических образований приобретает все больше сторонников в медицинской среде. Он незаменим в тех случаях, когда рак неоперабелен. По некоторым видам онкологии доля таких пациентов может достигать 70%. Особенно эффективен метод абляции при воздействии на ранние формы первичного рака или вторичные ЗНО, когда размер опухоли не превышает 5 см.

Объединенная ракетно-космическая корпорация (ОРКК) в партнерстве с ФГУП «НПЦ автоматики и приборостроения имени академика Н.А. Пилюгина», компанией «Техносвет», МГМСУ им. Евдокимова и Самарским государственным медицинским университетом разработала и планирует в ближайшие годы наладить производство уникального российского аппарата локальной деструкции (АЛД). По оценкам экспертов, потенциал роста этого рынка в России составляет 30% в год и к 2026 г. достигнет 1 млрд рублей.

Конкурентное преимущество отечественной разработки состоит в интеграции АЛД с автоматической системой хирургической навигации «Автоплан», созданной при участии специалистов Самарского государственного медицинского университета.

«Система „Автоплан“ позволяет создавать трехмерные модели анатомии пациента, в том числе за счет совмещения различных результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Это обеспечивает точность локализации воздействия и оптимальность выбора конфигурации электродов, – отмечает ректор Самарского государственного медицинского университета, профессор РАН Александр Колсанов. – Объединение возможностей АЛД и навигационной системы позволит обходиться без ввода электродов в опухоль, минимизировать повреждение живых тканей, а значит – повысить выживаемость пациентов».

«Автоплан» уже сегодня успешно применяется в нейрохирургии, эндокринной хирургии и травматологии. С использованием отечественной системы навигации проведено более 900 операций. «Автоплан» установлен в Центре нейрохирургии им. Бурденко, Первой Градской больнице им. Пирогова, а также работает за рубежом – во Франции и Финляндии. В ближайший месяц будут завершены работы по окончательному определению облика аппарата локальной деструкции. Запуск в серийное производство запланирован на 2021 г. Прогнозируемая цена аппарата – 2 млн руб., что заметно ниже стоимости зарубежных аналогов. Первая партия объемом 20 аппаратов должна поступить в клиники в 2022 г.

«Сотрудничество предприятий „Роскосмоса“ с медицинскими центрами открывает перед отечественным здравоохранением широкие перспективы. Гибкость внедрения систем в пространство операционных, технологичность решений позволяют использовать аппарат без привлечения дополнительных ресурсов, в том числе инженерных кадров», – подчеркнул генеральный директор ОРКК Андрей Жерегеля. НОП [2030]

Каким должен быть онкологический консилиум?

В Ялте в рамках VI конгресса «Актуальные вопросы врачебной практики» состоялся «Онкологический консилиум в урологии: современный взгляд на проблему». Консилиум завершил программу выступлений секции «Актуальные вопросы урологии, андрологии и онкоурологии».

В ходе заседания участники обсудили клинические случаи рака мочевого пузыря и рака предстательной железы. Модератором консилиума выступил Константин Леонидович Локшин, д.м.н., руководитель центра оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS Clinic (Москва). Комментировали разбор лечения, назначенного пациентам, Денис Игоревич Володин, врач онкоурологического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва), Марина Васильевна Черных, к.м.н., онколог, радиотерапевт, главный врач ООО «ПЭТ-Технолоджи Подольск», Дмитрий Александрович Носов, д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ (Москва), и Нина Андреевна Горбань, к.м.н., начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ (Москва). При обсуждении клинических случаев химиотерапевт представил место системного лечения, радиолог описал применение лучевой терапии, уролог продемонстрировал видео лапароскопической внебрюшинной простатэктомии (унилатеральный доступ) и прокомментировал тактику ведения больных.

Организатор консилиума – агентство медицинской информации «Медфорум». Это первое мероприятие программы «Онкологический консилиум РФ». В течение 2020 г. в ее рамках на базе ведущих онкодиспансеров более чем в 20 городах России пройдут мероприятия для врачей в формате коллегиального обсуждения сложных случаев онкопатологии с участием специалистов из Москвы. С планом проведения онкологических консилиумов и полной записью уже прошедшего можно ознакомиться по ссылке http://nop2030.ru/oncoconsilium

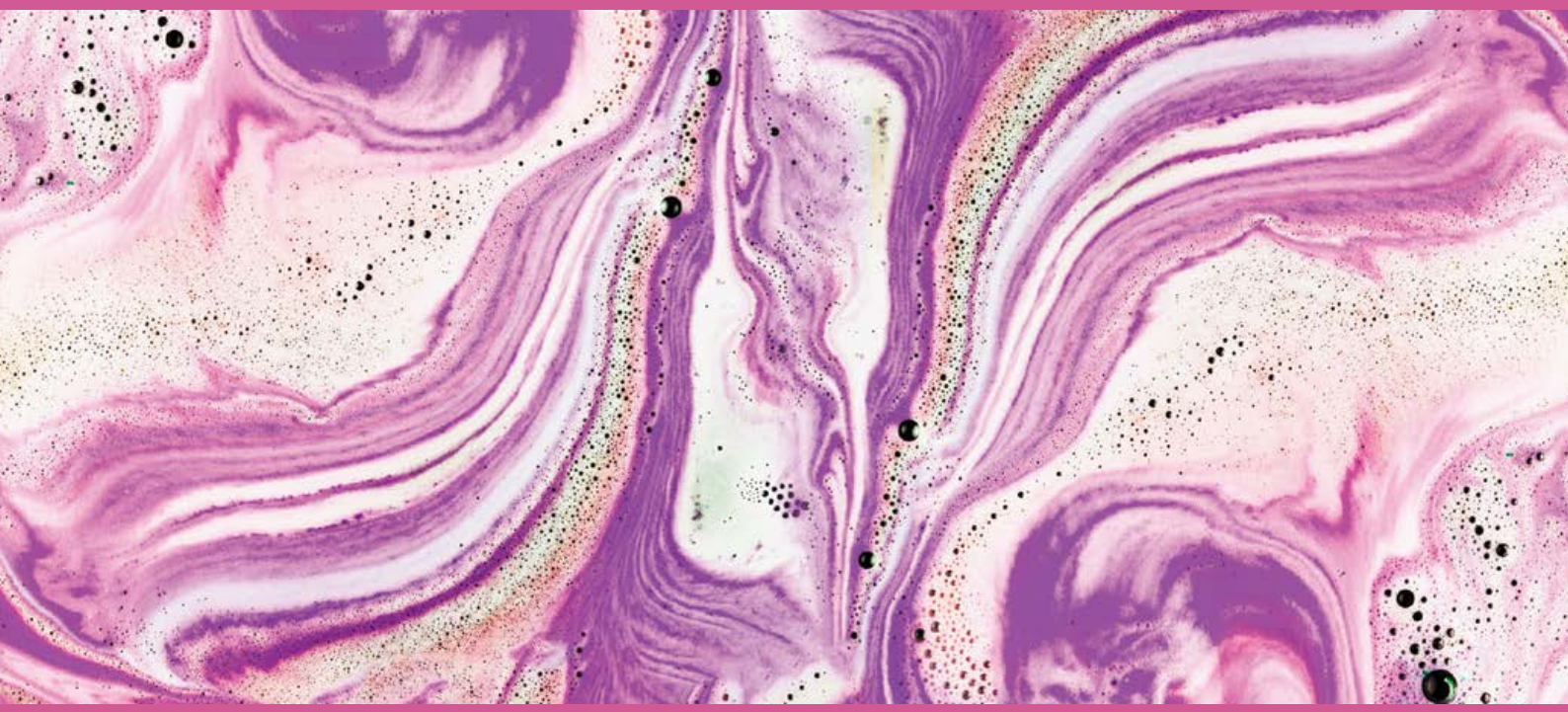
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

30–31 января 2020

Москва, Ренессанс Монарх

БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



реклама

www.rosoncoweb.ru

ФИНАНСЫ И СТРАХОВАНИЕ

Рост финансирования позволит удовлетворить потребности в онкопомощи

Для Минздрава России и Фонда обязательного медицинского страхования этот год прошел достаточно напряженно: совместно были сформированы новые требования к лечению онкологических больных, финансированию терапии и отчетности по результатам проведенного лечения. Итоги этой работы, направленной на то, чтобы граждане могли получать достойную медицинскую помощь, представила начальник Управления модернизации системы ОМС Федерального фонда обязательного медицинского страхования Ольга Владимировна Царева. На XXIII Российском онкологическом конгрессе она рассказала об итогах девяти месяцев реализации проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в части, финансируемой из системы ОМС.

Ольга ЦАРЕВА,
начальник Управления модернизации системы ОМС Федерального фонда обязательного медицинского страхования

Достаточное финансирование и недобранные показатели

Ольга Царева напомнила аудитории, что в 2019 г. впервые был установлен норматив финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи по профилю «онкология»: круглосуточный стационар – 76 708,5 руб.; дневной стационар – 70 586,6 руб. Финансовое обеспечение программы в 2019 г. составило 200,4 млрд руб. (прирост в 2,1 раза к 2018 г.), в том числе на химиотерапию выделяется 150,3 млрд руб. (прирост в 3,2 раза к 2018 г.). Направление существенных объемов средств на химиотерапию объясняют тем, что именно эта часть была «в загоне» и наибольшее количество жалоб от населения поступало в связи с недоступностью химиотерапевтического лечения. Как уточнила докладчик, в 150,3 млрд руб. «сидит» дополнительный транш из федерального бюджета в размере 70 млрд руб., который предназначен для проведения противоопухолевой терапии.

На финансовое обеспечение медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями по итогам девяти месяцев использовано 124,7 млрд руб. (82,9%). «Это очень и очень неплохой показатель, если вспоминать, с каких весьма скромных оценок мы начинали год. Хотя нам за оставшиеся три месяца еще надо нарастить объемы оказания медицинской помощи и соответственно финансирования», – прокомментировала она итоги. Из этой суммы 76,1 млрд руб. (61%) были использованы на химиотерапию. Докладчик оценила это как тоже весьма достойный показатель, но призвала за оставшиеся три месяца еще нарастить объемы медицинской помощи и ее финансирование.

Однако представленные в докладе данные показывают, что не все субъекты одинаково хорошо справляются с поставленными задачами. В 29 регионах использовано менее 80% средств. Это Республика Дагестан (28,3%), Чеченская Республика (49%), Республика Ингушетия (51,3%), Республика Крым (53,9%), Хабаровский край (54,5%), Республика Алтай (54,9%), Республика Бурятия (56,9%), Республика Калмыкия (58,9%), Новгородская область (62%), Республика Коми (62,6%), Республика Тыва (64,1%), Калининградская область (66,2%), Волгоградская область (66,9%), Новосибирская область (68,4%), Амурская область (68,4%), Забайкальский край (69,7%), Пермский край (69,8) и др.

Ольга Царева обратила внимание на то, что в абсолютных аутсайдерах оказалась часть субъектов Северо-Кавказского федерального округа, и предложила совместно исправлять ситуацию, работая прежде всего с онкологами этих субъектов. Она отметила, что данные представлены с учетом так называемых межтерриториальных расчетов, то есть с учетом расходования средств территориальных фондов на лечение своих пациентов в других субъектах РФ, а не только на своей территории: «И даже при том, что мы прибавили объемы межтерриториальных расчетов, то есть стоимость лечения пациентов, скажем, Дагестана в Москве или других регионах страны, вы видите довольно скромные показатели».

Рассматривая вопрос достаточности финансирования химиотерапии в пределах установленных коэффициентов затратоемкости, Ольга Царева указала, что, например, к КСГ первого уровня подвязано 60 схем лечения, а по перечню включенных в эту группу препаратов практически все схемы лечения попадают в стоимость КСГ, лишь некоторые стоят дороже. При этом необоснованное установление в тарифных соглашениях повышающих поправочных коэффициентов к наименее

затратным случаям госпитализации пациентов, в том числе связанных с проведением химиотерапии, расценивается Федеральным фондом как нерациональное и неэффективное расходование средств ОМС и является нарушением базовой программы ОМС, указала она. «Переходить на систему оплаты за конкретную схему мы по-прежнему считаем нерациональным, так как это приведет к значительному удорожанию лечения. Финансово мы не видим в этом необходимости. Но в 2020 г., с учетом пожеланий врачей, мы внесем некоторые коррективы, особенно дорогостоящие группы мы разгруппируем, дав возможность в полном объеме покрывать схемы максимальной стоимости», – пообещала выступающая.

Позитивно оценена картина по исполненным объемам медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, оказанной в условиях как круглосуточного, так и дневного стационара: в целом по РФ это 100%. Но есть отдельные субъекты, которые не добирают показатели ни по деньгам, ни по объемам. Открывают этот список опять же Республика Дагестан, Чеченская Республика, Республика Ингушетия и еще ряд субъектов, которые, как сказала Ольга Царева, не обладают достаточной клинической базой, чтобы оказывать медицинскую помощь.

Впервые в 2019 г. установлены нормативы объема и стоимости объема медицинской помощи как в условиях круглосуточного (норматив 76,7 тыс. руб.), так и дневного (70,6 тыс. руб.) стационара, и эта практика будет продолжена в программе госгарантий в 2020 г., сказала представительница ФОМС: «Эти нормативы финансовых затрат установлены без учета коэффициента дифференциации, и, чтобы программа была сбалансирована, должны быть выполнены и объемные, и финансовые показатели».

Однако существенное число субъектов РФ не достигают плановых нормативов и финансовых затрат, отмечают в ФОМС. «Это значит, что используют наиболее дешевые препараты для лечения, а дорогие не применяются или применяются в недостаточном количестве», – объяснила причину Ольга Царева.

По круглосуточному стационару показатели ниже уровня норматива отмечаются в Липецкой, Ярославской, Владимирской и Калининградской областях, республиках Калмыкия, Кабардино-Балкарской, Крым и Мордовия, Краснодарском крае, г. Севастополе. В дневном стационаре по нормативам ниже уровня оказались показатели Свердловской, Смоленской, Московской, Челябинской, Волгоградской, Оренбургской и Калининградской областей, городов Москвы и Севастополя, Республики Калмыкия.

Кратность госпитализаций пациентов в условиях круглосуточных и дневных стационаров за период с января по сентябрь 2019 г. возросла на 16% – 4,32 госпитализации на одного пациента против 3,73 в 2018 г. Однако ФОМС не удовлетворяет соотношение пролеченных на ранних и поздних стадиях заболевания: количество пациентов на 1-й и 2-й стадиях составило 28,1%, на 3-й и 4-й стадиях – 45,4%.

«Хотелось бы больше видеть больных на 1-й и 2-й стадиях, но в отдельных субъектах этот показатель крайне низкий. Первая причина тому – недостаточное выявление заболевания, несмотря на тот ресурс, который направляется на проведение диспансеризации. Вторая причина – часть пациентов, у которых были подозрения на онкозаболевание либо даже верифицированный диагноз, не лечатся. И ни одному онкологу на местах нет дела, куда делись эти пациенты и какова их дальнейшая судьба. Не лечатся – и не надо. Поэтому мы со следующего года будем уделять больше внимания диспансерному наблюдению онкобольных, чтобы они никуда не терялись и мы точно понимали траекторию их лечения», – заверила Ольга Царева.

Нормативы финансовых затрат существенно вырастут. В 2020 г. нормативы финансовых затрат по программе государственных гарантий составят для пациентов с онкологическими заболеваниями 100 848 руб. в круглосуточном стационаре (рост 31,5% к 2019 г.) и 77 638 руб. – в дневном (рост 10% к 2019 г.).

Рост финансирования круглосуточного стационара будет происходить за счет перевода конформной лучевой терапии из второго перечня ВМП в первый перечень в рамках базовой программы ОМС. «То есть вся та конформная терапия, которая в этом году оплачивалась по квотам в рамках второго перечня, теперь погружается в первый перечень, который будет оплачиваться в рамках системы ОМС», – уточнила Ольга Царева.

Также вырастут объемные и стоимостные показатели хирургической помощи при лечении онкологических патологий. Кроме того, с расширением перечня ЖНВЛП и с некоторым увеличением количества схем в следующем году соответственно будет расширена возможность химиотерапевтического лечения в условиях как круглосуточного, так и дневного стационара. С открытием в субъектах ЦАОП в них будет оказываться химиотерапевтическая помощь, и деньги на это также заложены в программе госгарантий. «Никаких уменьшений для онкодиспансеров в связи с открытием ЦАОП на местах не будет», – опровергла опасения представительница ФОМС.

В следующем году в рамках программы госгарантий выделяются нормативы объемов и финансовые нормативы для обеспечения молекулярно-генетических исследований у пациентов. «С учетом предложений онкологического сообщества, жалоб на недоступность этого вида исследования принято решение сделать его более доступным», – сказала Ольга Царева.

Кроме того, выделяются из подушевого норматива финансовые затраты на проведение компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, эндоскопического диагностического исследования, гистологического исследования.

«Существенный рост финансирования проекта „Борьба с онкологическими заболеваниями“ – 271 млрд руб. в 2020 г. против 200 млрд в 2019 г. – позволит удовлетворить потребности населения в онкологической помощи», – заключила Ольга Царева. НОП [2030]

Сергей Тюляндин:

«Наступила эра иммунотерапии. Что мы узнали и что нам предстоит понять?»

«Метод иммунотерапии пришел в нашу клиническую практику всерьез и надолго», – так начал выступление на конференции RUSSCO «Иммуноонкология» С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор, председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Об этом свидетельствует тот энтузиазм, который вызвали первые, с его точки зрения пока что достаточно скромные, успехи в использовании иммунотерапии. Сейчас запущена огромная программа изучения новых препаратов, проводятся клинические исследования в этой области. Обычно, когда приходит новый метод и попадает в руки онкологов, врачи стараются как-то приспособить его к уже стандартным методам лечения. Что касается иммуноонкологии и иммунотерапевтических средств, здесь все происходит наоборот: теперь специалисты пытаются найти место старым привычным методам, применяя их совместно с новыми иммуноонкологическими препаратами. Поэтому, по прогнозам Тюляндина, в течение многих лет иммунотерапия будет одним из самых важных и основных методов в практике онкологов.

За последние годы произошло много событий, которые позволили сделать иммунотерапию более доступной в нашей стране. На недавней конференции по раку легкого я спросил аудиторию, у кого из коллег есть опыт использования современных иммуноонкологических препаратов в рутинной практике, вне рамок клинических исследований. И, к моему удивлению и удовлетворению, практически треть зала подняли руки.

За это время RUSSCO запустило в рамках программы молекулярно-генетического тестирования определение экспрессии PD-L1 на всей территории РФ, и мы будем пользоваться этой программой для выявления более четких показаний для назначения препаратов. Еще один очень важный шаг: иммуноонкологические препараты включены в список жизненно важных препаратов РФ, что сделало их доступными на всей территории нашей страны. Сегодня программа фонда ОМС позволяет использовать эти лекарства в практике.

Что мы узнали

Я попытаюсь сформулировать то, что мы поняли за 100 лет изучения противоопухолевого иммунитета у наших пациентов. Онкологи теперь четко понимают, что в организме каждого больного происходит борьба со злокачественной опухолью, чаще всего невидимая. Это борьба иммунной системы и опухоли, и она, судя по всему, может быть достаточно успешна на первых этапах развития опухолевого процесса. Но когда пациент оказывается в клинике, это уже свидетельство того, что иммунитет потерпел крах, опухоль ускользает от действия противоопухолевого иммунитета. И только в этом случае она прогрессирует, метастазирует и, увы, приводит к гибели пациента. Нобелевская премия прошлого года была присуждена за открытие, которое свидетельствует, что в большинстве случаев опухоль использует существующие в каждом из нас нормальные механизмы контроля иммунной системы. Иммунная система строго регулируемая, и излишняя ее активация при отсутствии весомых причин – внешнего или внутреннего врага – губительна, поскольку чревата развитием аутоиммунных заболеваний. Поэтому у каждого человека существует система подавления излишней активности иммунной системы.

Профессор Дэниел Чен, один из основоположников онкоиммунотерапии, сформулировал, как происходит развитие противоопухолевого иммунитета у человека. Без сомнения, все начинается с опухоли. При ее появлении и росте опухолевые клетки гибнут в результате апоптоза, в кровоток попадают их остатки в виде белков, участков мембран, опухолевой ДНК. Состав опухолевых клеток в какой-то степени отличается от нормального вследствие большого числа мутаций в опухолевой ДНК и производства белков с несколько иным составом. Иммунная система в лице дендритных клеток должна распознавать эту разницу, считывая опухолевые белки как чужеродные антигены. Дендритная клетка помещает их в рецептор совместимости первого типа и переходит в лимфатический узел, где встречается с Т-лимфоцитом и передает ему информацию о наличии чужеродного антигена. Происходит активация так называемого прайминга, производится целый рой Т-лимфоцитов, направленных против опухолевого антигена. Т-лимфоциты выходят в кровоток, находят опухоль, приходят в нее и реализуют свой противоопухолевый эффект. Опухолевые клетки погибают, вновь выбрасывается антиген, и дендритная клетка может распознавать большее число опухолевых антигенов.

Когда этот круг начинает крутиться, у него есть два важных свойства:

- если противоопухолевый иммунитет начинает работать, то с каждым кругом он раскручивается и становится более мощным, поэтому так важно запустить его;
- если не работает хотя бы одна ступень в этом цикле, то противоопухолевый иммунитет теряет способность уничтожать опухолевые клетки.

Сегодня для мишеней выбраны два очень важных момента в иммунном цикле: момент активации Т-клеток, которая осуществляется дендритами, и конечный момент, когда Т-лимфоциты приходят в опухоль, распознают опухолевые клетки и должны реализовать свой потенциал, уничтожив ее. Если мы говорим о процессе передачи информации, то в этом случае нашим решением служит рецептор CTLH-4, который имеется в ранней Т-клетке. Этот рецептор в случае его активации подает негативный сигнал, в результате чего передача информации о наличии врага прекращается. Это важный момент: если иммунная система уничтожает возбудитель и вирус, а чужеродный белок блокирует, то в принципе иммунная система должна быть выключена. Один из механизмов выключения – механизм передачи информации. Было предположение, что, если мы попытаемся заблокировать негативный сигнал у больных с опухолевым процессом, может быть, процесс распознавания и передачи информации будет более эффективным и таким образом послужит более действенным запуском иммунной системы у наших пациентов. В качестве препаратов разработаны моноклональные антитела – ипилимумаб, который показал, что в принципе у части больных только ипилимумаб может запускать иммунитет и приводить к излечению пациентов.

Второй момент: точкой приложения новых препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа является момент реализации противоопухолевого эффекта уже в опухоли непосредственно, когда цитотоксические Т-лимфоциты входят в опухоль. Казалось бы, раз они пришли в опухоль, можно предполагать, что в принципе они уже получили нужную информацию и распознали врага. Но они вдруг теряют свою способность реализовать противоопухолевый эффект. Одним из механизмов этой потери была определена активация рецептора PD1, рецептора естественной смерти цитотоксических Т-лимфоцитов, вследствие чего теряется способность реализовывать противоопухолевый эффект. В норме это важнейший механизм выключения активности Т-лимфоцитов после того, как они уничтожили врага, и предотвращения развития аутоиммунных реакций. В опухоли опухолевые клетки способны продуцировать белок PD-L1, который активирует рецептор PD1 и тем самым препятствует реализации противоопухолевого иммунитета. Были

Что мы узнали об иммунотерапии?

- Успешное лечение метастатических опухолей, резистентных к лекарственной терапии
- Лечение генетических нарушений независимо от локализации первичной опухоли
- Перспективность использования на ранних стадиях (неоадъювантная и адъювантная терапия)
- Комбинация с другими методами лечения:
  - ✓ лучевая терапия
  - ✓ химиотерапия
  - ✓ таргетная терапия
- Иммуноопосредованная токсичность

разработаны моноклональные антитела, которые блокируют рецептор PD1 (ниволумаб, пембролизумаб) и его лиганд PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб).

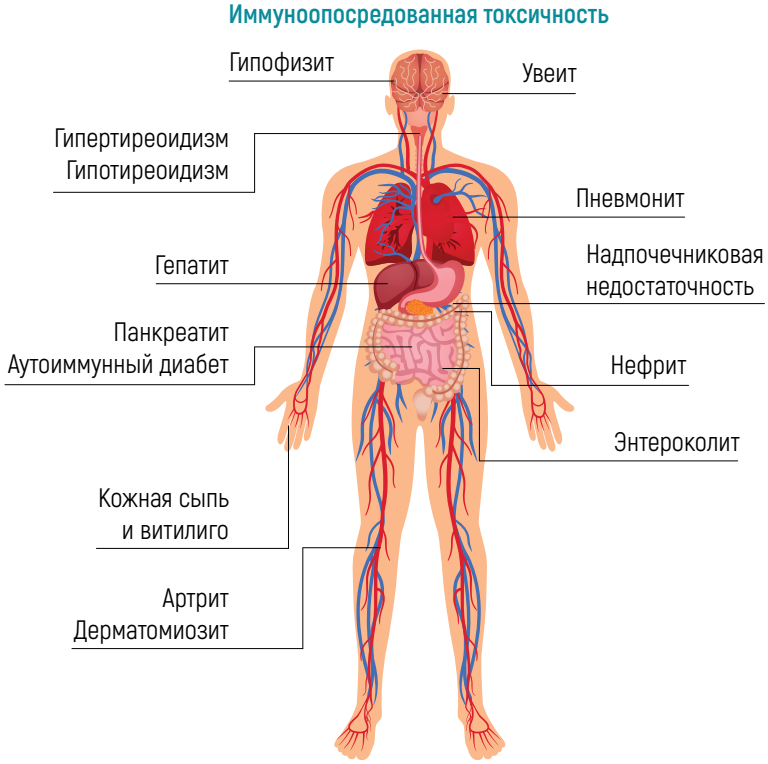
Что мы узнали, имея достаточно скромный пока опыт введения в клинику этих препаратов (они появились только с 2015–16 гг. в отличие от ипилимумаба, который изучался уже в течение десяти лет)? Мы увидели успешное лечение метастатических опухолей, ранее резистентных к системной терапии. В качестве примера можно взять меланому и немелкоклеточный рак легкого. По результатам исследований CheckMate-067, у больных с диссеминированной меланомой при использовании ниволумаба в качестве первой линии системной терапии трехлетняя выживаемость составила 52%, а комбинация этих двух препаратов дает эффективную трехлетнюю выживаемость 67%. Надо вспомнить, что химиотерапия, которую мы проводили у этих больных, ранее оказывала минимальное влияние на увеличение продолжительности жизни: пятилетняя продолжительность жизни была менее 5%. Сегодня известны пятилетние результаты лечения больных, которые получали иммунотерапию в рамках I фазы. На них отрабатывались режим и дозы препаратов. Для ниволумаба и пембролизумаба пятилетняя выживаемость была на удивление одинакова – 34%, т.е. каждый третий больной с метастатическим процессом, ранее получавший какую-то терапию, живет долго и, дожив до пяти лет, в принципе имеет очень высокий шанс дожить до десяти, а может быть, и более лет. Среди больных, которые прежде не получали лечения, 41% продемонстировал пятилетнюю выживаемость, т.е. 2/5 больных с метастатической меланомой живут пять лет и более без прогрессирования болезни. Фантастические результаты.

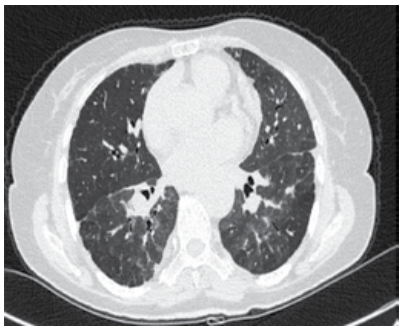
Опухоль, которая на протяжении 20 лет никаких особых успехов в лечении не демонстрировала, – это, конечно, рак легкого. В исследование KEYNOTE-024 были включены метастатические больные с немелкоклеточным раком легкого с высокой экспрессией PD-L1 в опухоли. Пембролизумаб продемонстрировал медиану продолжительности жизни 30 месяцев. До этого больные жили всего 8–10 месяцев. Результаты говорят о том, что каждый третий больной немелкоклеточным раком легкого теперь может жить три года без признаков прогрессирования болезни и имеет шансы прожить затем до десяти лет.

Удивительно, но данный метод лечения позволил нам отказаться от органной принадлежности. Мы стали назначать терапию в зависимости от генетических нарушений, потому что для очень многих опухолей характерна микросателлитная нестабильность, вследствие чего в ДНК опухолевой клетки имеется огромное число мутаций. Это позволяет иммунной системе легко распознать опухоль и запустить противоопухолевый иммунитет. Чаще всего микросателлитная нестабильность диагностируется при аденокарциноме матки (30%), гораздо реже при колоректальном раке (6%) и значительно реже во всех других случаях. Но лечение пациентов (12 видов опухолей – остеосаркома, рак простаты, рак тонкой кишки и т.д.) просто фантастическое: двухлетняя выживаемость у 70–75% пациентов. Другой важный момент. Получив первые положительные результаты у метастатических больных, онкологи стали назначать лекарства на более ранних фазах, включать их в адъювантную и неоадъювантную предоперационную терапию. Сегодня есть результаты лечения больных меланомой 3-й стадии с высоким риском прогрессирования. Ниволумаб и пембролизумаб демонстрируют четкое улучшение результатов лечения и прогноза у больных, поэтому они включены во все рекомендации в качестве важнейшей опции для этой группы пациентов.

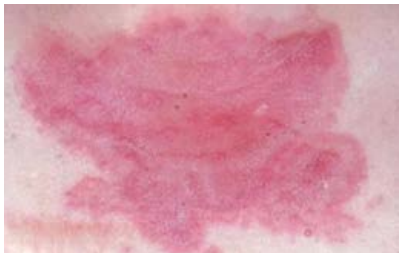
Но все не стоит на месте. Появились данные исследования ниволумаба у больных на ранних стадиях операбельного рака легкого. Ниволумаб назначали в два введения с интервалом две недели у больных, которым планировалась операция. У двух больных после введения препарата опухолевых клеток не обнаружено. Еще у шести пациентов 90% опухолевых клеток было убито двумя введениями, в других случаях погибло гораздо меньше. Но очень важный момент: даже если остается опухоль, она меняет свой состав и свойства после двух введений, потому что пришли активированные цитотоксические Т-лимфоциты. И мы можем надеяться, что они уже начали работать и осуществлять противоопухолевый иммунитет, возможно, оказывая системный характер, минимизируя возможность дальнейшего системного прогрессирования, метастазирования этой опухоли.

Новые иммуноонкологические препараты успешно сочетаются с привычными методами лечения: лучевой, таргетной и химиотерапией. В качестве примера приводим данные, что у больных немелкоклеточным раком легкого, у которых имеется невысокая экспрессия PD-L1 (менее 50%), назначение комбинации «химиотерапия + пембролизумаб» приводит к существенному улучшению результатов лечения по сравнению с одной только химиотерапией. Исследование PACIFIC демонстрирует возможность сочетания лучевой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого 3-й стадии. Назначение препарата дурвалумаб – ингибитора





Пневмонит



Аутоиммунный дерматит

Рис. 1. Наиболее частые побочные эффекты иммуноонкологических препаратов

PD-L1 демонстрирует существенное улучшение результатов химиолучевой терапии. А сочетание пембролизумаба и таргетного препарата акситиниба улучшает результаты лечения по сравнению с сунитинибом в качестве первой линии системной терапии рака почки.

Осторожно: токсичность!

Важно помнить, что данный метод лечения обладает серьезной токсичностью, с которой онкологи прежде никогда не сталкивались и которую плохо распознают. Это аутоиммунные реакции, потому что используются ингибиторы, которые растормаживают иммунитет. Ипилимумаб растормаживает иммунитет очень рано, и все Т-лимфоциты направлены на все антигены, поэтому мы и видим столько побочных эффектов. А препараты ниволумаб, пембролизумаб, к счастью, растормаживают только те лимфоциты, которые направлены на определенный антиген. Таким образом, появляется меньше побочных аутоиммунных реакций, чем при использовании ипилимумаба. Но тем не менее эти реакции могут возникнуть в любой точке нашего организма. На рисунке 1 представлены наиболее частые побочные эффекты. Без сомнения, очень сильно страдают эндокринная система, гипофиз, щитовидная железа, надпочечники. Побочные эффекты наблюдаются и со стороны других органов – печени, почек, кожи, легких. Поэтому врач должен быть нацелен на распознавание осложнений и понимать, что они связаны с препаратом. Онколог должен назначить на короткое время глюкокортикоиды, которые не влияют на эффективность иммуноонкологических препаратов, но прекрасно купируют осложнения и не дают им развиться. Проблема возникает, если симптомы токсичности распознаются на поздних этапах и приводят к опасным осложнениям.

Препараты ипилимумаб, пембролизумаб и ниволумаб сегодня рекомендованы для огромного числа опухолевых заболеваний. Здесь перечислены, возможно, не все, потому что регистрация показаний происходит практически на постоянной основе (рис. 2). Каждый месяц мы узнаем о добавлении нового показания для использования препаратов. Создается ощущение, что иммуноонкологические препараты не привязаны к какому-то органу и ткани, а по сути носят универсальный характер, поскольку, манипулируя активностью иммунной системы, мы можем добиться активации противоопухолевого иммунитета. Но проблема заключается в том, что сегодня мы умеем делать это лишь у небольшой доли больных – при меланоме, немелкоклеточном раке легкого. При многих других часто встречаемых опухолях эффект гораздо ниже. И наша задача – увеличить количество больных, для которых новый метод лечения будет эффективным. Но не менее важно уже сегодня определять ту популяцию больных, которые выиграют от лечения иммуноонкологическими препаратами. Для этого мы определяем наличие PD-L1 в опухоли с помощью иммуногистохимического исследования. Если в опухоли содержится этот лиганд при наличии Т-лимфоцитов, мы можем предположить, что именно он является возможным механизмом блокировки иммунного ответа. И тогда назначение моноклональных антител, которые препятствуют выключению противоопухолевой активности Т-лимфоцитов с помощью PD-L1/PD1, имеет высокий шанс быть успешным. Но, к сожалению, такая воспаленная опухоль с экспрессией PD-L1 встречается лишь у 25–30% больных. У большинства

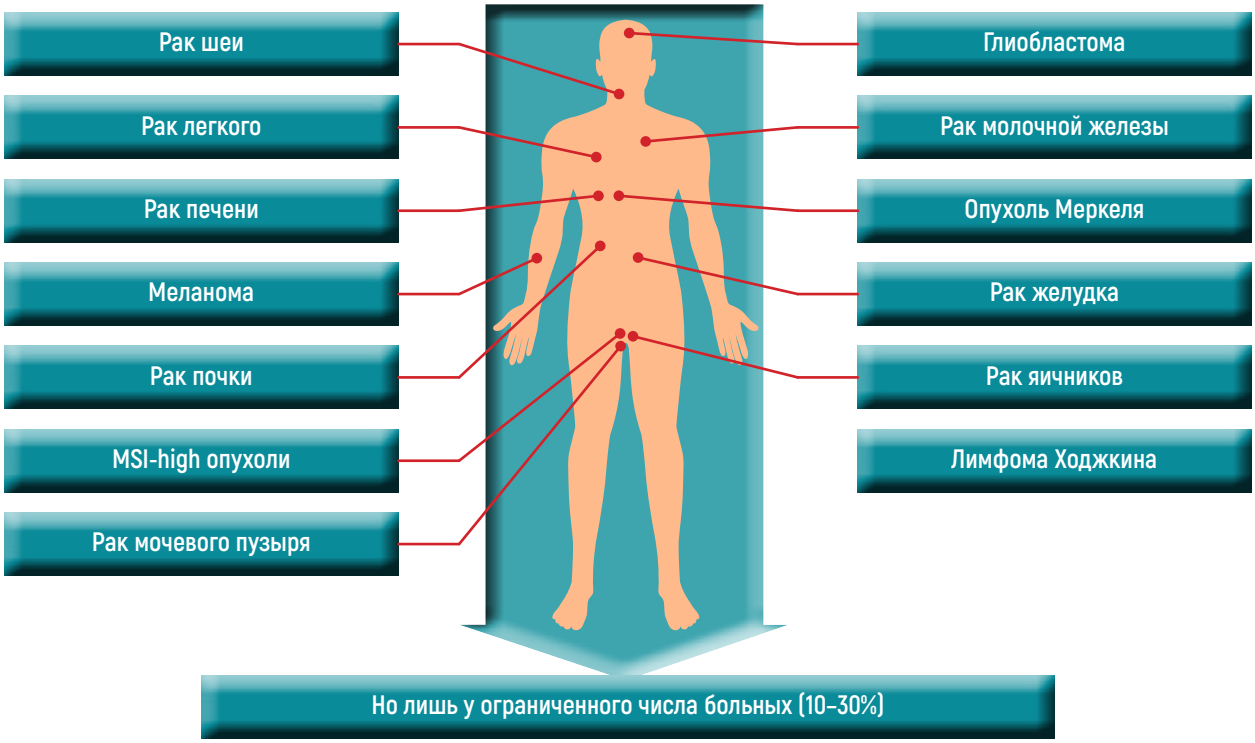


Рис. 2. Спектр противоопухолевой активности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

пациентов мы видим другую картину: одиночные иммунные клетки в опухоли, которые не вызывают никакого противоопухолевого эффекта. Или же мы видим их концентрацию в виде вала на границе опухоли, словно она не пускает эти клетки внутрь для реализации противоопухолевого эффекта. И наконец, так называемая иммунологическая пустыня – случаи, когда вообще отсутствуют признаки иммунного ответа. Нам предстоит научиться, как у группы больных с отсутствием противоопухолевого иммунитета стимулировать его развитие.

Что нам предстоит узнать

Как сделать терапию эффективнее? Очень важно понять механизмы чувствительности и резистентности опухоли к иммунотерапии. Зная их, мы сможем добиться лучшей селекции пациентов. Мы будем знать, каким больным назначать иммунотерапию и как.

Другое свойство, которое мы только сейчас начали понимать, – это иммуногенность опухоли. О ней можно судить по мутационной нагрузке, т.е. по числу тех мутаций, которые имеются в опухоли. Чем больше мутаций, чем больше различий между нормальной и опухолевой клетками, тем легче иммунной системе распознать их и реализовать свой эффект. Но вместе с тем мы поняли, что не все антигены в равной степени способны индуцировать противоопухолевый иммунитет. Сегодня развивается уникальное направление, когда в результате секвенирования следующего поколения мы определяем все мутации опухолевой клетки. Затем на основании этой мутации конструируются белки, которые мутированные гены производят, и, наконец, происходит моделирование, как эти мутированные белки могут быть распознаны этим рецептором первого типа. Таким образом, идет отбор наиболее вредоносных антигенов, которые способны индуцировать противоопухолевый ответ. Важный момент – просто оценить, насколько опухоль антигенная и насколько иммунная система может реагировать на нее. Эта реакция может быть одним из критериев отбора в будущем. Отбирая самые антигенные антигены, мы будем конструировать уже более эффективные вакцины или можем конструировать клетки Т-лимфоцитов.

Во многом активность иммунной системы, Т-лимфоцитов, способность опухоли защищать себя зависят от тех сигнальных путей, которые отвечают за реализацию противоопухолевого иммунитета. И знание их также очень важно, они в основном ответственны за механизмы резистентности. Нам нужны новые мишени. В этом качестве в первую очередь мы должны рассматривать строму, потому что сегодня она определяет агрессивность опухоли и возможность ее уйти от иммунного ответа. В противоопухолевом иммунном ответе задействовано огромное число клеток иммунной системы, одни работают как супрессоры, другие – как активаторы, способствуя реализации противоопухолевого иммунитета. Их соотношение, взаимодействие друг с другом пока остается тайной для нас.

Нельзя не учитывать системные факторы. Оказывается, особая роль принадлежит микробиоте, бактериальному содержимому нашего кишечника. Нарушение микробиоты, например при использовании антибиотиков, приводит к существенному снижению эффективности иммунотерапии.

Все это позволит нам сделать противоопухолевую иммунотерапию грозным и эффективным оружием для достижения полного излечения у большего числа онкологических пациентов. НОП [2030]

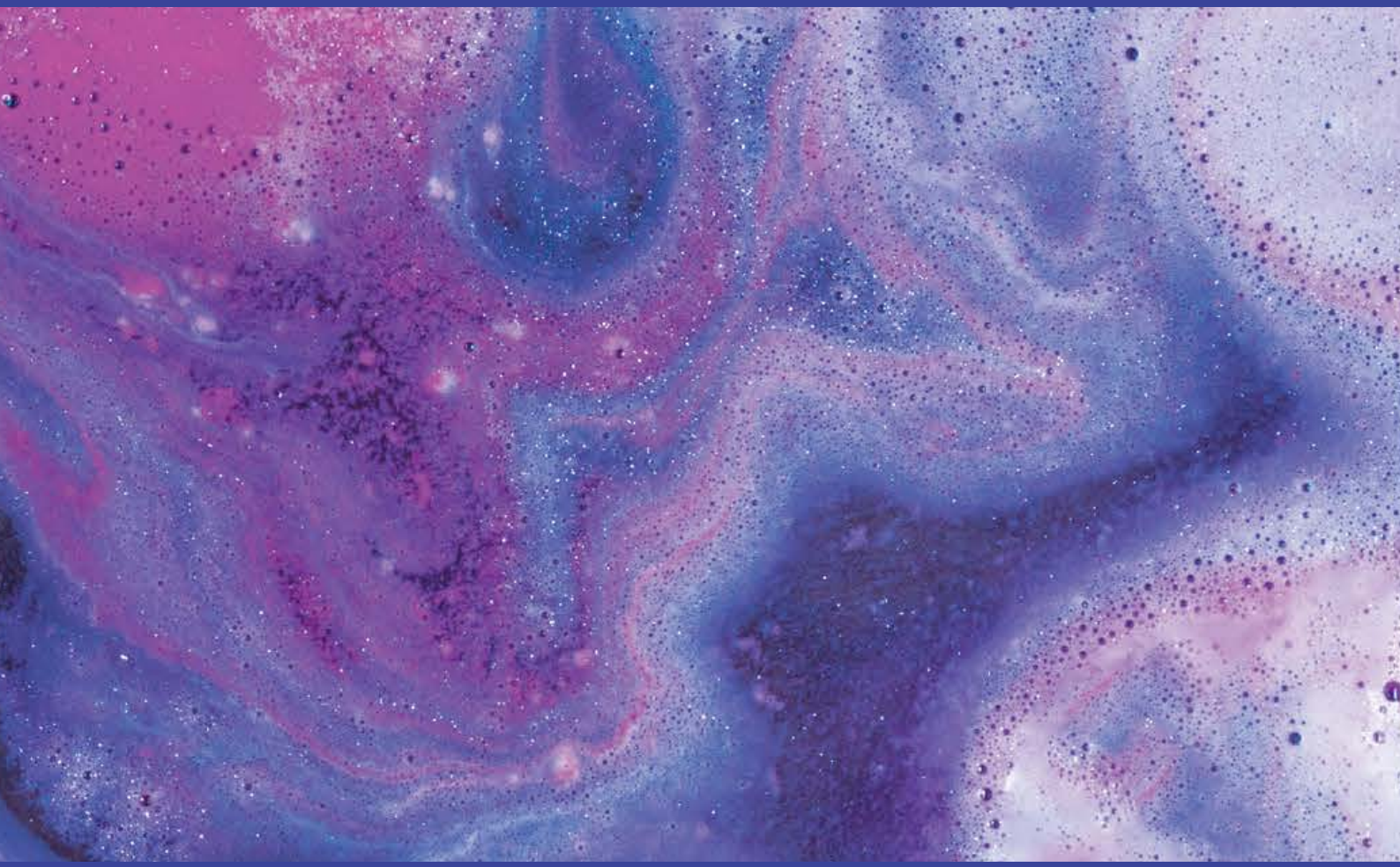
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

7 февраля 2020

Москва
Кортъярд Марриотт

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

МЕЛАНОМА



реклама

www.rosoncoweb.ru

ОПЫТ РЕГИОНОВ

Работа межрайонных консультативных онкологических кабинетов в Воронежской области

Иван Петрович МОШУРОВ,
д.м.н., главный врач Воронежского областного клинического онкологического диспансера, главный внештатный специалист онколог Департамента здравоохранения Воронежской области

Девять кабинетов на 32 района

Еще в 2013 г. перед Воронежским онкологическим диспансером встал вопрос о необходимости оптимизировать работу в области по диагностике рака. Наша область, хотя и составляет треть всего Черноземья, в масштабе России очень маленькая, около 52 тыс. км^2, но в то же время достаточно протяженная: с севера на юг – 277,5 км, с запада на восток – 352 км. Наибольшая удаленность районной больницы от областного центра – 280 км. И при населении в 2 млн 327 тыс. человек у нас 69 тыс. онкобольных, то есть каждый 34-й житель нашего региона болен раком. Ежегодно регистрируется около 10 тыс. новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО).

Мы поставили задачу организовать максимальное количество межрайонных онкологических кабинетов на территории Воронежской области. И основополагающим фактором для их формирования стал большой поток пациентов из районов в областной онкологический диспансер. Причем более чем в 30% случаев их обращение было необоснованно, а значит, вызывало ненужные финансовые затраты пациентов на поездки в центр, перегруженность консультативного приема в поликлинике диспансера. И это при том, что в области ощущается острая нехватка онкологов.

Сама жизнь подсказывала нам, что нужно формировать межрайонные консультативные онкологические кабинеты. Длительные сроки первичной диагностики, приводящие к регистрации 40% онкологических больных на 3–4-й стадиях опухолевого процесса, препятствовали проведению результативного специализированного лечения. Наблюдение в диспансерах и лечение пациентов с предраковой фоновой патологией в районных больницах осуществлялись не в полном объеме. Онкологические больные 4-й клинической группы получали только симптоматическую терапию без специализированной паллиативной помощи. Пациенты 3-й клинической группы в 60% случаев своевременно не обследовались из-за неявки по вызовам в онкологический диспансер. Поддерживающая терапия (дезоксидантная, гепатотропная, неспецифическая иммунотерапия, витаминотерапия и др.) доходила лишь до малой доли больных.

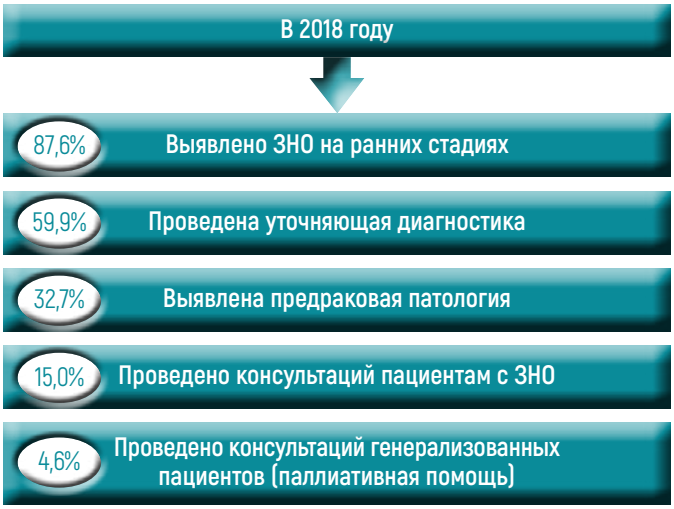
Создание межрайонных консультативных онкологических кабинетов позволило оптимизировать диспансеризацию больных с предраковой и фоновой патологией, сократить сроки первичной диагностики, провести мониторинг и курацию онкологических больных 3-й и 4-й клинических групп, отработать маршрутизацию пациентов с неопухолевыми патологиями.

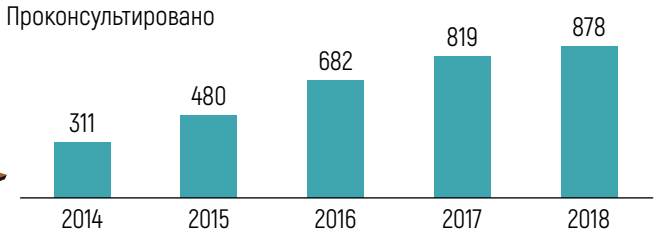
Таким образом, уже в 2014 г. мы создали четкую систему оказания медицинской помощи на территории Воронежской области: первый уровень – 58 первичных онкологических кабинетов, 85 смотровых кабинетов, второй уровень – созданные девять межрайонных онкологических кабинетов, третий уровень – специализированная помощь, которая проводится на базе областного онкологического диспансера областной больницы № 1 (онкоурология, нейрохирургия, торакальная хирургия, гематология), областной детской больницы (детская онкогематология), областной офтальмологической больницы. И, естественно, дальше пациент обращается в федеральные специализированные медицинские центры.

Какой должна быть база кабинета

Каковы были основные критерии выбора районной больницы для организации на ее базе районного консультативного онкологического кабинета?

- Прежде всего укомплектованность медицинской организации врачебными кадрами, главным образом онкологами. Надо сказать, что это проблема не только Воронежской области, но и узкое место во всех регионах при создании подобных центров. Молодой химиотерапевт даже за миллион рублей, который ему предлагают в качестве подъемных средств, не поедет в глубинку. Необходима хорошая инфраструктура в районе, тогда врач будет там работать.
- Состояние материально-технической базы лечебного учреждения.





Результаты работы межрайонных консультативных онкологических кабинетов

- Степень оснащения медицинской организации современным диагностическим оборудованием.
- Наличие других профильных межрайонных центров на базе больницы. Мы прекрасно помним, как реализовывалась сердечно-сосудистая программа и каким образом создавались сосудистые центры. Поэтому по их образу и подобию мы организовывали онкологические центры.
- Транспортная доступность медицинской организации для населения прикрепленных районов. Если до медицинской организации легко и быстро можно добраться, то этот кабинет будет работать как центр амбулаторной онкологии. Если транспортной доступности нет, то, что бы мы ни делали, люди туда не поедут.

Итого сейчас в Воронежской области девять межрайонных кабинетов. Мы постарались равномерно распределить их на территории всей нашей области, а у нас 32 района.

Каковы обязанности онколога

Каковы основные функции врача-онколога в межрайонном консультативном онкологическом кабинете?

- Консультации больных с предполагаемой онкологической патологией из прикрепленных районов с использованием медицинского оборудования своего учреждения, которого нет в так называемых малых районных больницах. Оно есть только на базе крупных учреждений.
- Соблюдение сроков первичной уточняющей диагностики (не более трех дней).
- Определение дальнейшей маршрутизации пациентов (направление в онкологический диспансер, в отделение паллиативной медицинской помощи, в районные больницы с соответствующими рекомендациями).
- Проведение лекарственной терапии онкологического больного по рекомендациям областного онкологического диспансера.
- Комиссионное решение о немедленном направлении в онкологический диспансер или возможности по различным причинам уточнить диагноз.
- Выдача обоснованных рекомендаций по дальнейшему ведению больных в районных больницах с четким указанием интервалов динамического наблюдения, параметров обследования, структуры лечебных пособий.
- Проведение анализа ошибок консультативного приема путем получения дефектурных карт из районных больниц.
- Формирование ежеквартальных отчетов о деятельности кабинета.

Как определяется маршрутизация пациентов

Приказом Департамента здравоохранения мы определили четкую маршрутизацию больных из первичного кабинета в межрайонный кабинет и дальше или обратно в районную больницу, или же в областной онкологический диспансер, или областную клиническую больницу. Направляются в межрайонные консультативные онкологические кабинеты из первичного онкологического кабинета следующие пациенты:

- с легочной патологией в возрасте 60 лет с рецидивирующей прикорневой пневмонией, профессиональной вредностью (подземные работы, производство покрасочной промышленности, рабочие кирпичных заводов и др.), неинформативной ци-

тологической характеристикой отделяемого из бронхов, курильщики со стажем более 30 лет;
- с язвенной болезнью желудка (после проведения неэффективного лечения) для взятия биопсии с целью исключить рубцевание поверхностных форм рака желудка;
- после удаления полипов толстой кишки и желудка для проведения колоноскопии и фиброгастродуоденоскопии с целью исключения возникновения новых полипов;
- с предраковой патологией слизистой полости рта для выработки тактики диспансерного наблюдения и лечения;
- с генерализованным опухолевым процессом для выработки тактики лечения (4-я клиническая группа, удовлетворительное общее состояние);
- при затруднении в дифференцированной диагностике опухолевого и неопухолевого процесса;
- с отягощенной наследственностью по ЗНО;
- при увеличении размеров пигментного образования, его поверхностном изъязвлении, появлении зуда, жжения, покраснения, трещин, увеличении лимфатических узлов.

Направляются из районных больниц непосредственно в онкологический диспансер без посещения межрайонного кабинета следующие пациенты:
- с точно установленным диагнозом ЗНО;
- получающие химио- и гормонотерапию;
- по назначенным контрольным явкам в онкологический диспансер;
- с узловыми образованиями молочной железы;
- при выявлении на маммограммах сгруппированных микрокальцинатов;
- с доброкачественной патологией молочных желез у больных с отягощенной раковой наследственностью;
- при наличии информации о ЗНО по результатам даже одного из нескольких обследований;
- при подозрении на рак легкого по данным рентгенологического исследования;
- при подозрении на ЗНО желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, почки, предстательной железы в случаях расхождения клинических и морфологических данных;
- с тяжелой дисплазией шейки матки;
- после ургентных оперативных вмешательств.

Как решаем проблемы с кадрами

Должна ли быть в межрайонных кабинетах, особенно в удаленных от областного центра, химиотерапия? Практика показывает, что в таких учреждениях обязательно должен быть дневной стационар химиотерапии. Значит, нужно готовить специалистов – онкологов-химиотерапевтов и направлять их в районы для того, чтобы адекватно и правильно проводить коррекцию химиотерапии. В Воронеже есть крупный медицинский вуз, кафедра онкологии, на базе которой мы ведем переподготовку специалистов, готовим ординаторов, понимая, что нас ждет в будущем. Сейчас организованы дополнительные курсы по химиотерапии, для того чтобы в ближайшем времени центры и те же районные кабинеты обеспечить кадрами.

На кафедре онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в клинической ординатуре, на курсах профессиональной переподготовки и повышения квалификации побывали 147 наших онкологов и 100 врачей неонкологического профиля по вопросам онконастороженности. В 2017–2019 гг. семь врачей получили стажировку за рубежом, 11 – в федеральных центрах Москвы и Санкт-Петербурга. 15 врачей прошли клиническую ординатуру по онкологии на кафедре онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Я уже задавал ответственным лицам вопрос, разрешает ли Минздрав РФ на базе онкодиспансера открывать центр амбулаторной онкологии. Прежде у нас их было девять, а теперь мы планируем создать шесть в области и один в городе (на базе крупной городской поликлиники или же онкодиспансера). Рядом с Воронежем нет смысла открывать. Потому что практика показала, что два из них, те, которые находились недалеко от областного центра, работали не в полную силу. Люди туда не ездили. Пациенты предпочитали приехать сразу к специалистам 3-го уровня (это же от них неподалеку!) и там получить нормальное дообследование и лечение. Получается, нет смысла рядом с диспансером создавать центр амбулаторной онкологии.

О плюсах и минусах нашего опыта

По сути дела, положительные результаты я уже назвал. Уменьшилось число направляемых в онкологический диспансер непрофильных пациентов на 11%, снизилось количество выполненных в диспансере рутинных диагностических исследований (в диспансер пациенты должны приходить уже полностью обследованными), стали короче сроки первичной диагностики в районной больнице (с 12 до 7 дней), снизилось число отказов пациентов от специализированного лечения (на 1/3). Увы, сегодня менталитет населения не изменился: человек не будет преодолевать 250–300 км до районного центра, если нужно с какой-то болячкой обследоваться, в очередях стоять. Дотерпит до той стадии, когда придется везти его специализированным транспортом. Но есть и минусы. Сложности с укомплектованием кабинетов врачебными кадрами – это основная проблема центров амбулаторной онкологии. Если мы не создадим нормальные условия для работы нашим специалистам, работать центры амбулаторной онкологии не будут. Несовершенство муниципальной транспортной инфраструктуры – тоже очень важный вопрос. Если человеку удобно добираться до межрайонного центра – тот будет работать, если транспорта нет – кабинет обречен на закрытие. Нельзя уповать на то, что у всех пациентов есть личный транспорт. Давайте смотреть на реальную ситуацию – далеко не у всех больных есть возможность самостоятельно добраться до межрайонного центра. Существует и такая проблема – нежелание пациентов посещать межрайонные кабинеты в местах, прилегающих к областному центру. Они рассуждают так: «Зачем мне ехать в сторону от областного центра, если есть возможность сразу ехать в Воронежский онкодиспансер и там обследоваться?» НОП [2030]

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

21–22 февраля 2020

Краснодар
Four Points by Sheraton

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

НЕМЕЛКО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

реклама

www.rosoncoweb.ru

Паллиативная помощь в онкологии: проблемы и решения

Развитие в РФ паллиативной помощи онкологическим больным – это долгая, непростая, тернистая история, которая началась еще в 1990-х, когда в стране были открыты первые хосписы, сестринские отделения, отделения паллиативной помощи в онкодиспансерах. В 2012–2017 гг. продолжилось создание паллиативных отделений для неизлечимых больных. В 2019 г. изменилось законодательство, что позволило специалистам сделать серьезный акцент на помощи в амбулаторных условиях и на патронажном взаимодействии, оказывать помощь родственникам, ухаживающим за больными и переживающим стресс в период утраты родных. Но еще многое нужно менять в России, чтобы реальная паллиативная помощь была доступна тяжелым пациентам. Об этом говорили выступающие на Втором международном форуме онкологов и радиологов в Москве.

Необходимость ранней интеграции паллиативной помощи в специализированное лечение

Диана Владимировна НЕВЗОРОВА,
к.м.н., главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, заместитель директора ГБУЗ «Центр паллиативной помощи» Департамента здравоохранения Москвы, председатель правления Ассоциации профессиональных участников паллиативной и хосписной помощи, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Важно понимать, что паллиативная помощь нужна не только больному, но и окружающим его людям – родственникам и медицинским работникам. Очень тонкий момент в онкологии – это адекватное балансирование между попытками продлить жизнь и теми методами, которые не направлены на излечение от заболевания, а помогают больному в тяжелых проявлениях недуга и улучшают качество жизни пациента и его семьи. Диагностика заболевания, его прогнозирование, управление симптомами, конечно, важны. Но другая не менее существенная часть паллиативной помощи – психологическая поддержка (снятие тревожности, депрессии), социальная (взаимодействие с семьей), духовная (некоторым пациентам контакт с батюшкой позволяет не утратить смысл, ценность и значение жизни). Необходимо не забывать про практические аспекты: уход за больным и обеспечение его необходимым оборудованием (в том числе на дому), работу с добровольцами, благотворителями, а также управление симптомами боли, которые наблюдаются в конце жизни и которые, возможно, нужно

T Периодичность (Time)

Осмотр не менее одного дополнительного часа в месяц, посещение пациента, консультация/осмотр по телефону/дистанционно (с использованием возможностей телемедицины) – все это может улучшить качество помощи больному.

A Оценка (Assessment)

Оцениваются симптомы (по унифицированным шкалам), психосоциальное состояние пациента, планирование дальнейшего лечения с учетом пожеланий больного, его духовности, отношений с верой, ценностей жизни.

TEAM

E Информирование (Education)

2/3 больных считают, что паллиативная помощь их вылечит. Как информировать больных? Исследования говорят о том, что знание прогноза никаким образом не уменьшает продолжительность жизни. То есть если пациент знает об отрицательном прогнозе, его надежда существенно не изменяется. ASCO рекомендует полное информирование больного о прогнозе заболевания. Во Владивостоке ASCO силами российско-французской команды проводило недельный цикл по паллиативной помощи. Более 50% всего времени мероприятия было уделено коммуникации с пациентом и обсуждению прогноза, что говорит об этом как об одном из самых важных аспектов паллиативной помощи.

M Ведение пациента (Management)

Когда болезнь прогрессирует и меняется состояние пациента по шкале ECOG, следует еще раз поднять вопрос дальнейшего течения болезни. Если пациент получает паллиативную помощь в стационаре, вероятность повторной госпитализации через 30 дней снижается с 15 до 10%. Если сотрудники паллиативной помощи проводят беседу на тему «цели жизни», вероятность повторной госпитализации снижается до 5%.

Концепция TEAM
оказания паллиативной помощи

снимать психотропными, наркотическими препаратами. Очень серьезный момент – работа с семьями пациентов в момент утраты, горя, тяжелой психологической реакции. Когда и каким онкологическим больным оказывается паллиативная помощь? Некоторые считают, что она необходима пациентам с прогнозом жизни на два месяца, другие думают, что она нужна людям с выраженным болевым синдромом, третьи убеждены, что ее черед наступает в случае прекращения специализированного лечения… На самом деле паллиативная помощь может оказываться параллельно со специализированным лечением. Говоря о стратегии развития паллиативной помощи онкологическим больным, мы обязаны ставить вопрос о ранней интеграции паллиативной помощи в специализированное лечение.

Ряд исследований показал, что у пациентов, страдающих раком легких с характерной одышкой, раннее присоединение паллиативной помощи позволило увеличить продолжительность жизни до трех месяцев. То есть, если продолжать рассматривать паллиативную помощь только как поддержку в хосписах за две недели до смерти и не интегрировать ее в онкологическую специализированную помощь, то, к сожалению, нельзя добиться хороших результатов. Сравнение веб-мониторинга симптомов с рутинным наблюдением за пациентами после лечения рака легких в двухлетнем выживании позволяет сделать выводы, что эти данные практически сопоставимы с результатами иммунотерапии, таргетной терапии. То есть, применяя паллиативный подход, можно увеличить эффективность лечения больных.

Паллиативная помощь дополняет и улучшает основное лечение. Она наиболее эффективно используется в мультидисциплинарной команде медицинских работников – врачей, медсестер, фармацевтов, физиотерапевтов, которые обладают знаниями и навыками в паллиативной медицине. Паллиативная помощь становится еще действеннее, когда к ней присоединяются социальные работники, священники и волонтеры. Поэтому, если взять на ставку или полставки одного врача или одну медсестру, которая посменно выполняет какую-то функцию, или одного психолога на всю команду огромного онкологического диспансера и этим ограничиться, то работа не даст хороших результатов.

Сегодня как минимум 300 тысяч онкобольных нуждаются в паллиативной помощи. Но часть из них может вообще не попасть в сферу заботы специализированной службы, другая пройдет через первичную специализированную онкологическую службу, третья попадет на консультацию к специалисту по паллиативной помощи и снова вернется в первичное звено… Лишь 20% онкопациентов

> Сегодня как минимум 300 тысяч онкобольных нуждаются в паллиативной помощи, но воспользуются ею лишь 20%. Что же будут делать остальные 80%?

Снимки предоставлены Ассоциацией профессиональных участников хосписной помощи

воспользуются паллиативной помощью. Что же будут делать остальные 80%? И насколько онкологическая служба готова поддерживать еще и паллиативную помощь?

Согласно позиции ASCO (Американское общество клинической онкологии), паллиативная помощь призвана уменьшать симптоматику, улучшать качество жизни, давать больше удовлетворения от лечения, уменьшать зависимость пациента от ухаживающего за ним человека, уменьшать агрессивное лечение в конце жизни и, что немаловажно для многих организаций здравоохранения, снижать стоимость услуг. Каждому пациенту, рак у которого прогрессирует и является метастатическим, должен быть стандартно предложен междисциплинарный подход, одновременно начаты специализированная и паллиативная помощь в течение двух месяцев с момента установления диагноза. Это значит, что паллиативное отделение и паллиативные команды должны быть сформированы и доступны в каждом онкологическом диспансере.

Первичная паллиативная помощь, которая сейчас закреплена в законодательстве, не отражена в медицинской документации онкологов. Фактически эти врачи оказывают первичную паллиативную помощь. Но для планирования лечения с учетом тяжести симптомов и желаний больного, его психосоциального состояния, к сожалению, у онкологов нет времени, компетенции и понимания последствий. Поэтому прямой путь – это интеграция их работы с паллиативной службой. Не получая того лечения, на которое имеет право, пациент оказывается несчастным, ухудшается качество его жизни и уменьшается ее продолжительность.

За последние годы мы сделали очень многое. Однако приходится констатировать, что паллиативная помощь в настоящее время недоступна для большинства онкологических больных в онкодиспансерах. В большинстве из них отсутствуют службы паллиативной помощи, нет в достатке обезболивающих препаратов, в том числе опиоидных, и не существует возможности получения рецептов на них после выписки из стационара. Среди других проблем назову отсутствие у нас службы психологической поддержки, недостаточную информированность пациентского сообщества по вопросам обезболивающей терапии. Мы отмечаем и отсутствие подготовленного профессорско-преподавательского состава для обучения врачей и медицинских сестер методам оказания паллиативной помощи. Нет налаженного взаимодействия с благотворительными, волонтерскими организациями.

Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи была организована не медицинскими работниками, а пациентами, благотворителями. Ассоциация проводит форумы в разных федеральных округах с привлечением администраций субъектов РФ, главных внештатных специалистов. Более 4500 человек участвуют в этих форумах в течение года. Последний форум проходил в Якутске, где собрались специалисты Дальневосточного федерального округа. У них есть проект по оценке качества паллиативной помощи в стационарных организациях, который они сделали в прошлом году. Благодаря президентскому гранту, который получила ассоциация, в течение года была проведена первая аналитика нашей работы в 12 субъектах шести федеральных округов. Мы выявили огромное количество проблем в области нормативных документов, приказов по наркотикам, лицензий, наличия лекарственных препаратов, приводящих к тому, что ряд паллиативных коек не оказывает качественную паллиативную помощь. И, к сожалению, говорить об удовлетворительных условиях лечения мы пока не можем.

Проект Общероссийского народного фронта «Регион заботы»

Анна Константиновна ФЕДЕРМЕССЕР,
основатель фонда помощи хосписам «Вера», директор Центра паллиативной помощи Департамента здравоохранения города Москвы

Сегодня дела в паллиативной помощи действительно сдвинулись к лучшему, концепция серьезно поменялась. И обсуждая проблемы хосписов, мы стали значительно больше говорить про жизнь, нежели про смерть. Это происходит, безусловно, за счет информированности пациентов и их родственников, развития паллиативной помощи, улучшения базы службы.

География и характеристика проекта

Из того опыта, который уже приобрела Москва, родился проект «Регион заботы», охватывающий в 20 пилотных регионах 36% общего количества пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи в стране. Чтобы модели организации помощи были разные, мы выбрали регионы России, отличающиеся друг от друга по демографической, финансовой составляющим, по культурологическим особенностям (есть в том числе мусульманские регионы, Кавказ), как с сельским населением, так и с городским. Основная цель проекта – до 2025 г. реализовать программу паллиативной медицинской помощи, адекватную потребностям субъекта, обеспечить эффективное расходование федеральных и региональных бюджетных средств, обеспечить рост качества и доступности паллиативной помощи для взрослого и детского населения региона.

Возможности регионов были самые разные. Мы учитывали политическую волю губернатора, обеспеченность кадрами, финансовые возможности, помощь благотворительных организаций, долговую нагрузку региона и массу других показателей. У меня болит душа за Московскую область, где мы увидели, к сожалению, грустную картину. А наиболее перспективным оказался Приморский край. Там все сошлось – увлеченный главный специалист, заинтересованные министр и губернатор, доступность препаратов. При этом развитие паллиативной помощи в регионе приходилось начинать с нуля. И оказалось, что это делать гораздо легче, нежели ломать старые устои.

Койки паллиативной помощи

У нас есть разные учреждения, в которых оказывается паллиативная помощь: паллиативные койки, койки сестринского ухода, хосписы, отделения сестринского ухода, отделения милосердия, учреждения соцзащиты, надомная помощь, специализированные медицинские учреждения. По-хорошему, в них должны бы равномерно распределяться больные, относящиеся к той или иной категории. Но по результатам объезда десятков регионов я увидела следующее. Хосписы чаще всего действительно заполнены пациентами, нуждающимися в паллиативной помощи, но это только 30% всего контингента. А если мы говорим про отделения паллиативной помощи, то в них оказываются не только пациенты, нуждающиеся в онкологической помощи, но и больные, которым нужна обыкновенная терапевтическая помощь. Зачастую это бабушки, которые привыкли время от времени ложиться в рядовую больницу на обычную терапевтическую койку. В хосписах Москвы ситуация лучше. Но оказалось, что в Москве вообще нет коек сестринского ухода. Соответственно все нуждающиеся в паллиативной помощи лежат только в отделениях паллиативной помощи. Еще одна проблема. Зачастую медики, особенно в дальних регионах, просто не понимают, кто нуждается в паллиативной помощи.

Организация качественной паллиативной помощи влечет за собой очень серьезное взаимодействие со сферой госуслуг. Когда мы ездили по регионам, то посетили немало отделений соцзащиты. Мы привыкли думать, что учреждение соцзащиты напоминает тюрьму. Отчасти это так, но только подобная «тюрьма» значительно лучше отремонтирована и укомплектована, чем наше медицинское учреждение. При этом в соцучреждениях мы увидели полное отсутствие медицинской помощи. В одном из таких учреждений на 200 коек числится 217 человек персонала, из которых 113 медицинские работники. Но парадокс – качество медицинской помощи близко к нулю.

Хочу отметить, что наличие паллиативных коек в регионе не всегда приводит к доступности паллиативной помощи. Этот важный вывод мы сделали по результатам последнего года работы. Часто имеет место недопонимание правил маршрутизации

> Очень грустно, когда боязнь отправиться в тюрьму за нарушения правил оборота наркотических средств приводит к тому, что медики не спешат с их назначением

Проект «Регион заботы» был запущен в марте 2019 г.

пациентов. Результат – в обследуемых регионах более 30% коек заняты непрофильными пациентами. Медико-социальных учреждений не существует. На региональном уровне взаимодействия между социальной сферой и здравоохранением нет. Но в таких местах, как, например, Сахалин, оно есть за счет того, что все друг друга знают, живут рядом, работают на одном этаже. Вообще, чем меньше регион, тем проще там работать паллиативной службе, тем больше желания наладить дело оказания помощи. Мы познакомились как с персоналом, который хочет овладевать нужными знаниями, так и с уставшими руководителями, которым ничего не нужно.

Новые тенденции

Среди новых положительных тенденций, которые я обнаружила в хосписах, – привязанности койки к нозологии уже нет (присутствует более широкий контингент больных), пациенты подолгу пребывают на койке. Персоналу легче работать – люди меньше выгорают, когда заботятся о неонкологических пациентах, которые находятся там не две недели, а 1,5 месяца, когда рядом есть подкованные родственники, больше знающие о своих правах.

Одна из тенденций – появление на койках паллиативной помощи новой категории пациентов, которые, как я говорю, «зализывают раны после частников». Эти люди госпитализированы после частных клиник, где им предлагали вылечить то, что вылечить нельзя. Стоимость пребывания в подобных клиниках доходит до 1,5 млн руб. в сутки. Люди после такой «терапии» оказываются абсолютно без средств к существованию, причем среди них не только москвичи. Возросла двух-трехсуточная летальность на койках паллиативной помощи, это происходит потому, что больницы борются с высокой смертностью и переводят пациентов на койки паллиативной помощи тогда, когда одна только транспортировка приводит к летальному исходу.

Недавно мы читали лекцию в Московской городской онкологической больнице № 62, одной из лучших

Нюта Федермессер вместе с командой проекта ОНФ «Регион заботы» провела волонтерский день в Севастополе

клиник в России, на мой взгляд. Но даже там у врачей нет знаний, какие препараты существуют для паллиативных больных. Рада, что помогу главному врачу сформировать правильные заявки на покупку обезболивающих средств. Очень грустно, когда боязнь отправиться в тюрьму за нарушения правил оборота наркотических средств приводит к тому, что медики не спешат их назначать.

Предпосылки для развития

Принято говорить, что в Москве хорошая паллиативная помощь. Она лучше, чем в других местах, но назвать ее хорошей нельзя. Очередь на госпитализацию на взрослые паллиативные койки составляет 330 человек. Вообще не удовлетворен спрос на сестринские койки, потому что их нет. А очередь такая большая именно потому, что у нас огромен процент людей, которых некуда выписать. Более 30% пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи, могут и должны получать помощь на койках сестринского ухода.

Время пребывания пациента под опекой – восемь месяцев, и на это время приходится около шести посещений специалистами паллиативной помощи, что крайне мало. Можно ли говорить при таком количестве визитов, что помощь организована качественно? Нет, но у нас просто нет людей. Продолжается госпитализация людей из той самой очереди в скоропомощные стационары. Велик объем дублирования помощи с патронажной службой. При этом 93% рецептов на наркотические средства выписываются в поликлиниках, не в хосписах и не в центрах паллиативной помощи. Так вот, из всех пациентов, получающих рецепты на наркотические средства, 63% нуждаются в паллиативной помощи.

Отдельно хочу сказать о необходимости развития помощи детям. Паллиативные койки в Москве заняты маленькими пациентами из регионов, причем больше всего детей из учреждений соцзащиты. Не развивается паллиативная помощь детям на дому, не работают специалисты в детских домах. Наблюдение пациентов врачами разных отделений патронажной паллиативной службы происходит без единого плана ведения ребенка. Например, 70% посещений выездной службы в Морозовской ДГКБ организовано по модели дневного стационара. Уровень знаний медработников недостаточен для оказания качественной помощи.

Отдельно скажу про кадровую проблему. В результате быстрого роста службы мы оказались в ситуации, когда койки есть, но специалистов нет. Так, укомплектованность врачами составляет 52%, средним медперсоналом – 35%. В амбулаторных условиях лишь на 7% удовлетворен спрос на врачей-педиатров, на 0,3% – на врачей-неврологов, на 4% – на средний медицинский персонал. И это в Москве. Что же говорить о регионах?

Многое предстоит сделать. Есть над чем поработать в паллиативной помощи. Нормативная база изменилась, и еще раз подчеркну, качество и обеспеченность паллиативной помощью зависят от того, насколько заинтересован региональный руководитель системы здравоохранения в ее развитии. НОП [2030]

Современная онкоортопедия при борьбе с саркомами

Полвека назад практически все больные с саркомами костей и мягких тканей погибали в течение примерно двух лет после постановки диагноза. Сегодня пятилетнюю выживаемость пациентов удалось повысить до 75–85%. Как формировалась современная онкоортопедия при борьбе с подобными злокачественными новообразованиями? Что нового произошло в лечении саркомы костей и мягких тканей? Об этом рассказал Евгений Александрович Сушенцов, к.м.н., хирург-онколог, старший научный сотрудник отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Евгений Александрович СУШЕНЦОВ,
к.м.н., хирург-онколог, старший научный сотрудник отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

– Евгений Александрович, прежде всего, что такое онкоортопедия?

– Это раздел клинической медицины на стыке онкологии и хирургии, охватывающий профилактику, диагностику и лечение деформаций и нарушений функций костно-мышечной системы, которые являются результатом опухолевых болезней.

– Насколько часто встречаются опухоли костей и мягких тканей? Где пациенты могут получить ортопедическое лечение?

– По сравнению с самыми распространенными злокачественными новообразованиями первичные опухоли костей и мягких тканей встречаются редко. В 2017 г. в России у взрослых был зарегистрирован всего 1451 случай саркомы костей (примерно один пациент на 100 тыс. населения) и 3716 случаев саркомы мягких тканей (два пациента на 100 тыс. населения). Зато частота метастатического поражения скелета остается очень высокой. У 40% онкологических больных развиваются метастазы в кости, которые требуют ортопедической поддержки. В 2017 г. на учете в России состояло 3,6 млн онкологических больных. А это значит, что более 1,5 млн наших соотечественников нуждаются в онкоортопедической поддержке. Пациенты с этой патологией требуют высокотехнологичного лечения и мультидисциплинарного подхода, который может быть обеспечен только в специализированных онкологических учреждениях, где есть возможности накопления клинического материала, проведения сложных исследований. В России лидером в данной области науки является школа онкоортопедии НМИЦ.

– Вы сказали, что по сравнению с метастатическими поражениями костно-мышечной системы саркомы этих тканей встречаются редко. Тогда почему именно на них вы хотите сделать акцент в нашей беседе?

– Во-первых, этим крайне опасным опухолям в медицинских СМИ уделяется недостаточно внимания. Во-вторых, именно на примере борьбы с этими заболеваниями можно наглядно рассказать о достижениях современной онкоортопедии. Эволюция, произошедшая во второй половине XX века в изучении биологии, диагностике и лечении сарком костей, очевидна. Наиболее драматично ситуация складывалась до наступления эры химиотерапии. В тот период диагнозы «саркома» и «ампутация» считались синонимами. Попытки сохранения конечностей чаще всего заканчивались неудачей. Но даже после блестяще выполненных операций появлялись местные рецидивы. И болезнь прогрессировала. Несмотря на выполнение тяжелых, инвалидизирующих вмешательств, судьба большинства пациентов была печальной. За полтора-два года они погибали от прогрессирования отдаленных метастазов. Стало понятно, что терапия этих опухолей должна быть комбинированной и предусматривать помимо хирургического удаления опухоли или лучевой терапии также и лекарственную борьбу с отдаленными микрометастазами. Однако противоопухолевые препараты 1960-х гг. были малоэффективны.

– Что же изменилось, когда появились действенные химиопрепараты?

– С середины 70-х гг. во всем мире стали использоваться новые антрациклиновые антибиотики. Они начали применяться и в отделении опухолей костей, мягких тканей и кожи ОНЦ АМН СССР, руководителем которого в те годы был академик Николай Николаевич Трапезников. Уже к 1981 г. появились результаты, подтвердившие высокую эффективность комбинированного подхода. Более 30% больных переживали пятилетний срок, в то время как после только хирургического или лучевого лечения этот показатель не превышал 7%. Примерно такие же результаты получали и онкологи в западных клиниках.

Радикальное лечение злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата в большинстве своих схем обязательно включало обширные операции, часто калечившие пациентов и приводящие к инвалидности. Поэтому были разработаны принципы восстановительного лечения таких больных, основанные на методиках экспресс-протезирования после ампутаций и эндопротезирования суставов. До этого протезирование крупных суставов при онкологической патологии практически не применялось. Такой подход ускорил реабилитацию пациентов и во многих случаях даже позволил восстановить их трудоспособность. Методики протезирования суставов способствовали прогрессу в онкоортопедии и существенному расширению сферы ее применения. Они начали широко применяться и у пациентов с метастатическими поражениями костей.

Под руководством академика Трапезникова были разработаны оригинальные отечественные титановые эндопротезы

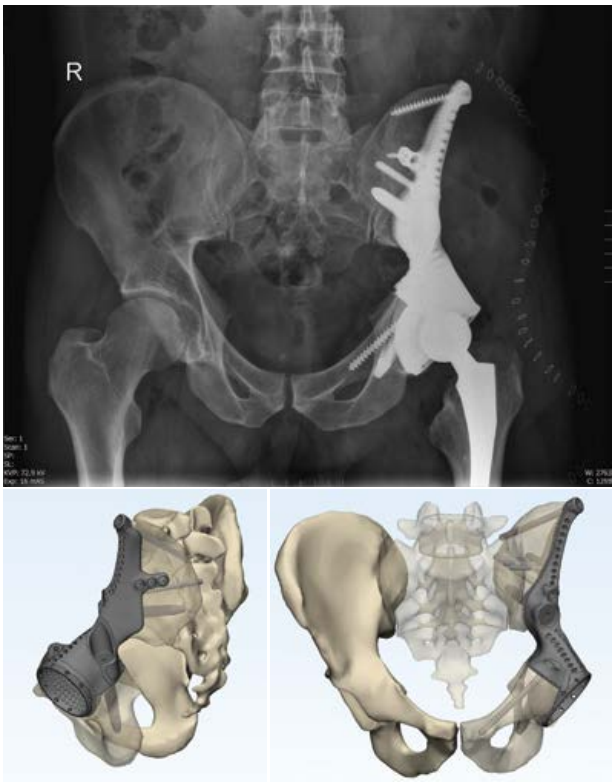
коленного, плечевого и тазобедренного суставов. Они полностью восстанавливали функцию конечности. Широкое применение получили также эндопротезы диафиза бедренной кости, проксимального конца плеча из нового изопластического материала. Это позволило решать ряд проблем стабильной фиксации имплантов. Применение разработанных схем химиотерапии при проведении сохраняющих операций по поводу остеосарком позволило повысить пятилетнюю выживаемость больных до 50%. Это было значительным прорывом в терапии сарком для того времени.

– Что обеспечивает прогресс онкоортопедии сегодня?

– Сейчас изучением биологии первичных и метастатических опухолей опорно-двигательного аппарата, их диагностикой и лечением занимаются врачи разных специальностей. И только в результате подобного мультидисциплинарного подхода формируются ключевые направления современной онкоортопедии. К ним относятся комбинированное лечение сарком костей и мягких тканей, опухолей позвоночника и костей таза, а также кожи; эндопротезирование крупных суставов; сосудистая и микрососудистая хирургия, реконструктивно-пластические операции при опухолях опорно-двигательного аппарата. Появились два самостоятельных направления – комбинированное лечение подобных опухолей у детей и реабилитация онкоортопедических больных. Обобщение опыта лечения больных с саркомами костей, мягких тканей и опухолями кожи показало, что только комбинированные подходы, включающие химиотерапию, хирургическое и лучевое лечение, обеспечивают удовлетворительные результаты. Международный опыт и собственные разработки позволили нам получить уникальные результаты. Выживаемость больных с саркомами костей высокой степени злокачественности удалось повысить до 75%, а органосохраняющие операции у этих пациентов выполняются в 85% случаев. В детской же онкоортопедии выживаемость достигла 85% и органосохраняющее лечение выполняется у 95% детей. И сегодня эти показатели остаются непревзойденными, именно ими характеризуются результаты наиболее грамотного и настойчивого лечения сарком в мировой онкоортопедии. Особое внимание уделяется разработке органосохраняющих операций, таких как эндопротезирование крупных суставов. Опыт клиники общей онкологии НМИЦ насчитывает уже более 1500 операций эндопротезирования. Разработанные режимы превентивной антибиотикопрофилактики и методы пластики мягкотканных дефектов позволили достоверно снизить частоту инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов до 6%. Наряду с эндопротезированием активно внедряются реконструктивно-пластические операции с использованием костных и костно-мышечных аутотрансплантатов на микрососудистых анастомозах.

– Расскажите, пожалуйста, об общих принципах лекарственной терапии больных с саркомами.

– Основу лечения составляют противоопухолевые средства, причем к ним относятся как «традиционные» химиотерапевтические лекарства, так и генно-инженерные препараты. Среди первых наиболее часто используются цисплатин, доксорубицин, ифосфамид, Гемзар, Таксотер, трабектедин, среди вторых – пазопаниб, иматиниб. Фармакотерапия всегда

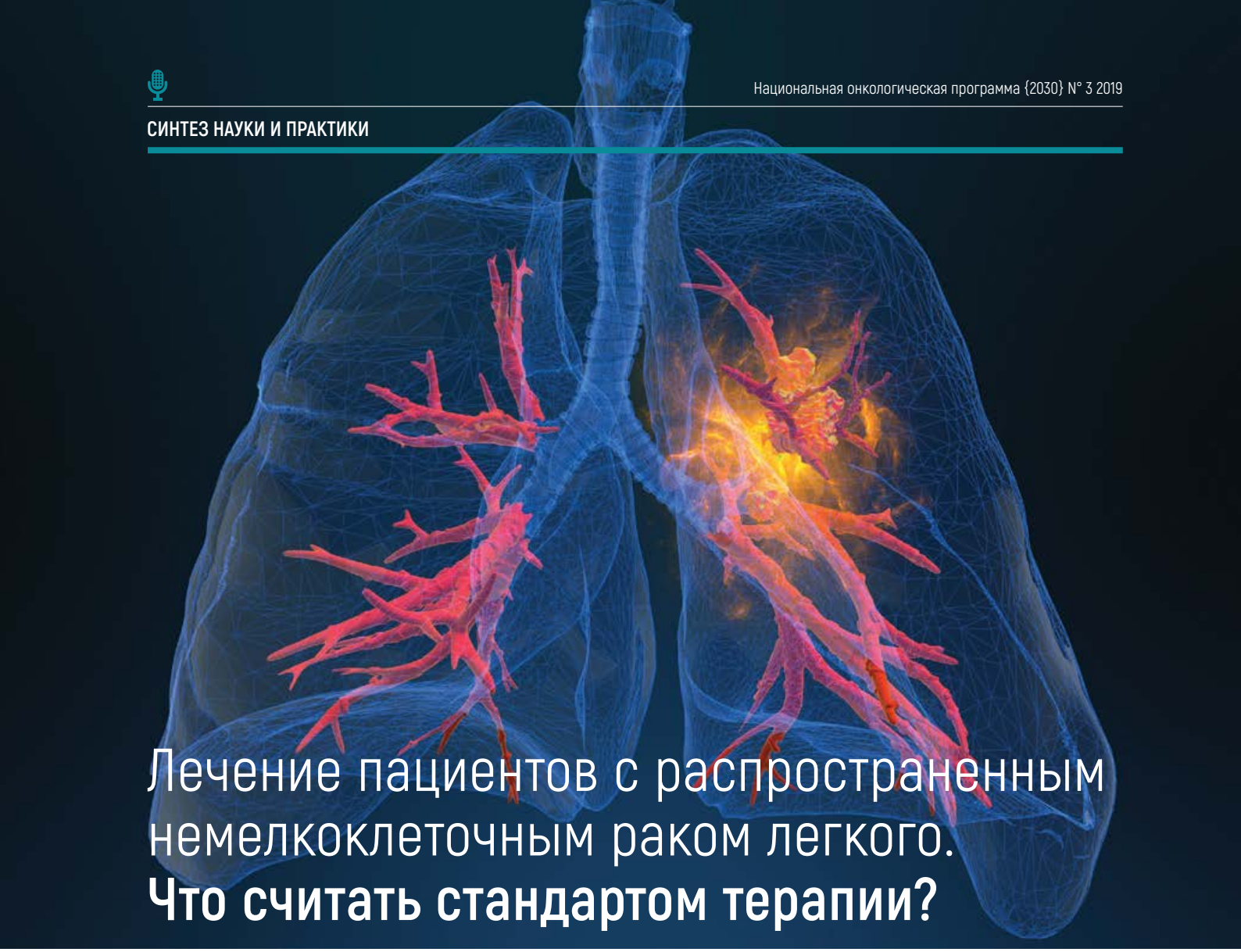


На фото: у пациента со злокачественной опухолью костей таза выполнено удаление опухоли с замещением дефекта индивидуальным имплантом, созданным с помощью компьютерного моделирования и 3D-принтинга

проводится в два этапа – до онкоортопедической операции и после нее. На первом из этих этапов химиотерапия назначается с целью уменьшения размеров опухоли, что позволяет выполнить органосохраняющую операцию в радикальном объеме и оценить лечебный патоморфоз на проведенную химиотерапию при плановом морфологическом исследовании. Основная цель проведения химиотерапии после операции – профилактика отдаленного метастазирования.

– Чем отличается онкоортопедия от ревматоортопедии или ортопедии при остеопорозе, где тоже применяется сложное комплексное лечение?

– Операции, которые выполняются у опухолевых больных, самые сложные. В таких случаях обычно удаляется большой массив разнородных тканей, то есть не только кость, но и мышцы, сухожилия, а в некоторых случаях лимфоузлы, кровеносные сосуды, нервные стволы и другие прилежащие органы. Ничего подобного никогда не происходит при ортопедических операциях, выполняемых у ревматологических больных или пациентов с остеопорозом. Им никогда не устанавливаются так называемые мегапротезы, применяемые в онкоортопедии. Подобные протезы всегда изготавливаются индивидуально, они намного дороже и сложнее, чем конструкции, которые применяются для тех же костей или суставов, но не у опухолевых больных. Поэтому операции больным с саркомами костей и мягких тканей должны выполняться только в специализированных клиниках, сертифицированных по онкоортопедии. НОП [2030]



Лечение пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого. Что считать стандартом терапии?

На этот вопрос отвечали отечественные и зарубежные эксперты в рамках XXIII Российского онкологического конгресса на сателлитном симпозиуме компании MSD.

Взгляд зарубежного эксперта

Доктор Максимилан ХОХМЕЙЕР,
Wiener Kranken Hous Nord Hospital (Австрия)

В 1980-е гг. в арсенале онкологов было не так много средств для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Наиболее распространенными были так называемые платиновые дуплеты – сочетание препаратов платины и других цитостатических препаратов. Но наука не стоит на месте, и за последние два десятилетия подходы к лечению НМРЛ существенно изменились и усложнились. С появлением таргетной терапии в практике врача-онколога появилась необходимость определения драйверных мутаций. Возможности молекулярно-генетической диагностики позволяют выявлять широкий спектр мутаций – EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET, MET, HRE2, NTRK. При их обнаружении пациент с НМРЛ имеет шанс получить максимальную эффективность лечения при назначении ингибиторов тирозинкиназы. Однако мутации выявляются не более чем у 30% пациентов. И возникает вопрос: что делать с оставшимися 70% пациентов? Для данной когорты пациентов сегодня доступна иммунотерапия, показавшая крайне высокую эффективность либо в монорежиме, либо в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины.

Первые результаты, показавшие эффективность иммунотерапии, были получены в исследовании CheckMate-057, где ниволумаб сравнивали с доцетакселом во второй линии терапии пациентов с НМРЛ. Уже здесь был выявлен высокий потенциал иммунотерапии в лечении НМРЛ, а также продемонстрировано предиктивное значение такого

биомаркера, как экспрессия белка программируемой клеточной гибели PD-L1. Затем были получены результаты исследования KEYNOTE-001, в котором исследовался другой иммунотерапевтический препарат – пембролизумаб, также продемонстрировавший эффективность в лечении пациентов с НМРЛ.

После успехов во второй линии исследователи перешли к испытаниям иммунотерапии у пациентов с НМРЛ, которые ранее не получали лечения. Первым успешным исследованием иммунотерапии в первой линии у больных с НМРЛ стало KEYNOTE-024, в которое включались пациенты с НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 (≥ 50%). Пациенты распределялись в две группы, и им проводилась либо терапия пембролизумабом, либо химиотерапия. При этом имелась возможность перехода пациентов из группы химиотерапии в группу пембролизумаба (кросс-овер). Полученные результаты поразили исследователей – общая выживаемость была вдвое выше в группе пембролизумаба, даже с учетом тех пациентов, которые перешли с химиотерапии на иммунотерапию (рис. 1). Это исследование дало однозначный ответ на вопрос, с чего начинать – с химио- или иммунотерапии. В моей практике есть несколько весьма впечатляющих случаев достижения полной ремиссии при терапии пембролизумабом пациентов с раком легкого, после чего терапия была прекращена и пациент вернулся к полноценной жизни. Исследование KEYNOTE-024 не только продемонстрировало высокую эффективность монотерапии пембролизумабом, но и подтвердило важность экспрессии PD-L1 как прогностического фактора общей выживаемости при иммунотерапии. В 2019 г. на конгрессе ASCO мы также узнали, что по прошествии пяти лет у пациентов, лечение которых начиналось с иммунотерапии, выживаемость при высокой экспрессии PD-L1 приближалась к 30%. Это весьма впечатляющие результаты.

При использовании иммунотерапии важно понимать механизм ее действия и его влияние на оценку эффективности лечения. То, что при использовании химио- или таргетной терапии считалось прогрессированием и требовало отмены терапии, при применении иммунотерапии может являться псевдопрогрессированием. В этом случае при стабильном состоянии пациента иммунотерапию следует продолжать и можно добиться весьма значительных положительных результатов. Следует отметить, что псевдопрогрессирование при раке легкого наблюдается не очень часто – не более чем у 5–10% пациентов.

Высокая эффективность монотерапии пембролизумабом была продемонстрирована лишь для пациентов с высокой экспрессией, которая регистрируется в 25–30% случаев. И снова возникает вопрос – что делать с оставшимися 3/4 пациентов? Окончательный ответ на этот вопрос был получен в 2018 г., когда на конгрессе AACR были представлены результаты

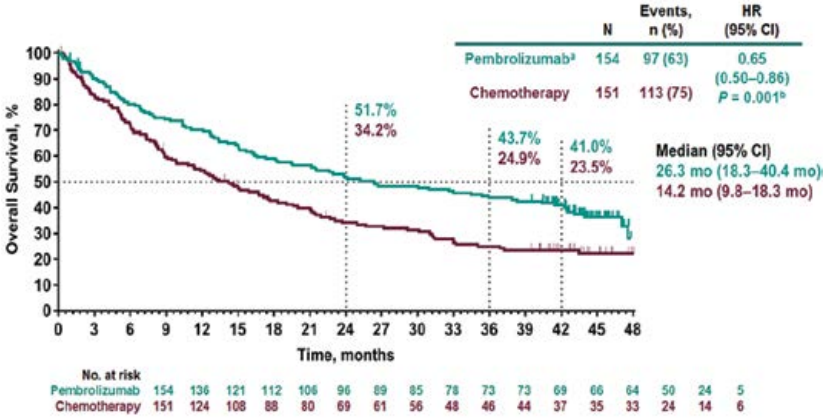


Рис. 1. KEYNOTE-024: общая выживаемость

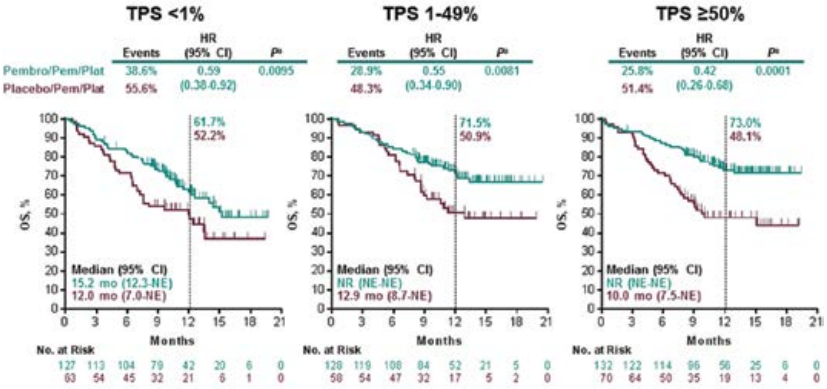


Рис. 2. KEYNOTE-189: общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1

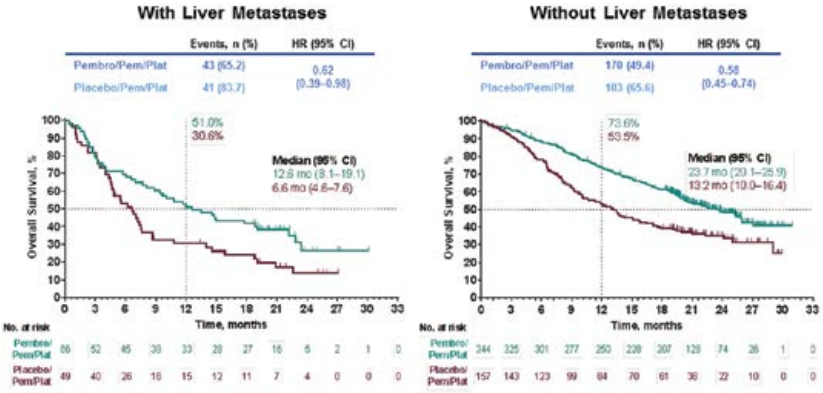


Рис. 3. KEYNOTE-189: общая выживаемость при метастазах в печень

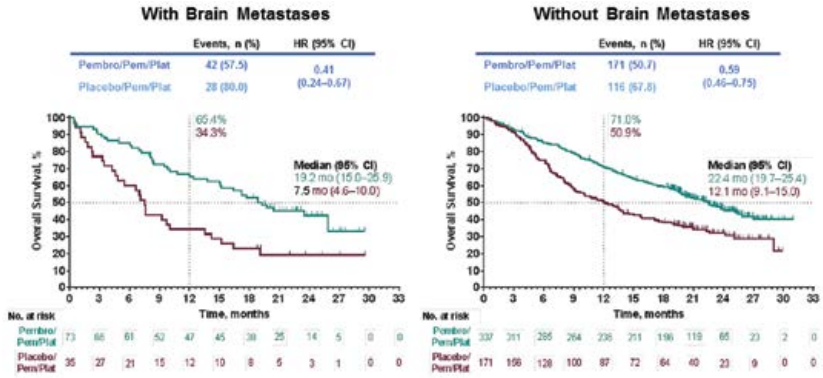


Рис. 4. KEYNOTE-189: общая выживаемость при метастазах в головной мозг

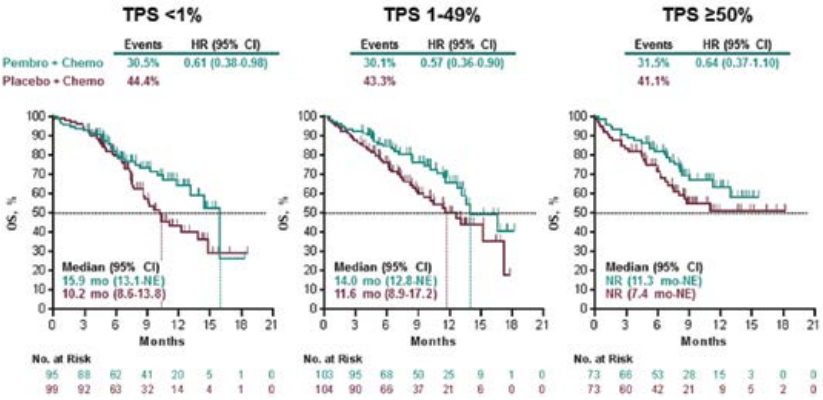


Рис. 5. KEYNOTE-407: общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1

исследования KEYNOTE-189, в котором изучалась комбинация пембролизумаба и химиотерапии у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ. Полученные данные абсолютно точно убеждают нас в том, что вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 общая выживаемость при добавлении пембролизумаба оказывается существенно выше по сравнению с химиотерапией. При этом общая выживаемость оказывается лучше во всех группах пациентов – как в случае высокой экспрессии PD-L1, так и в ее отсутствие (рис. 2).

Одногодичная общая выживаемость находится в районе 60–70% во всех группах пациентов вне зависимости от экспрессии PD-L1. Частота ответов при добавлении пембролизумаба к химиотерапии также оказывается выше, чем при применении только химиотерапии.

В своей практике мы знаем, какие нежелательные явления (НЯ) могут ожидать пациентов как при химиотерапии, так и иммунотерапии, поэтому профиль НЯ при их совместном применении вызывал определенный интерес. При назначении комбинации не было выявлено каких-либо новых нежелательных явлений, которые могли бы повлиять на принятие решения о методах лечения. Единственная проблема – не всегда понятна причина развития того или иного НЯ, но это компенсируется тем, что частота развития тяжелых случаев невелика – в районе 1%.

Отдельного упоминания заслуживает терапия пациентов с метастазами в печень или головной мозг, поскольку обычно они не очень хорошо отвечают на лечение, но и у них иммунотерапия оказывается эффективной. При наличии метастазов эффективность иммунотерапии несколько снижается, однако остается клинически и статистически значимо выше, чем в группе химиотерапии (рис. 3, 4).

Комбинация пембролизумаба с химиотерапией оказалась эффективной у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ. И медицинская общественность находилась в ожидании данных по эффективности при плоскоклеточном НМРЛ. Тогда же, в 2018 г., на конгрессе ASCO были представлены результаты исследования KEYNOTE-407, которые окончательно упрочили позиции пембролизумаба в качестве стандарта терапии пациентов с НМРЛ при отсутствии активирующих мутаций. Вне зависимости от экспрессии PD-L1 добавление пембролизумаба к химиотерапии паклитакселом и карбоплатином существенно увеличивало общую выживаемость (рис. 5).

Иммунотерапия – новое направление в лечении пациентов с НМРЛ. И при ее использовании возникают самые разные вопросы. На какие-то из них уже получены ответы, на другие еще только предстоит получить. К примеру, уже сейчас мы знаем, что развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) корректируется с помощью глюкокортикостероидов и является определенным предиктором эффективности проводимой терапии. Исследования показали, что у пациентов, которые получали глюкокортикостероиды по поводу иоНЯ, выживаемость не ухудшалась. Сейчас благодаря таргетной терапии и иммунотерапии мы вступаем в новую эру, когда можем дать нашим пациентам с НМРЛ уже не месяцы, а годы жизни.

Взгляд российского эксперта

Валерий Владимирович БРЕДЕР,
д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

В Российской Федерации рак легкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. По официальной статистике, в 2018 г. в России было зарегистрировано более 55 тыс. новых случаев рака легкого.

Летальность на первом году с момента выявления огромная – 49%, то есть каждый второй пациент с раком легкого умирает уже в течение первого года. Это связано с поздней выявляемостью таких пациентов – в 70% случаев диагноз ставится, когда у пациента 3-я или 4-я стадия. Это подтверждают данные по количеству выполненных хирургических операций. За год их было 14 937, то есть только 26% пациентов подходят для выполнения радикального лечения.

Объективное состояние больного – это предиктор выживаемости. При ECOG 3–4 специалист практически всегда вынужден признавать свое бессилие. Но в ряде случаев онколог может предпринять попытку лечения таргетными препаратами, однако лишь для пациентов с выявленными активирующими мутациями. Если объективное состояние больного ECOG 2, то терапевтический арсенал расширяется и наряду с таргетной терапией можно воспользоваться иммунотерапией. И лишь при ECOG 0–1 врач может выбирать между иммунотерапией, химиотерапией и таргетной терапией.

На практике у большинства врачей менее 40% больных имеют ECOG 0–1, что существенно осложняет подбор терапии.

Рассмотрим вопрос морфологической диагностики. В 70–80% случаев у врача есть гистологическое подтверждение диагноза – такие показатели близки к данным официальной статистики.

Теперь к вопросу об активирующих мутациях. В совокупности они встречаются примерно у 25% популяции больных аденокарциномой. А вот пациенты с плоскоклеточным раком легкого вызывают у специалистов немало проблем, поскольку активирующие мутации бывают в этой группе крайне редко. Участники симпозиума отметили, что у большинства из них есть возможность определения активирующих мутаций (в 60–80% случаев). В настоящее время российским врачам стал доступен достаточно большой перечень зарегистрированных иммуноонкологических препаратов, и данная терапия становится все более доступной в клинической практике. Панель доступных к лекарственному лечению препаратов представлена на рис. 6.

Как отметил доктор Хохмейер, очень важным моментом для назначения иммуноонкологических

	PD-L1 < 1%	PD-L1 ≥ 1%	PD-L1 ≥ 50%
Первая линия	Пембролизумаб – моно		
	Пембролизумаб + химиотерапия		
	Атезолизумаб + химиотерапия (паклитаксел/карбоплатин) + бевацизумаб		
	ХИМИОТЕРАПИЯ		
Вторая линия	Пембролизумаб – моно >1% PD-L1		
	Ниволумаб, атезолизумаб без определения экспрессии		
	ХИМИОТЕРАПИЯ		

Рис. 6. PD-L1-ингибиторы – новый стандарт лечения НМРЛ

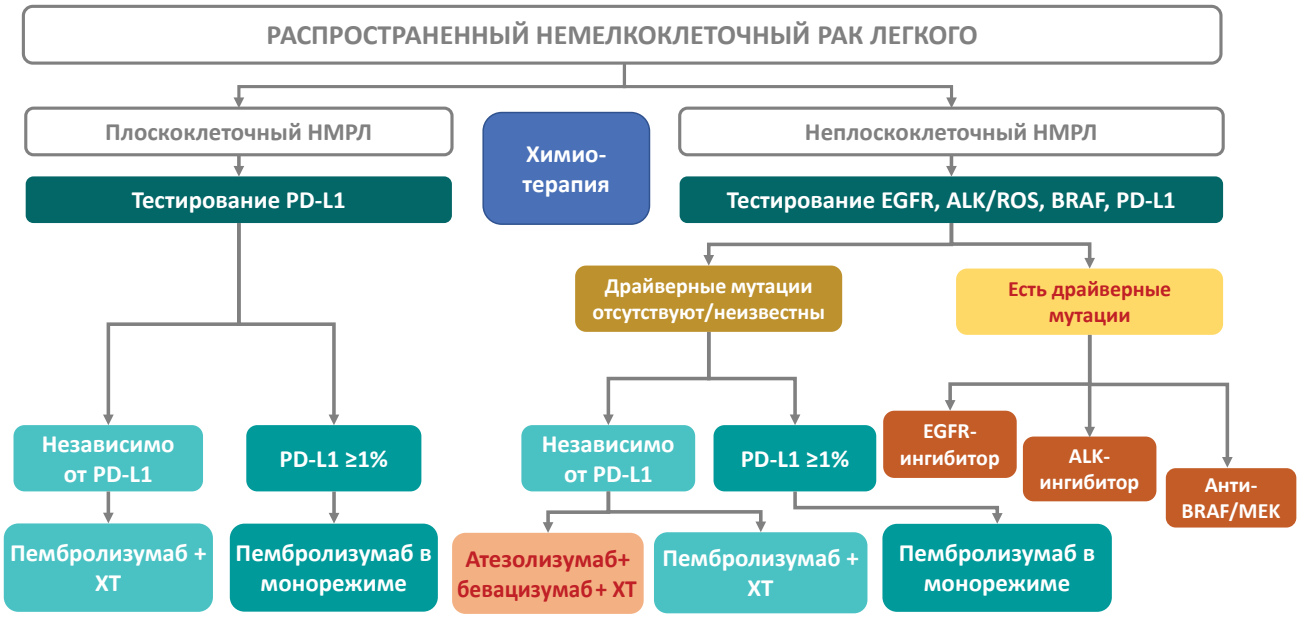


Рис. 7. Терапия распространенного НМРЛ в первой линии, согласно проекту российских клинических рекомендаций на 2020 год

препаратов является определение экспрессии PD-L1. Опрос показал, что всего лишь у 30% российских врачей отсутствует возможность определения экспрессии PD-L1 у пациентов с НМРЛ. Это очень серьезное достижение, поскольку иммуноонкологические препараты стали доступны совсем недавно. В случае, если определить уровень экспрессии PD-L1 невозможно, более 50% докторов готовы сразу назначать комбинацию иммунотерапии с химиотерапией. И это очень хороший показатель. У кого-то возникает вопрос: может быть, стоит отложить иммунотерапию до второй линии? Результаты исследования KEYNOTE-024 показали, что у пациентов, которые перешли на терапию пембролизумабом после прогрессирования на химиотерапии, не отмечалось такого же значительного увеличения общей выживаемости, как при назначении пембролизумаба в первой линии. Таким образом, можно сделать вывод, что раннее назначение иммунотерапии имеет принципиальное значение.

На прошедшем конгрессе WCLC-2019 был опубликован обобщенный анализ сразу нескольких исследований, которые включали категорию PD-L1-негативных (< 1%) больных (KEYNOTE-021, KEYNOTE-189 и KEYNOTE-407). Даже у данной группы пациентов иммунотерапия может быть эффективна в случае ее сочетания с химиотерапией на основе препаратов платины. Одногодичная общая выживаемость в данной группе составляет 66%, а полуторагодичная – 52%, что существенно превосходит результаты химиотерапии – через 1,5 года живы менее 30% больных.

Хочу также отметить, что пембролизумаб доступен практически в каждом федеральном округе РФ, поэтому российские врачи могут активно использовать его в повседневной практике, тем более учитывая, что пембролизумаб включен в проект клинических рекомендаций по терапии НМРЛ на 2020 г. (рис. 7).

> В настоящее время российским врачам стал доступен достаточно большой перечень зарегистрированных иммуноонкологических препаратов, и такая терапия становится все более доступной в клинической практике

Заключение

- Иммунотерапия и комбинация иммуно- и химиотерапии стали новым стандартом первой линии лечения НМРЛ без активирующих мутаций, а определение экспрессии PD-L1 – стандартом диагностики НМРЛ.
- Среди иммуноонкологических препаратов, одобренных в РФ, пембролизумаб имеет наиболее широкие показания в терапии больных НМРЛ без активирующих мутаций:
  - ✓ при высокой экспрессии PD-L1 ≥ 50% пембролизумаб показан в монотерапии;
  - ✓ при экспрессии PD-L1 < 50% или невозможности ее определения рекомендуется назначение пембролизумаба в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины.
- Применение иммунотерапии в первой линии предпочтительнее, чем в последующих.
- Пембролизумаб в монотерапии и в комбинации с химиотерапией характеризуется удовлетворительным и предсказуемым профилем безопасности. НОП [2030]

КИТРУДА®

Открывает эру PD-1-ингибиторов в России[1]

Для терапии пациентов с:

- НМРЛ в 1 и 2 линии
- меланомой
- уротелиальным раком
- плоскоклеточным раком головы и шеи
- классической лимфомой Ходжкина
- раком желудка
- MSI-H опухолями
- гепатоцеллюлярным раком
- раком шейки матки

Препарат Китруда® показан для лечения пациентов[2]:

- с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ в 1 линии в монотерапии при экспрессии PD-L1 ≥1%*
- с метастатическим НМРЛ в 1 линии при неплоскоклеточном варианте - в комбинации с пеметрекседом и препаратом платины*, при плоскоклеточном варианте - с паклитакселом** и препаратом платины
- с распространенным НМРЛ во 2 линии при экспрессии PD-L1 ≥1%***
- с неоперабельной или метастатической меланомой, а также в качестве адъювантной терапии при поражении лимфатических узлов после хирургического лечения
- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой в 1 линии с наличием экспрессии PD-L1 (CPS≥10)# и во 2 линии независимо от экспрессии PD-L1##
- с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи при прогрессировании на препаратах платины
- с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина у детей и взрослых или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более линий предшествующей терапии
- с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода на фоне или после двух и более линий предшествующей терапии при положительной экспрессии PD-L1 (CPS≥1)###
- с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК - после предшествующей терапии
- с гепатоцеллюлярным раком после антиангиогенной терапии ингибиторами тирозинкиназ
- с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥1) при прогрессировании на фоне или после проведения химиотерапии

* При отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. ** Или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом. *** Ранее получавшие терапию, препаратами платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. # При невозможности проведения цисплатинсодержащей химиотерапии или при невозможности проведения химиотерапии любым препаратом платины, независимо от экспрессии PD-L1. ## При прогрессировании на платиносодержащей химиотерапии. ### При прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® (SSI длинная версия) в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-260219
Торговое название: Китруда®. МНН – пембролизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг).
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Меланома Препарат Китруда® показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Препарат Китруда® показан в качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов после хирургического лечения. Немелкоклеточный рак легкого Препарат Китруда® показан в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). Препарат Китруда® показан в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 ≥1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 ≥1% опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. Рак головы и шеи Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) Препарат Китруда® показан для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. Уротелиальная карцинома Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥10) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. Рак желудка Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥1) по данным валидированного теста. У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu. Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию. Гепатоцеллюлярная карцинома Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) после предшествующей терапии с использованием сорафениба. Рак шейки матки Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии. Противопоказания: Повышенная чувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет. Беременность. Период грудного вскармливания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций. Особые указания. У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. Применение в период беременности и кормления грудью: Данные о применении пембролизумаба у беременных женщин отсутствуют. Нет данных о секреции пембролизумаба в грудное молоко. Пембролизумаб противопоказан в период грудного вскармливания. Применение у детей: Эффективность и безопасность препарата Китруда® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют. Побочное действие: Безопасность препарата Китруда® изучалась у 3830 пациентов с распространенной меланомой, НМРЛ, кЛХ или уротелиальной карциномой. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10%) при применении препарата Китруда®: утомляемость (21%), зуд (16%), сыпь (13%), диарея (12%) и тошнота (10%). Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 9,0%, гипертиреоз – 3,5%, пневмонит – 3,6%, колит – 1,9%, гепатит – 0,6%, гипофизит – 0,5%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые инфузионные реакции -0,2%. РУ выдано на ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия; RU-KEY-00014.

Список литературы:
1. Государственный реестр лекарственных средств. http://www.grls.rosminzdrav.ru, доступ 21.03.2019;
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Китруда® (пембролизумаб)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. За дополнительной информацией обращайтесь:
ООО «МСД Фармасьютикалс». Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru. RU-KEY-00014_03.2019

MSD

реклама

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Настоящее и будущее гормональной терапии рака предстательной железы

В России рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место среди причин заболеваемости злокачественными новообразованиями и четвертое место среди смертности от них. 19% больных РПЖ имеют распространенное заболевание на момент диагностики и не подлежат радикальному лечению. Комбинированная терапия с применением гормональных препаратов играет здесь ведущую роль, в особенности у больных местнораспространенным РПЖ, не говоря уже о пациентах с распространенным раком. Поэтому так важно лечащему врачу верно оценить возможности применения гормональной терапии (ГТ) у больного и назначить правильное лечение. Как это сделать, обсуждали участники сателлитного симпозиума компании «Астеллас» в рамках XIV Международного конгресса Российского общества онкоурологов.

Эффективность гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ: есть ли ресурсы для ее увеличения?

Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,
д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), ученый секретарь Российского общества онкоурологов

Давайте в первую очередь посмотрим, действительно ли все больные, которые нуждаются в ГТ, одинаковы. Причем возьмем их на одной и той же стадии метастатического РПЖ. У некоторых пациентов это первично диагностированный метастатический процесс, а у других метастазы развились после радикального лечения – простатэктомии, лучевой терапии. Некоторые больные достаточно молоды и сохранны, другие – пожилые пациенты, с букетом тяжелых сопутствующих заболеваний, от которых они могут умереть даже быстрее, чем от РПЖ. Различаются и объемы метастатического поражения. И, наконец, некоторые больные уже получили ГТ, например адъювантную терапию после дистанционной лучевой терапии.

Сравните двух пациентов. Первый – 55 лет без сопутствующих заболеваний, с впервые выявленным метастатическим гормон-чувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) с высокой степенью распространенности заболевания. Второй – 82 лет с хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией (АГ), двумя очагами в костях через десять лет после простатэктомии. Наши лечебные подходы, в основе которых лежит применение ГТ, должны быть разными. У пациента с прогрессией после радикальных методов лечения, с малым объемом метастатического поражения есть шанс достичь медианы выживаемости восемь лет и больше. А вот если у больного впервые выявлен метастатический процесс с большим объемом опухоли и высокой опухолевой нагрузкой, то выживаемость у него значительно хуже.

Стандарт терапии метастатического РПЖ еще четыре года назад был достаточно прост – кастрационная терапия в виде хирургической кастрации или медикаментозной кастрации агонистами или антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). Все другие методы лечения, сочетание их с ГТ, химиотерапией и другими вариантами лечения считались экспериментальными.

Сегодня для подавляющего большинства больных мы выбираем медикаментозную кастрацию. Прежде всего потому, что для мужчины очень важно не потерять этот орган безвозвратно. Преимущества терапии агонистами ЛГРГ – это отсутствие физической и психологической травмы, меньшая сердечно-сосудистая токсичность (если сравнивать с эстрогенами), более высокая эффективность (если сравнивать с монотерапией антиандроге-

нами, которые не должны сегодня применяться в монотерапии). Препараты удобны для применения, потому что существуют пролонгированные формы, они дают возможность проводить интермиттирующую терапию в результате обратимости эффекта супрессии тестостерона. Именно поэтому сегодня агонисты ЛГРГ являются основными препаратами, которые применяются для ГТ у больных РПЖ. 70% врачей, среди них и онкологи, и химиотерапевты, и лучевые терапевты, применяют именно аналоги ЛГРГ.

О чем мы должны помнить, когда проводим ГТ больным с метастатическим РПЖ? Необходимо добиться кастрационного уровня тестостерона в 50 нг/дл (или 1,7 нмоль/л). Но стремиться надо к достижению еще более низких значений, а именно 20 нг/дл (или 0,7 нмоль/л). Чем глубже мы подавляем уровень тестостерона, тем лучше результаты лечения у больных. Если не удается понизить уровень тестостерона, то можно подозревать, что выживаемость у больного будет хуже.

Далеко не все агонисты ЛГРГ одинаковы. В частности, мы знаем, что есть препарат Элигард, это лейпрорелин с двойной дозировкой. Одномесячная форма – 7,5 мг (в отличие от 3,75 мг, как у других препаратов лейпрорелина), три месяца – 22,5 мг, шесть месяцев (а это единственный препарат в России с полугодовой формой) – 45 мг. За счет большей дозы, двойной концентрации активного вещества препарат Элигард в большей степени снижает уровень тестостерона – до 20 нг/дл (или 0,7 нмоль/л) у 96% больных. При применении других агонистов эта пропорция уже меньше – 60–70%. И 30–40% больных на других агонистах имеют более высокий уровень тестостерона, который ассоциирован с худшей выживаемостью. Вне зависимости от того, какая депо-форма лейпрорелина используется, главное – правильно развести препарат, чтобы все действующее вещество было полностью распределено в этом объеме и введено больному.

Помимо этого есть еще один важнейший ресурс достижения лучших результатов лечения больных – применение комбинированного лечения. Первая комбинация, которую еще в 1970-е гг. предложил Фернан Лабри, – максимальная андрогенная блокада, сочетающая кастрационные методы терапии и применение различных андрогенов первого поколения, как стероидных, так и нестероидных. Но в 90-х гг. был проведен метаанализ исследований, который показал, что максимальная андрогенная блокада увеличивает пятилетнюю выживаемость больных менее чем на 3%, при этом значительно увеличиваются побочные эффекты от терапии. Поэтому уже с 2000-х гг. максимальная андрогенная блокада (с включением таких антиандрогенов, как ципротерон, флутамид и бикалутамид) не была рекомендована для применения в клинической практике. Сегодня так называемые старые антиандрогены (первого поколения) используются только для профилактики «синдрома вспышки» перед началом терапии аналогами ЛГРГ. И этот курс ограничен четырьмя неделями. Но сегодня появились другие варианты комбинированной терапии. В первую очередь это комбинация андроген-депривационной терапии с доцетакселом. Эффективность этого режима была показана в исследованиях GETUG, CHAARTED и STAMPEDE.

Исследование CHAARTED продемонстрировало, что комбинация кастрационной терапии с доцетакселом у больных с высокой опухолевой нагрузкой (более четырех костных метастазов, один из метастазов находится вне костей таза и позвоночника, есть висцеральные метастазы) позволяет добиться значительного преимущества в выживаемости. Почти на полтора года дольше жили больные с высокой опухолевой нагрузкой при проведении шести курсов доцетаксела в сочетании с андроген-депривационной терапией. То же самое показало исследование STAMPEDE, в которое были включены не только больные с большим количеством метастазов, но и пациенты с местнораспространенным РПЖ высокого риска прогрессии. И в этой группе больных оказалось, что доцетаксел ведет к улучшению выживаемости. Его можно добиться, если комбинировать андроген-депривационную терапию с абиратероном, хорошо известным препаратом, который используют для лечения метастатического КРРПЖ. Добавление его в терапию больных высокого риска, как показали исследования LATITUDE и STAMPEDE, привело к достоверному улучшению выживаемости пациентов.

Финальный анализ исследования LATITUDE показал полуторагодичное преимущество в выживаемости больных, которые получали абиратерон в комбинации с андрогенной депривацией. Напомню, что этот препарат всегда применяется в комбинации с преднизолоном, который не всем больным можно назначить из-за серьезных побочных эффектов. Но преднизолон мы вынуждены назначать, чтобы купировать минералокортикоидную активность абиратерона.

В этом году мы получили результаты сразу трех исследований, два из которых подразумевали применение комбинации андроген-депривационной терапии с энзалутамидом, хорошо известным препаратом, который мы применяем для больных метастатическим КРРПЖ. В исследовании ENZAMET больных, которые еще не получали лечения, рандомизировали на две группы. В одной группе пациентам назначали энзалутамид, а в другой – стандартный нестероидный антиандроген. Терапия проводилась до развития кастрационной резистентности заболевания, после чего возможны были любые варианты лечения. В протоколе исследования допускалось включение больных, которые получили ранее запланированную химиотерапию доцетакселом. Степень распространения метастатического процесса была высокой более чем у половины больных.

Исследование ENZAMET продемонстрировало достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ) пациентов при применении энзалутамида по сравнению с группой больных, которые получали нестероидный антиандрогенный препарат. Через три года терапии оставались живы 80% больных, а в группе сравнения – только 72% пациентов. Снижение риска смерти при применении комбинации андроген-депривационной терапии с энзалутамидом составило 33%. Медиана времени без прогрессирования была значительно выше, чем в группе контроля.

Если посмотреть по подгруппам, оказалось, что комбинация андроген-депривационной терапии с энзалутамидом приводила к увеличению выживаемости без прогрессирования, но не увеличивала общую выживаемость у тех больных, которые ранее получили запланированную хи-

миотерапию доцетакселом. Комбинация андроген-депривационной терапии с энзалутамидом показала эффективность у больных как с высокой, так и низкой опухолевой нагрузкой в отличие от доцетаксела, который при низкой опухолевой нагрузке не дает значимых преимуществ перед андроген-депривационной терапией.

Что касается токсичности, она была абсолютно предсказуемой, нежелательные явления (НЯ) – утомляемость, усталость, гипертензия – регистрировались даже реже, чем в группе больных, которые получали нестероидные антиандрогены. И судороги наблюдались редко – лишь у семи больных.

Второй протокол исследования ARCHES также показал, что энзалутамид может улучшить результаты лечения больных мГЧРПЖ. Здесь вместо нестероидного антиандрогена больные получали плацебо. Комбинация андроген-депривационной терапии с энзалутамидом показала убедительное и значимое увеличение выживаемости без прогрессирования, то есть выживаемости до развития КРРПЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинации андроген-депривационной терапии с энзалутамидом пока еще не достигнута, в группе плацебо она составила около 20 месяцев. Снижение риска прогрессии и смертности при применении комбинации андроген-депривационной терапии с энзалутамидом составило 61%. А вот время до начала следующей противоопухолевой терапии (у большего числа больных это цитотоксическая химиотерапия, которую хотелось если не избежать, то хотя бы отсрочить на более длительный период) было значительно дольше при применении энзалутамида по сравнению с одной только андроген-депривационной терапией.

Третье исследование TITAN с аналогичным дизайном продемонстрировало, что препарат апалутамид также показал увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и ОВ у больных мГЧРПЖ. Снижение риска смерти составило 33%.

Заключение. Сегодня в подавляющем большинстве случаев необходимо проводить больным мГЧРПЖ комбинированную терапию. У больных с высокой опухолевой нагрузкой это может быть доцетаксел. У пациентов с любой опухолевой нагрузкой (с большим и малым числом метастазов, высоким или низким риском прогрессии) это может быть добавление к андроген-депривационной терапии абиратерона или энзалутамида. Безусловно, андроген-депривационная терапия – это основа терапии метастатического РПЖ. И когда она проводится, необходимо обязательно проводить систематический мониторинг уровня тестостерона, стремиться к достижению уровня тестостерона менее 0,7 нмоль/л (или 20 нг/дл), потому что такой показатель ассоциирован с улучшением выживаемости. Проводить андроген-депривационную терапию следует в комбинации. В России пока зарегистрирован доцетаксел, но я уверен, что в скором будущем у наших больных появится и энзалутамид в качестве комбинированной терапии у больных с мГЧРПЖ.

Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ: новый стандарт гормональной терапии

Всеволод Борисович МАТВЕЕВ,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов

Гормон-чувствительный рак, если он метастатический, рано или поздно переходит в КРРПЖ. В последнее время в связи с тем, что мы много оперируем пациентов с РПЖ, проводя активную локальную терапию в виде лучевой терапии или брахитерапии, все больше появляется пациентов, у которых развивается кастрационная рефрактерность при отсутствии отдаленных метастазов. Среди всей популяции пациентов с КРРПЖ около 15% не имеют отдаленных метастазов. Если посмотреть данные по РФ, то среди 20 000 пациентов с КРРПЖ у 3000 больных имеется неметастатический КРРПЖ. И количество их увеличивается.

Почему необходимо выделять этих пациентов в отдельную группу? Во-первых, критерий диагноза неметастатического КРРПЖ немного другой. У пациента должно отмечаться биохимическое прогрессирование без радиологического прогрессирования. Во-вторых, отдаленных метастазов у этих пациентов, как правило, не видно. Есть только повышение простатического специфического антигена (ПСА) в нескольких измерениях с интервалом не менее чем одна неделя. Наши возможности при лечении метастатического КРРПЖ включают энзалутамид, абиратерон, доцетаксел. Тем не менее сегодня мы будем говорить именно о энзалутамиде как о препарате, который эффективен у пациентов и с неметастатическим КРРПЖ.

Категория этих больных тоже неоднородна. Существует группа пациентов, у которых мы видим быстро повышающийся уровень ПСА на фоне кастрационной терапии. Есть больные, у которых ПСА повышается очень медленно. Это пациенты, у которых риск развития метастазов значительно меньше. Больные, у которых метастазы появятся в промежуток времени менее десяти месяцев, имеют риск смерти в четыре раза больше по сравнению с пациентами, у которых время удвоения ПСА составляет больше десяти месяцев.

Как я уже говорил, пациенты после локальных видов лечения часто не имеют никаких признаков заболевания, по

крайней мере, мы не видим этих признаков заболевания при рутинном рентгенологическом обследовании, при использовании КТ, сцинтиграфии и МРТ. Вопрос о начале лечения очень актуален, потому что при возникновении метастазов у пациента существенно ухудшается качество жизни, появляются болевой синдром и патологические переломы. Тогда необходимо применять дополнительные меры, такие как лучевая терапия, иногда ортопедическая операция.

Мы знаем об эффективности энзалутамида у пациентов с метастатическим КРРПЖ. Но насколько мы можем замедлить переход из неметастатической стадии в метастатическую при применении препарата? Этому было посвящено исследование PROSPER. Первичной конечной точкой была не просто оценка ОВ, а именно оценка выживаемости без метастазов, поскольку она определяет качество жизни больных, необходимость применения каких-то дополнительных лекарственных препаратов, ортопедических операций, лучевой терапии в сочетании с паллиативной. Вторичные точки исследования включали ОВ, время до прогрессии боли, время до начала следующей линии противоопухолевой терапии, время до прогрессии, качество жизни больных и безопасность проведения терапии. В исследование было включено 1400 пациентов с неметастатическим КРРПЖ. Время удвоения ПСА у этих больных было менее десяти месяцев. Одна когорта больных получала энзалутамид в стандартной дозе 160 мг/сут, вторая группа – плацебо.

Если мы посмотрим на характеристику пациентов, медиана времени удвоения уровня ПСА составила 3,8 и 3,6 месяца в группах энзалутамида и плацебо соответственно. И вот основные результаты исследования: снижение риска появления метастазов на 71%, медиана времени до появления метастазов в 2,5 раза больше у пациентов, которые получали энзалутамид, по сравнению с пациентами, которые получали плацебо. На 22 месяца увеличилась медиана выживаемости без метастазов, то есть пациенты, у которых еще не успели развиться метастазы (несмотря на то что они уже перешли в стадию КРРПЖ), получили почти два года жизни без отдаленных метастазов при условии, что лечение было вовремя начато.

Если посмотреть подгрупповой анализ, то препарат был эффективен у всех категорий пациентов. Он снижал риск ПСА-прогрессирования на 93% (медиана времени до ПСА-прогрессии увеличилась в девять раз) по сравнению с плацебо. Медиана времени до прогрессирования по уровню ПСА была примерно на 33 месяца больше по сравнению с плацебо. Время до первого применения следующего противоопухолевого препарата тоже было достоверно больше в два раза. Другими словами, энзалутамид обеспечивал снижение риска начала второй линии противоопухолевого лечения при метастатическом КРРПЖ на 79% и на 22 месяца увеличивался этот интервал до начала второй линии терапии.

Что могли получать пациенты уже после энзалутамида, если он был использован на этапе отсутствия метастазов? Исследование PROSPER показало, что тогда больным можно назначить все остальные методы терапии: абиратерон, доцетаксел и некоторые другие препараты.

ОВ, как я уже сказал, не была основной целью исследования. И при первом анализе не видно достоверных различий, потому что средняя продолжительность жизни пациентов без метастазов дольше, чем пациентов с метастазами, и составляет около 3,5 лет. Нужно дополнительное время, чтобы оценить, насколько раннее начало лечения неметастатического КРРПЖ влияет на общую выживаемость. Качество жизни, о котором я говорил, было изначально высоким у пациентов, потому что у них на момент начала терапии не было проявлений заболевания, не было симптомов. И вполне понятно, что по мере прогрессирования заболевания и перехода неметастатического КРРПЖ в метастатический качество жизни должно неизбежно ухудшаться. Но если мы посмотрим на то, как ухудшалось качество жизни у пациентов, то заметим, что больные, которые получали энзалутамид, имели здесь существенное преимущество.

Как обстоит дело с безопасностью лечения энзалутамидом и НЯ? Препарат обладает очень выгодным профилем токсичности, у него минимальные побочные эффекты. АГ появилась лишь у 5% пациентов. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события возникали только у пациентов, у которых уже были в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет. Все остальные нежелательные явления 3–4-й степени не превышали 1%.

Таким образом, при неметастатическом КРРПЖ высокого риска, прогрессирующем на фоне кастрационной терапии, энзалутамид достоверно снижал риск появления метастазов или смерти на 71% и хорошо переносился. У пациентов с коротким временем удвоения ПСА на фоне андроген-депривационной терапии возможна немедленная терапия препаратом энзалутамид без подтверждения наличия метастазов. И, конечно же, после завершения этого исследования энзалутамид вошел во все рекомендации, включая NCCN и AUA, по лечению неметастатического КРРПЖ. Оба антиандрогена второго поколения – энзалутамид и апалутамид являются вариантами лечения у пациентов без метастазов при времени удвоения ПСА менее десяти месяцев.

Как я уже сказал, безопасность и эффективность препарата были доказаны во многих исследованиях и в первой линии терапии метастатического рака, и во второй. Например, в исследовании TERRAIN, где энзалутамид сравнивался с бикалутамидом, и в исследовании PROSPER препарат показал свои достоверные преимущества.

Заключение. Сегодня энзалутамид успешно применяется как у больных с неметастатическим КРРПЖ, так и с метастатическим КРРПЖ, где наряду с такими препаратами, как доцетаксел, абиратерон, кабазитаксел, радий-223, он существенно улучшает выживаемость пациентов. Около 10–15% наших пациентов с КРРПЖ на момент установления кастрационной резистентности не имеют отдаленных метастазов. До недавнего времени энзалутамид отсутствовал в рекомендациях, одобренных Минздравом России, для лечения больных неметастатическим КРРПЖ. Теперь пациенты смогут получать его бесплатно при отсутствии метастазов, так как исследование PROSPER показало достоверное улучшение выживаемости у данной категории пациентов и препарат одобрен для этого применения. С 2018 г. энзалутамид включен в рекомендации для терапии пациентов с неметастатическим КРРПЖ с высоким риском метастазирования (с временем удвоения ПСА менее десяти месяцев). Препарат одобрен в России для лечения КРРПЖ вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов.

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Ингибиторы андрогенного сигнала в лечении КРРПЖ: действительно ли абиратерон и энзалутамид равноэффективны и одинаково безопасны?

Мария Игоревна ВОЛКОВА,
д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник урологического отделения НИИ клинической онкологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ученый секретарь Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов

Абсолютное большинство стандартов по терапии метастатического КРРПЖ уравнивают права абиратерона и энзалутамида. Как правило, в первой линии терапии оба препарата рекомендуются у пациентов с длительной эффективной предшествующей андрогенной депривацией на этапе ГЧРПЖ. Они предпочтительны при отсутствии симптомов и висцеральных метастазов. Во второй линии терапии некоторые рекомендации упоминают о том, что при длительной эффективной андрогенной депривации предпочтительно назначение ингибиторов андрогенного сигнала: или абиратерона с преднизолоном, или энзалутамида.

Несмотря на то что ингибиторы андрогенного сигнала вносятся медицинскими онкологами в одну и ту же фармакологическую группу, надо понимать, что это препараты с принципиально разным механизмом действия. Абиратерон – это ингибитор цитохрома 17-го типа, направленный на то, чтобы блокировать синтез андрогенов в опухоли. Этот препарат обладает системным влиянием на стероидогенез. А энзалутамид – это чистый антиандроген второго поколения. И хотя он имеет очень высокий аффинитет к андрогенному рецептору, все равно он именно антиандроген, который не обладает системным воздействием на обмен и стероидогенез в организме.

В связи с этим абиратерон и энзалутамид индуцируют совершенно разные НЯ. Первый системно угнетает стероидогенез, вызывает гиперминералокортицизм, который проявляется в АГ, задержке жидкости и гипокалиемии. Соответственно, чтобы лечение абиратероном было безопасным, требуется назначение преднизолона для подавления гиперсекреции адренокортикотропного гормона. Энзалутамид не влияет на стероидогенез и не требует назначения преднизолона. В высоких (не зарегистрированных в клинической практике) дозах препарат может повышать риск судорог, чего не наблюдается при использовании абиратерона с преднизолоном.

В первой линии терапии КРРПЖ ингибиторы андрогенного сигнала изучались в двух очень похожих по дизайну рандомизированных исследованиях III фазы. В оба исследования включались пациенты с прогрессирующим бессимптомным или малосимптомным КРРПЖ с метастазами. Абиратерон изучался у пациентов со стадией M1A-B (с метастазами в кости и лимфоузлы), энзалутамид – у больных с метастазами в кости, лимфоузлы и висцеральными метастазами.

Оба препарата показали преимущество в ОВ по сравнению с группой контроля, а также в выживаемости без прогрессирования, равноэффективно увеличивая выживаемость как у пациентов с костными и лимфатическими метастазами, так и у больных с висцеральными метастазами в случае энзалутамида. Оба препарата в регистрационных исследованиях по первой линии терапии КРРПЖ показали благоприятный профиль безопасности. Но ожидаемые специфические НЯ были различны. Для абиратерона это АГ, отеки, гипокалиемия, печеночная токсичность, которая вообще является специфичным НЯ для цитохрома 17-го типа. Гипокалиемия была зарегистрирована у 19% больных в регистрационном исследовании, АГ – у каждого четвертого пациента. В исследовании PREVAIL характерным НЯ для энзалутамида являлась усталость. Печеночная токсичность была зарегистрирована у 1% пациентов, вошедших в этот протокол, судороги – менее чем у 1% больных.

Надо сказать, что история с судорожными припадками у больных, получающих энзалутамид, имеет свои корни в исследованиях ранних фаз, когда подбиралась доза для применения препарата в клинической практике. На ранних фазах исследования, естественно, применялись очень высокие дозировки энзалутамида, что, действительно, повышало риск судорог. Однако в исследовании IV фазы, в которое включались пациенты с фактором риска развития судорожных припадков, не было продемонстрировано увеличение риска судорожного синдрома у этой подгруппы пациентов, которые получали энзалутамид в стандартной дозе. Так что можно четко заявлять, что судорожные припадки при стандартных дозах энзалутамида развиваются с той же частотой, что и в популяции людей с таким же риском судорожных припадков, которые не получают препарат.

Какой препарат выбрать в первой линии терапии метастатического КРРПЖ? Единственное небольшое рандомизированное исследование (202 пациента, исследование II фазы) сравнивало энзалутамид с абиратероном в последовательном применении при метастатическом КРРПЖ. При этом не было выявлено различия в выживаемости, но было продемонстрировано, что энзалутамид обеспечивает более высокую частоту ПСА-ответа и более глубокое снижение ПСА по сравнению с абира-

КРРПЖ — кастрационно-резистентный рак предстательной железы; АДТ — андроген-депривационная терапия

XTD_2019_0004_RU_SEPT_2019_1_Borges

Лекарственный препарат Кстанди® показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.[1]

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди® (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru.
2. Hussain M et al. NEJM. 2018; 378: 2465-2474.
3. Beer TM et al. Eur Urol. 2017; 71: 151-4.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

реклама

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **КСТАНДИ®**

Регистрационный номер: ЛП-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Энзалутамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения.** Кстанди® показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалутамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратимой энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса **III** или **IV** по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. **Способ применения и дозы.** ***Дозы.*** Рекомендуемая суточная доза Кстанди® составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. ***Способ применения.*** Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалутамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозы. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом энзалутамид, особенно беременным и женщинам детородного возраста. *Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8.* По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня. *Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста.* Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. *Пациенты с нарушением функции печени.* У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс A, B, C по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. *Пациенты с нарушением функции почек.* У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. *Дети.* Применение энзалутамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертония. Другие важные нежелательные реакции включают падения, непатологические переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов, получавших энзалутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома обратимой задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзалутамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1, 000), очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Система органов	Частота
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	нечасто: лейкопения, нейтропения неизвестно*: тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	неизвестно*: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки
Психические расстройства	часто: тревожность нечасто: галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	часто: головная боль, ухудшение памяти, амнезия, нарушение внимания, синдром беспокойных ног нечасто: когнитивные расстройства, судороги[1] неизвестно*: синдром задней обратимой энцефалопатии
Нарушения со стороны сердца	часто: ишемическая болезнь сердца[2] неизвестно: удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	очень часто: «приливы», артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	неизвестно*: тошнота, рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто: сухость кожи, кожный зуд неизвестно*: сыпь
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	очень часто: переломы[3] неизвестно*: миалгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, боль в спине
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	часто: гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто: астения, утомляемость
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	часто: падения

* Сообщения, полученные в пострегистрационный период.

[1] По оценке с использованием узкого термина SMQ «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.

[2] По оценке с использованием узких терминов SMQ «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях **III** фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий.

[3] Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костях.

Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасполагающими факторами их развития 1,6 % пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2 %) пациентов, получавших энзалутамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro,* которые показали, что энзалутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. *Ишемическая болезнь сердца.* В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших энзалутамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3 % пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** ***Влияние других препаратов на энзалутамид.*** *Ингибиторы CYP2C8.* Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалутамида увеличилась на 326%, тогда как C_{max} энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит AUC увеличилась на 77%, в то время как C_{max} снизилась на 19%. Во время приема энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует снизить до 80 мг один раз в день. *Ингибиторы CYP3A4.* Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзалутамида увеличилась на 41%, в то время как C max не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 27%, тогда как C max снова осталась без изменений. При совместном применении энзалутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. *Индукторы CYP2C8 и CYP3A4.* После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзалутамида и активного метаболита снижалась на 37 %, в то время как C_{max} оставалась неизмененной. При одновременном применении энзалутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется. ***Влияние энзалутамида на другие препараты.*** *Индукция ферментов.* Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C19 и уридин-5'- дифосфат глюкуронозилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка P-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1B1 (OATP1B1). Исследования *in vivo* показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC S-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омепразола (субстрата CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди® (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м^2 в/в каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 12% [среднее геометрическое отношение (СГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767;1,02)], тогда как Cmax снизилась на 4% [СГО =0,963 (90% ДИ: 0,834; 1.11)]. Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекцию дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противоопухолевые агенты (например, кабазитаксел); антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел); бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем); иммуносупрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении лечения энзалутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. *Субстраты CYP2C8 и CYP1A2.* Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или C_{max} кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как C_{max} снизилась на 18%. AUC и C_{max} кофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с энзалутамидом, коррекция дозы не требуется. *Субстраты P-гликопротеина.* Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера P-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты P-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамид может быть индуктором P-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (прегнан-X- рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для P-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. *Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортера органических катионов человека 1 (OCT1).* На основе данных лабораторных исследований нельзя исключить ингибирования BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. *Препараты, удлиняющие интервал QT.* В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди® вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса **III** (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. *Влияние пищи на прием энзалутамида.* Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамида. В клинических исследованиях Кстанди® применяли независимо от приема пищи. **Особые указания.** *Риск развития судорог.* Применение энзалутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. *Синдром задней обратимой энцефалопатии.* В ходе применения пациентами препарата Кстанди® были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратимой энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или несопровождаемые гипертензией. Диагноз синдром задней обратимой энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе. *Одновременное применение с другими лекарственными средствами.* Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди® используется совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). *Почечная недостаточность.* С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалутамида в этой группе пациентов не изучено. *Тяжелая печеночная недостаточность.* У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что возможно связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). *Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания.* В исследования III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса **III** или **IV** по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди® таким пациентам. *Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT.* У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением Кстанди® должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». *Применение с химиотерапией.* Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди® с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. *Вспомогательные вещества.* Кстанди® содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. *Реакции гиперчувствительности.* При применении энзалутамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. *Контрацепция для мужчин и женщин.* Нет данных, присутствует ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

тероном и преднизолоном. Интересная находка этого исследования – тот факт, что частота тяжелой АГ в два раза выше у больных, которые получают абиратерон, по сравнению с энзалутамидом – 21% против 12%.

В этом году был опубликован ретроспективный анализ данных 4000 пациентов, которые получали абиратерон или энзалутамид при равной медиане наблюдения. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, расе, индексу Чарлсона. При этом изначально частота сердечной недостаточности, сахарного диабета была выше в группе энзалутамида. У абиратерона была отмечена достоверно более низкая общая выживаемость по сравнению с энзалутамидом. Медиана ОВ в группах составила 26 и 29,3 месяца.

Также 1,5 года назад был опубликован систематический анализ данных 19 исследований, которые сравнивали абиратерон и энзалутамид у пациентов, включенных в клинические исследования. При этом ОВ оказалась недостоверно выше для энзалутамида по сравнению с абиратероном, а вот время до ПСА-прогрессирования и время до радиологического прогрессирования было достоверно больше у пациентов, которые получали энзалутамид в рамках клинических исследований. Кроме того, препарат продемонстрировал более высокую частоту объективных ответов (ЧОО). Время до ухудшения качества жизни и время до химиотерапии также оказалось больше.

Если провести непрямое исследование частоты НЯ в группах больных, получавших абиратерон и энзалутамид, то частота любых НЯ и НЯ 3–4-й степени тяжести была сопоставима при небольшом преимуществе энзалутамида. А вот частота печеночных и кардиоваскулярных НЯ, включая отеки, АГ и особенно гипокалиемию, была, конечно, выше у пациентов, которые получали абиратерон.

В этом году был опубликован еще один систематический анализ, по своей методологии имеющий лучшее качество, чем анализ полуторагодичной давности. В него вошли данные десяти рандомизированных исследований у пациентов, которые получали абиратерон или энзалутамид. Мы не видим достоверного преимущества ОВ у пациентов, получавших энзалутамид. Однако беспрогрессивная выживаемость (выживаемость без радиологического прогрессирования) оказалась достоверно больше у пациентов, получавших энзалутамид. При этом риск радиологического прогрессирования оказался на 31% меньше у пациентов, которые получали ингибитор андрогенных рецепторов, по сравнению с ингибитором стероидогенеза. Кроме того, энзалутамид представлял преимущество по сравнению с абиратероном в отношении ПСА-прогрессирования, времени до ухудшения качества жизни и времени до химиотерапии. В клинической практике эти конечные точки лечения имеют важное значение в терапии каждого пациента.

Во второй линии терапии КРРПЖ после доцетаксела оба ингибитора андрогенного сигнала изучались в клинических исследованиях III фазы. Оба препарата показали свою эффективность с достоверным преимуществом ОВ по сравнению с плацебо. В исследовании абиратерона медиана ОВ составила 15,8 месяца, в исследовании энзалутамида – 18,5 месяца. Оба препарата хорошо переносились больными, и после доцетаксела оба ингибитора андрогенного сигнала показали ожидаемый профиль токсичности со склонностью к увеличению частоты кардиоваскулярной токсичности у больных, получающих абиратерон, и увеличение частоты усталости у больных, получающих энзалутамид.

В метаанализе 19 исследований ОВ оказалась недостоверно выше для энзалутамида по сравнению с абиратероном. Время до ПСА-прогрессирования, до радиологического прогрессирования было достоверно больше у больных, получавших энзалутамид, при этом риски ПСА-прогрессирования и радиологического прогрессирования были существенно снижены у пациентов, которые получали антиандроген.

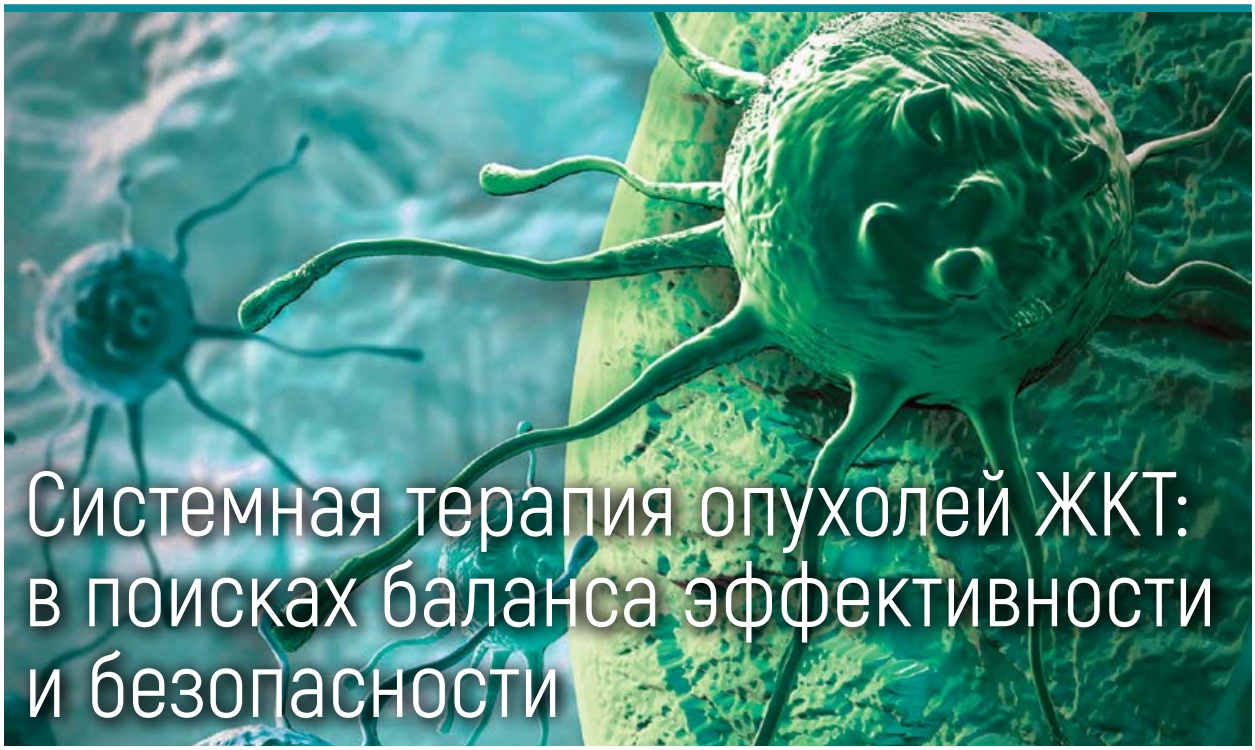
Кроме того, во второй линии терапии, по данным метаанализа, энзалутамид предоставлял преимущества по сравнению с абиратероном в отношении ЧОО. А вот время до прогрессирования боли и время до первого скелетного осложнения было одинаково для обоих препаратов. Если обратиться к спектру НЯ во второй линии терапии, вы видите, что они развивались с одинаковой частотой как у больных в исследованиях абиратерона, так и у больных в исследованиях энзалутамида. Однако частота тяжелых НЯ все-таки была несколько выше при использовании ингибитора стероидогенеза. Частота печеночных и кардиоваскулярных НЯ, включая отеки, АГ и гипокалиемию, была выше у больных, получающих абиратерон.

Интересны данные о переносимости абиратерона и энзалутамида пациентами старше 75 лет, которые были включены в регистрационные исследования. В исследовании AFFIRM почти не регистрировались кардиоваскулярные НЯ, включая АГ и гипокалиемию, у пациентов пожилого и старческого возраста, которые нередко имеют профиль сопутствующих заболеваний, пересекающийся с профилем токсичности препаратов, которые мы применяем для лечения.

Заключение. В настоящее время энзалутамид является единственным ингибитором андрогенного сигнала. И я хотела бы еще раз подчеркнуть, что ингибитор андрогенного сигнала – это не фармакологическая группа, это просто некое общее название не-химиотерапии для лечения КРРПЖ. Энзалутамид – единственный препарат, который пока зарегистрирован по всем показаниям, включая неметастатический КРРПЖ, первичный нелеченый КРРПЖ у больных с метастазами и доцетаксел-резистентные опухоли.

Таким образом, энзалутамид и абиратерон – это препараты с принципиально разным механизмом действия. Энзалутамид имеет доказанную эффективность при неметастатическом КРРПЖ и в настоящее время включен в перечни ЖВНЛП и ОНЛС. Энзалутамид по сравнению с абиратероном обеспечивает большую ОВ, большую выживаемость без ПСА-прогрессии, выживаемость без радиологического прогрессирования, ЧОО, увеличивает время до химиотерапии и ухудшения качества жизни при метастатическом КРРПЖ. Энзалутамид по сравнению с абиратероном обладает лучшим профилем безопасности в отношении кардиоваскулярной токсичности. НОП [2030]

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ



Системная терапия опухолей ЖКТ: в поисках баланса эффективности и безопасности

В рамках XXIII Российского онкологического конгресса состоялся сателлитный симпозиум компании Bayer. В приветственном слове председатель симпозиума д.м.н., специалист ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва) Валерий Владимирович Бредер подчеркнул, что в системной терапии опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) очень важно соблюдать баланс эффективности и безопасности. Достижение его является одной из самых серьезных проблем, с которыми сталкиваются врачи при лечении пациентов. Участники симпозиума обсудили актуальные проблемы, достижения и перспективы лечения онкологических заболеваний ЖКТ, а также вопросы эффективности и безопасности современных методов терапии опухолей.

Третья линия терапии при раке толстой кишки: от скромных достижений к ярким перспективам

Михаил Юрьевич ФЕДЯНИН,
д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Выступающий рассказал о том, что изменилось в третьей и последующих линиях терапии пациентов с колоректальным раком (КРР). Он отметил, что в настоящее время многие ученые пытаются разделить понятия повторного назначения препарата. Для этой цели были введены четыре специальных термина, которые можно употреблять при описании процесса лечения: реинтродукция, речелендж, ретритмент и first exposure. Докладчик остановился на реинтродукции и ретритменте.

Реинтродукция – это повторное применение препарата, но в том случае, если ранее он помог достичь какого-либо эффекта или стабилизации, а затем лечение было прекращено по той или иной причине и пациент перешел на поддерживающую терапию, но через некоторое время после светлого промежутка ремиссии снова запрогрессировал.

Ретритмент – это назначение препаратов, которые входят в ту же группу, например рамуцирумаб после бевацизумаба. То есть сначала применяется один препарат, а потом на третьей-четвертой линии терапии используется другой.

М.Ю. Федянин сообщил, что повторное назначение препаратов после прекращения терапии было исследо-

вано достаточно хорошо. Важными данными являются результаты нескольких исследований: с точки зрения доказательной медицины такой метаанализ является наиболее убедительным для специалистов. В этих исследованиях пациенты сначала получали оксалиплатин, а повторно его назначали либо после химиотерапевтических каникул, либо после предыдущей терапии. И оказалось, что чем больше был светлый промежуток ремиссии, тем выше была вероятность достижения ответа при повторном назначении оксалиплатина.

Здесь действует общий химиотерапевтический принцип – деление этого промежутка на больше и меньше шести месяцев. Если онкологический процесс прогрессировал в течение полугода с момента первого курса оксалиплатина, то повторное назначение препарата ассоциируется с абсолютно короткой медианой выживаемости без прогрессирования (ВБП) – всего около трех месяцев. Но если отметка в шесть месяцев была преодолена, то можно ожидать хороший результат ВБП – четыре месяца. А если с последнего назначения препарата, на котором был эффект, прошел год, то в таком случае при повторном назначении препарата можно достичь ВБП уже семь месяцев при медиане общей выживаемости (ОВ) 20 месяцев. То есть в таком случае с точки зрения медианы продолжительности жизни все лечение как будто начинается заново.

Описанный выше метаанализ был опубликован в 2009 г. С тех пор прошло десять лет, и появились новые работы, которые приводят абсолютно такие же результаты. Была проанализирована группа пациентов, у которых был зафиксирован контроль болезни и прогрессирование развилось не ранее чем через шесть месяцев после последнего курса. В данном случае даже ставили отметки менее и более 12 месяцев. Частота объективных ответов находилась на уровне 30% – это очень высокий показатель для данной линии лечения. Показатели медианы ОВ составили 18 месяцев. При отсутствии таргетных препаратов медиана ОВ у всех пациентов с метастатическим КРР составляла 18 месяцев, то есть эффект оказался аналогичным.

В процессе этой работы авторы решили выяснить, что лучше: снова назначать оксалиплатин или сначала иринотекан, а потом оксалиплатин, то есть, условно говоря, перенести его на третью линию. Оказалось, что в отношении ВБП введение иринотекана между повторным назначением оксалиплатина роли не играло, но в отношении ОВ расхождение графиков было довольно убедительным. Возможно, эти данные связаны с отбором пациентов и могут быть случайными, но авторы исследования пришли к следующему выводу. Если после первого назначения оксалиплатина в первой линии был эффект и затем после длительного срока пациент запрогрессировал, возможно снова сделать реинтродукцию оксалиплатина, а при введении иринотекана препарат может быть поставлен на третью линию. Это увеличит медиану ОВ.

Специалисты решили выяснить, какой подход будет эффективнее: введение в терапию новых препаратов, например регорафениба или любого другого, который ранее пациент не получал, или повторное назначение эффективных ранее применявшихся препаратов, после которых был длительный период ремиссии. Исследования показали, что если пациенты отвечали на первую и/или вторую линию терапии, то в дальнейшем можно провести повторное назначение препаратов, а все другие варианты лечения оставить в запасе, чтобы лечить пациента в будущем.

Возможна также ситуация, когда пациенты прогрессировали на первой и второй линии и не было никаких эффектов от лечения. Исследование показало, что в данном случае выигрывало назначение препаратов нового ряда, которые пациент раньше не получал, в частности регорафениба.

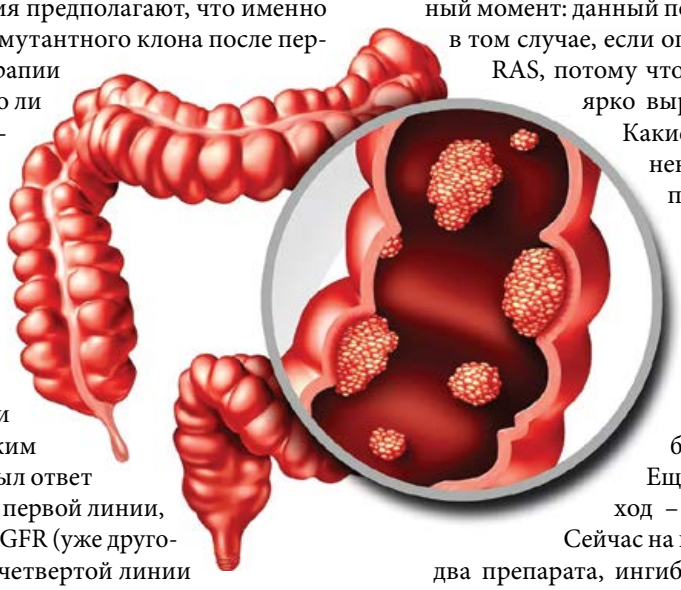
Следующим вариантом использования схем лечения является применение препаратов, входящих в ту же группу, что и препараты, которые пациент получал ранее. Известно, что при терапии анти-VEGF-препаратами происходит уменьшение (редукция) так называемого сосудистого русла – нормализация сосудистого русла в опухоли. Клинические эксперименты на ретроградных моделях с раком легкого показали, что при отмене этих препаратов происходит быстрое восстановление ангиогенеза опухоли.

Последующие клинические исследования показали эффективность сунитиниба при лечении больных с первичными заболеваниями почек. Перед операцией пациентам проводили терапию сунитинибом, и в процессе лечения по биопсии было отмечено уменьшение активности ангиогенеза в опухоли. Затем был перерыв в лечении на несколько дней, чтобы сделать операцию. При оперативном лечении повторно оценивалось состояние русла в опухоли. Результаты показали, что после отмены сунитиниба происходит быстрое возвращение сосудистого ангиогенеза в опухоли. Таким образом, специалисты решили, что нужно продолжать антиангиогенное воздействие, но, возможно, уже другим препаратом. Такой подход дал хорошие результаты в онкологическом лечении больных КРР.

Результаты показали, что даже бевацизумаб во второй линии лечения по сравнению с химиотерапией (ХТ) приводит к увеличению показателей. И абсолютно такие же данные получены и при назначении после рамуцирумаба антиангиогенного препарата, но уже другого ряда. В таких случаях можно также назначать афлиберцепт в первой, третьей, четвертой линии.

Было также проведено исследование по анти-EGFR-терапии, чтобы выяснить, можно ли повторно назначать препараты, если, например, применялся цетуксимаб и затем сделали реинтродукцию цетуксимаба. Результаты показали, что в первой и второй линии продолжение анти-EGFR-терапии не дает хороших результатов – она может реализоваться только у пациентов с абсолютным отсутствием мутаций в генах RAS, BRAF, PIK3CA, которые составляют очень небольшую группу пациентов. Такие результаты объясняются тем, что опухоль изначально гетерогенна – с мутациями. Если их нет, это означает, что мутантный ген составляет менее 5% всего участка ДНК. Если EGFR-терапия работает, то опухоль замещается мутантными формами и дальнейшее применение EGFR-терапии абсолютно неэффективно.

Такие же результаты показало клиническое исследование по изучению повторного назначения цетуксимаба на третьей линии. Тогда в первой линии пациентам давали бевацизумаб, во второй линии прогрессирования пациенты получали как минимум четыре месяца ХТ с включением уже бевацизумаба, а на третьей линии вновь назначался цетуксимаб. Во всей популяции больных эффект был незначительным. Но если мутантного гена не было, то показатели выживаемости пациентов, которые получали анти-EGFR повторно на третьей линии, были значимо выше. Эти больные жили дольше тех пациентов, у которых мутантный ген присутствовал. Авторы исследования предполагают, что именно наличие или отсутствие мутантного клона после первой линии анти-EGFR-терапии может определить, нужно ли повторять анти-EGFR-терапию на второй или третьей линии.



В настоящее время мы можем ориентироваться лишь на следующие клинические данные. Результативность панитумумаба после цетуксимаба в первой линии определяется клиническим эффектом. Если на нем был ответ на анти-EGFR-терапию в первой линии, то реинтродукция анти-EGFR (уже другого препарата) в третьей-четвертой линии может дать эффект в 5–40%.

Но если у пациента началась прогрессия после терапии, например, оксалиплатином, то при переходе на третью линию терапии можно посмотреть на наличие определенных подтипов опухоли. Например, в 4% случаев может случиться микросателлитная нестабильность (МСН) высокого уровня. В таком случае назначение монотерапии пембролизумабом, ниволумабом или их комбинации дает довольно хороший уровень объективных ответов – порядка 30–50% во второй и третьей линии лечения. Но при опухолях с микросателлитной стабильностью (МСС), которые составляют 94% всей популяции, данный подход неприменим.

Можно посмотреть, если ли экспрессия Her-2/neu. Следует отметить, что для контроля роста опухоли на моделях Her-2-позитивных больных с КРР одного трастузумаба абсолютно недостаточно – нужно комбинировать его с анти-EGFR. Клинические исследования (в том числе HERACLES) показали, что комбинация трастузумаба и лапатиниба дает 35% объективных ответов при Her-2-позитивном колоректальном химиорефрактерном раке. При комбинации с пертузумабом можно получить очень хорошие результаты (те же самые 35–38%).

В настоящее время еще не во всех рекомендациях можно встретить возможность назначения Her-2-терапии при раке толстой кишки в третьей-четвертой линии, потому что в отдаленных показателях выживаемости до сих пор непонятно, какую ОВ дает данный подход при КРР. В этом году был предложен интересный вариант: трастузумаб и тукатиниб (это тоже тирозинкиназный ингибитор). Исследование показало, что при таком варианте терапии наблюдается 50% объективных ответов, а медиана ОВ составила 18 месяцев. М.Ю. Федянин считает, что в дальнейшем такой режим может войти во все рекомендации.

При анти-EGFR-терапии и наличии гиперэкспрессии Her-2 определяют резистентность к EGFR-терапии. Поэтому если пациент получал цетуксимаб, то во второй линии нужно при возможности сделать у него биопсию – в этом случае частота экспрессии этой молекулы рецептора будет порядка 10%. Но есть один важный момент: данный подход реализуется только в том случае, если опухоль не имеет мутаций RAS, потому что мутации RAS являются ярко выраженными драйверами. Какие-либо побочные изменения, появляющаяся гиперэкспрессия или редкие мутации абсолютно не влияют на течение КРР. Исследование показало, что на применение трастузумаба у больных с мутацией и гиперэкспрессией Her-2 ответа не было ни у одного пациента.

Еще один возможный подход – поиск редких мутаций. Сейчас на подходе к использованию два препарата, ингибирующих НТРК. И есть данные о транслокации, которые показали очень хороший эффект. К сожалению, частота таких мутаций не очень велика – при КРР они проявляются менее чем в 1% случаев. Но применение НТРК-ингибиторов дает результаты по ОВ: опухоли уменьшаются, а у химиорефрактерных пациентов даже получены полные ответы.

Необходимо помнить, что при МСН можно встретить, например, мутацию в генах BRCA. В этом случае можно попробовать назначить олапариб и т.п. Для опухолей с МСН характерно накопление большого количества мутаций, среди них, возможно, окажется такая, к которой можно подобрать лечение.

Кроме того, есть группа BRAF-мутированных опухолей. При КРР BRAF-мутации встречаются в нескольких вариантах в зависимости от мутагенности. Некоторые мутации вызывают агрессивное течение опухоли, и медиана продолжительности жизни, по данным академических центров, находится на уровне 11 месяцев с момента диагностики болезни. А если это опухоли, которые лечатся не в академических центрах, а в обычных клиниках (например, в США), то в 2019 г. медиана составляла всего шесть месяцев.

В западной популяции описывается частота встречаемости BRAF-мутаций при КРР на уровне 8–10%. В российской популяции этот показатель составляет около 5%, при этом по частоте поражения органа в период локализации первичной опухоли второе место занимает именно прямая кишка, что в западной популяции не наблюдается никогда.

В этом году вышло исследование III фазы, которое изучало применение нескольких тирозинкиназных ингибиторов, таких как BRAF-ингибитор энкорафениб, MET-ингибитор бениметиниб, анти-EGFR-моноклональные антитела цетуксимаб. Оно показало, что в таком варианте во второй и третьей линии можно достичь хороших результатов и объективных ответов на уровне 26%, а показателя ВБП – на уровне пять месяцев. Но при этом цетуксимаб с иринотеканом во второй и третьей линии дают всего 2%, и анти-EGFR-терапия в этом случае, к сожалению, не работает.

В настоящее время есть препарат, продемонстрировавший эффективность в отношении ВБП и ОВ в популяции с химиорефрактерным КРР, – это регорафениб. Его применение показало рост показателей выживаемости и снижение рисков смерти, но препарат тяжело переносится. Практически 50% больных испытывают токсичность 3–4-й степени, прекращение терапии может быть в 60% случаев. При плохом соматическом статусе ECOG 2 показатели выживаемости на регорафенибе будут очень низкие: медиана продолжительности жизни в этом случае составляет 1,9 месяца. Поэтому при ECOG 2 данный препарат назначать не следует, но пациенты с ECOG 0–1 значимо выигрывают от назначения регорафениба.

Метаанализ шести исследований показал, что у пациентов, которые начинают первый курс со сниженной дозы регорафениба, есть тенденция к улучшению показателей ОВ. Кроме этого, регорафениб проявил иммуномодулирующие свойства – способность изменить иммунонечувствительный фенотип на иммуночувствительный. Исследования продемонстрировали, что комбинация иммунотерапии и регорафениба при опухолях с МСС хорошо переносится и дает хороший ответ. Частота объективных ответов на данную комбинацию при раке желудка составила 44%, в группе КРР – 33%. То есть если регорафениб дает 1–2% полных ответов, а ниволумаб при опухолях с МСС дает 0%, при этом комбинация этих двух препаратов дает 33% при КРР. Раньше таких результатов никогда не было!

М.Ю. Федянин напомнил, что регорафениб не следует назначать в полных дозах – их нужно минимизировать. Это позволит обеспечить лучшую переносимость препарата, он сможет реализовать свое противоопухолевое действие, и продолжительность жизни пациентов увеличится. Режим эскалации дозы регорафениба будет внесен в новые клинические рекомендации по терапии КРР, которые в настоящий момент утверждаются Минздравом РФ.

Рак печени: десять лет спустя. Куда идем?

Валерий Владимирович БРЕДЕР,
д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Как отметил выступающий, количество пациентов с раком печени увеличивается с каждым годом. По прогнозам, смертность от этого заболевания к 2030 г. прирастет на 40%.

В.В. Бредер напомнил, что в 2007 г. появился препарат сорафениб, который поможет отдельной категории пациентов с данным заболеванием. Кроме этого, опыт некоторых стран, например Японии, показал, что введение государственных скрининговых программ по выявлению риска развития рака печени приводит к значительному увеличению выживаемости пациентов. Но специалисты должны быть готовы к тому, что расширение программы скрининга увеличит количество кандидатов на радикальное лечение. Три года назад в России было всего четыре центра трансплантологии, которые были готовы проводить пересадки по поводу рака печени, сейчас таких центров уже больше десяти, а возможности применения радиологии есть уже во многих клиниках. Самым главным является вопрос лекарственного обеспечения таких пациентов. В настоящее время в распоряжении специалистов появился целый спектр активных противоопухолевых препаратов. Обсуждается вопрос комбинации режимов, препаратов и методов лечения. Очевидно, что в онкологии раннее начало лекарственной терапии дает возможность реализации нескольких линий лечения. Но ситуацию осложняет тот факт, что гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – это химиорефрактерная опухоль, которая является «наследницей» клеток-прародителей и имеет те же самые механизмы защиты, поэтому редко (менее чем в 10%) реагирует на монохимиотерапию. Препараты с различными механизмами действия не смогли решить эту проблему. В этом случае химиотерапия дает дополнительный шанс, но увеличения выживаемости не обеспечивает. Первые результаты применения комбинации цитостатиков с мультикиназными ингибиторами увеличивали выживаемость, но серьезной доказательной базы для назначения такой комбинации пока нет.

В версии NCCN рекомендаций 2019 г. предлагается следующее. В первой линии лечения зарегистрированы два препарата – мультикиназные ингибиторы сорафениб и ленватиниб. В показаниях к их назначению есть некоторые различия: ленватиниб нельзя рекомендовать пациентам с некомпенсированной функцией печени.

Кроме сорафениба есть пять лекарственных препаратов, которые как вариант могут применяться после ленватини-

ба. Это мультикиназные ингибиторы, анти-IgE-препараты и два CO2-препарата из класса ингибиторов контрольных точек иммунитета.

Спектр активности сорафениба известен, и многие исследования доказали его эффективность. Но сочетание этого препарата с химиоэмболизацией – это очень серьезный вопрос, который еще исследуется. Две фазы клинических исследований в Южной Корее показали неплохие результаты с точки зрения выживаемости, но два европейских клинических исследования не показали достоверного улучшения отдаленных результатов по выживаемости. Использование этого препарата при адъювантной терапии тоже не дало результатов. В клиническом исследовании REFLECT сравнение ленватиниба с сорафенибом показало отсутствие значимых различий в ОВ.

Для большинства опухолей проблема двух мультикиназных ингибиторов и многих других заключается в том, что до сих пор не найден предиктор эффекта. Одним из немногих возможных факторов, которые настраивали бы на продолжение лечения, является более высокая токсичность препарата, которая коррелирует с объективным эффектом.

В числе зарегистрированных показаний во второй и третьей линии лечения ГЦР указана иммунотерапия. Недавнее исследование показало, что в первой линии сравнение ниволумаба и сорафениба достоверных различий в медианах выживаемости не дало.

В.В. Бредер рассказал также об исследовании препарата регорафениб, которое впервые показало возможность лечения пациентов после сорафениба. Такой подход показал значимое увеличение выживаемости. В рекомендации на 2020 г. внесен режим с редукцией стартовой дозы регорафениба для больных ГЦР. Специалист отметил, что в настоящее время появился новый препарат кабозантиниб, регистрация которого в России ожидается в ближайшее время, но в клинические рекомендации на следующий год он войти не успеет. Это тоже мультикиназный ингибитор, который показал прекрасные результаты по увеличению выживаемости больных, во второй линии прогрессировавших на сорафенибе. Таким образом, при выборе второй линии терапии ГЦР есть следующие опции: регорафениб (отношение риска выживаемости 0,63), кабозантиниб (0,76) и рамуцирумаб (0,71).

По сравнению с мультикиназными ингибиторами иммунотерапия переносится гораздо лучше. И это очень существенный плюс, который важен в том числе у пациентов с некомпенсированной функцией печени.

В.В. Бредер сообщил, что сочетание атезолизумаба с бевацизумабом в сравнении с сорафенибом в рамках третьей фазы клинических исследований EMBRACE-50 доказало свое преимущество над стандартом со значимым увеличением ОВ, ВБП и числа объективных эффектов.

Крайне сложной проблемой является прогрессирование рака печени после трансплантации, потому что в ближайшее время количество пересадок в РФ будет быстро увеличиваться. Для терапии таких пациентов можно использовать сорафениб. Недавно был опубликован анализ результатов лечения этим препаратом, а потом регорафенибом – такой подход показал значимый результат по продолжительности жизни. Но иммунотерапию в этой ситуации использовать нельзя.

Перспективы лекарственной терапии подтверждаются клиническими исследованиями – это комбинированное применение препаратов. И самым важным в этом направлении станет выбор подходящей комбинации, которых будет несколько: либо иммуно- + иммуно-, либо иммуно- + анти-VEGF, либо иммуно- + мультикиназные ингибиторы. Данный выбор будет определяться целью и переносимостью терапии у конкретной популяции больных. В дальнейшем будет продолжен поиск предикторов эффективности препаратов. Также будет решаться вопрос об использовании иммунотерапии в монорежиме, анти-PD-L1 или анти-PD1 и при противопоказаниях к комбинациям, поскольку это будет актуально в первой линии. Остается вопрос использования второй линии терапии после сорафениба, так как сейчас есть проблема ориентации прогрессирования на ленватинибе. Но никаких исследований на этот счет пока еще нет.

В.В. Бредер считает, что в настоящее время врачи могут ориентироваться на результаты предыдущих исследований и назначать регорафениб – единственный доступный препарат, который показал достоверное увеличение ОВ во второй линии. Иммунотерапия, к сожалению, ничего подобного не показала, но отказываться от нее тоже не следует, потому что с наличием такого спектра препаратов есть и третья линия лечения.

Новая парадигма лечения химиорефрактерного мКРР: как добиться баланса эффективности и хорошей переносимости терапии

Елена Владимировна АРТАМОНОВА,
д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

В начале своего доклада Е.В. Артамонова констатировала, что надежды на таргетную терапию в плане переносимости не оправдались. С одной стороны, большинство достижений в терапии опухолей последних двух-трех десятилетий связано с появлением таргетных агентов, и эти препараты имеют конкретную мишень – злокачественные клетки. Но все известные на сегодняшний день мишени представлены на нормальных клетках организма и могут повреждаться в процессе терапии, хотя в целом таргетная терапия имеет значительно более благоприятный профиль токсичности. С другой стороны, использование новых препаратов вызвало появление новых типов побочных эффектов, которые могут быть связаны с типом строения самого таргетного препарата, например, моноклональные антитела к иммуноглобулину дают нежелательные реакции. Такие проявления могут быть связаны с мишенями, которые блокируются таргетными препаратами.

В этом отношении регорафениб – это мультикиназный ингибитор с очень широким спектром действия. Он блокирует тирозинкиназы не только опухолевых клеток (KIT, PDGFR, RET), но и микроокружения опухоли – нормальных клеток организма, а также всех трех рецепторов с сосудистым и эпителиальным фактором роста, расположенных в нормальных клетках. Поэтому нежелательные явления (НЯ) от применения данного препарата были ожидаемы.

При применении регорафениба очень важна оптимизация дозы, поэтому в действующую на территории РФ инструкцию внесена максимально переносимая доза препарата для среднего обычного пациента. Профиль безопасности регорафениба изучен хорошо, и в исследованиях III фазы обозначены среди НЯ слабость, ладонно-подошвенный синдром, механизм которого до сих пор неясен, диарея, анорексия, изменение голоса. Среди нежелательных явлений есть также артериальная гипертензия (АГ), так как препарат блокирует тирозинкиназы сосудистых рецепторов. Е.В. Артамонова отметила, что если при лечении возникают НЯ различных степеней тяжести, то они возникают сразу: в начале лечения они бывают ярко выраженными, затем их выраженность снижается. Но это происходит не от привыкания организма к препарату, а благодаря усилиям врачей, которые меняют дозу препарата и назначают сопутствующую терапию, что приводит к уменьшению степени тяжести НЯ.

Различные НЯ заявляют о себе в разное время. Диарея появляется на 23,5 день приема препарата, в максимальной степени – на 31,5 день. Утомляемость начинается через две недели, и к третьей неделе наблюдается максимальная ее степень. Ладонно-подошвенный синдром стартует к двум неделям, максимальная выраженность – к третьей неделе. АГ начинается на второй неделе, после чего достаточно быстро показатели достигают максимума. Тогда назначаются гипертензивные препараты и предпринимаются меры для нормализации давления.

Рандомизированные исследования дали важную информацию о профиле безопасности регорафениба. В исследовании CONCUR НЯ зарегистрированы у 10% пациентов и более и имели тот же спектр: ладонно-подошвенный синдром, повышение уровня билирубина, диарея, изменение голоса, АГ и слабость. В исследовании CORRECT результаты были аналогичными.

При рассмотрении зависимости профиля безопасности от нозологии можно отметить следующее. Все указанные данные по НЯ получены при неметастатическом КРР. Исследование GRID, проведенное на больных с предлеченными гастроинтестинальными стромальными опухолями, показало примерно такую же частоту НЯ: 4-я степень – очень редко, 3-я степень – у 58% пациентов, нежелательные явления любой степени – практически у всех (98%), ладонно-подошвенный синдром 3-й степени был примерно таким же, что и в исследовании CONCUR, АГ – 23%, диарея – 5%, слабость, утомляемость, стоматит – 2%.

Но наибольшую тревогу в плане переносимости вызывает ГЦР у больных со скомпрометированной функцией печени. Как правило, ГЦР развивается на фоне хронических заболеваний печени или цирроза, что может значимо увеличить токсичность лечения, потому что регорафениб метаболизируется в печени. Главным образом это происходит путем окисления с образованием двух метаболитов. Фермент CYP3A4 опосредует метаболизм регорафениба. При нарушении функции печени можно получить более продолжительную фармакокинетику и большую концентрацию метаболита, поскольку у метаболита М-5 период выведения до 100 часов, а пациент постоянно принимает новую дозу препарата. Таким образом, токсичность лечения у пациентов с ГЦР будет больше.

Еще одно серьезное НЯ для больных, которые ведут нормальный образ жизни, – это утомляемость. На регорафенибе утомляемость 3-й степени регистрируется в 6% случаев, и это требует редукции дозы. Как правило, прием препарата может быть продолжен с редукцией дозы, но по необходимости можно сделать перерыв. Е.В. Артамонова считает, что лучше редуцировать дозу препарата.

В 2% случаев возникает диарея 3-й степени, но до 4-й степени не доходит. Для решения этой проблемы нужно вовремя отменить препарат. Перерыв возможен, но редукция дозы

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.В. Артамонова представила клинический случай. Пациентка в возрасте 40 лет с ладонно-подошвенным синдромом 4-й степени лечилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России около двух лет, ей пришлось назначить регорафениб. Пациентка получила препарат по месту жительства, и районный онколог назначил дозировку 160 мг в сутки. Врач понадеялся на то, что пациентка вернется в онкологический центр за подробными инструкциями, но пациентка не стала задавать лишних вопросов: ей дали хороший дорогой препарат, и она побоялась лишний раз беспокоить специалистов. Но через неделю она позвонила в онкологический центр и сказала, что больше не может принимать препарат: у нее начался ладонно-подошвенный синдром с кровавыми трещинами. Препарат был отменен, были назначены гипотензивные препараты. Через неделю давление нормализовалось, состояние ладоней и ступней улучшилось. Прием препарата был восстановлен с уходом на первый уровень. Но со следующего курса дозировка регорафениба вышла на максимальную зарегистрированную дозу, и пациентка лечилась стандартной дозой препарата 160 мг в течение шести месяцев. Таким образом, основным ключом к решению этой проблемы является работа врача с больным.

и обычные противодиарейные методы лечения обычно оказывают необходимый эффект.

Е.В. Артамонова сообщила, что, как правило, НЯ у пациентов с ГЦР возникали в том случае, если последняя доза сорафениба была не стандартной, а редуцированной – составляла менее 800 мг в сутки. Таким образом, следует вывод, что все НЯ, которые развиваются на мультикиназных ингибиторах, в частности на регорафенибе, являются своеобразным фармакодинамическим показателем – маркером эффективности и достаточности конкретной дозы препарата конкретному пациенту. Препарат метаболизируется в печени, и у каждого пациента этот процесс индивидуален – в частности, у больных с ГЦР он скомпрометирован функцией печени. Таким пациентам необходимо редуцировать дозу сорафениба. Регорафениб в полной дозе они тоже переносят плохо.

Анализ НЯ, проведенный в зависимости от последней дозы сорафениба, показал, что если она была стандартной, то ладонно-подошвенный синдром 3-й степени регистрировался у 10%. Если доза по каким-то причинам была снижена, то ладонно-подошвенный синдром 3-й степени на регорафенибе регистрировался чаще – в 17% случаев. Утомляемость любой степени регистрировалась соответственно в 35 и 50% случаев, 3-й степени – в 8 и 11%. Анорексия любой степени наблюдалась в 25 и 40% случаев, причем в в последнем соотношении у больных, которым ранее врач был вынужден снизить дозу сорафениба, а 3-й степени – в 2 и 4% случаев, то есть не так часто, но тем не менее анорексия серьезно осложняла жизнь больных. Поэтому если пациент при лечении вынужденно принимал редуцированную дозу сорафениба, то при назначении регорафениба следует начинать с нижней дозы.

Результаты реальной клинической практики применения регорафениба в российской популяции пациентов показали, что реальная выживаемость примерно соответствует результатам, полученным в исследованиях. Интенсивно предлеченные больные, как правило, включаются в наблюдательные исследования. Частота побочных эффектов в России очень варьирует, общая их частота достигла 95%, но НЯ 3–4-й степени составляют 25%.

Для российских пациентов характерно, что часто они не знают о существовании у них АГ до начала лечения. По этой причине на вопрос врача о повышенном артериальном давлении пациенты отвечают отрицательно, но позже выясняется, что его просто не измеряли. Специалисты предполагают, что именно поэтому у российских пациентов есть потенциальная готовность к демонстрации такого НЯ, как гипертензия.

Е.В. Артамонова отметила, что в настоящее время профиль безопасность регорафениба хорошо изучен. Врачи уже научились работать с препаратом, знают, что можно от него ждать, и предупреждают развитие НЯ. Для лучшей переносимости препарата специалисты должны использовать простую редукцию дозы, общаться с пациентом и контролировать НЯ, но до остановки и прекращения лечения доводить не следует. По данным исследований, к коррекции дозы регорафениба приводит 67% НЯ, к уменьшению дозы – 38%, к временной приостановке – 61%, к прекращению применения – 14–16%. По мнению специалиста, ладонно-подошвенный синдром – это показатель не эффективности воздействия, а достаточности конкретной дозы конкретному пациенту. Исследования показали, что пациенты, у которых развился ладонно-подошвенный синдром, демонстрировали лучший показатель выживаемости по сравнению с пациентами, у которых его не было. Для обеспечения эффективности терапии регорафенибом необходимо четко контролировать НЯ – для этого важно обеспечить пациенту связь с врачом в любое время, чтобы при необходимости врач мог скорректировать дозу препарата. Изменение дозы является важным инструментом для контроля переносимости регорафениба, улучшения качества жизни и повышения показателей выживаемости. В целом тактика лечения основных НЯ во время терапии регорафенибом не отличается от стандартных методов коррекции ладонно-подошвенного синдрома, сыпи, стоматита, слабости, диареи, гипертензии, повышения трансаминаз. При этом очень важны коммуникация врача с пациентом и активный мониторинг НЯ в течение как минимум первых двух циклов. Надо помнить, что первое появление и максимальная выраженность НЯ регистрируются, как правило, через две-три, а по редким позициям – через четыре недели терапии.

Е.В. Артамонова сделала вывод, что регорафениб является эффективным вариантом выбора третьей линии терапии метастатического КРР с доказанным профилем эффективности. Применение регорафениба может способствовать лечению всеми доступными препаратами. Препарат эффективен и при других злокачественных новообразованиях. Стратегия оптимизации дозы в первом цикле улучшает переносимость и длительность терапии. Переносимость лечения является важной составляющей лечения, поэтому врач должен оценивать пользу и риск, выбирать адекватную дозу препарата по крайней мере для старта лечения пациентов. НОП [2030]

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

3 апреля 2020

Москва
Ренессанс Монарх

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

ИММУНО-ОНКО-ЛОГИЯ

реклама

www.rosoncoweb.ru

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Таргетная терапия рака почки: вопросы, требующие дальнейших исследований

При раке почки эффективны многие препараты, их можно назначать в различной последовательности и в разной комбинации. Зачастую решающее значение может иметь то обстоятельство, к какой группе прогноза относится пациент. Имея в распоряжении современные препараты таргетной терапии, различающиеся по механизму действия, эффективности и токсичности, можно выбрать оптимальную схему лечения в каждом индивидуальном случае, обеспечив пациенту максимальную эффективность и переносимость. Тем не менее у онкоурологов по-прежнему остаются без ответа многие вопросы, требующие проведения дальнейших исследований. Об этом говорили выступавшие на сателлитном симпозиуме компании Pfizer, проходившем в рамках XIV Международного конгресса Российского общества онкоурологов.

Высокий риск рецидива почечно-клеточного рака после оперативного лечения и адъювантная терапия

Александр Михайлович ПОПОВ,
к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управделами Президента РФ

Первый доклад А.М. Попов начал с того, что, несмотря на все усилия онкологов и диагностической службы, которая сейчас все чаще выявляет рак почки на ранних стадиях, по-прежнему у 20–40% больных развивается рецидив заболевания либо появляются отдаленные метастазы, что, безусловно, влияет на результаты лечения, качество жизни и общую выживаемость (ОВ). Риск рецидива после нефрэктомии, безусловно, зависит от стадии почечно-клеточного рака (ПКР). Чем выше стадия опухоли, тем больше вероятность появления метастазов и снижения отдаленных результатов выживаемости.

Доля пациентов, у которых высокий риск развития рецидива, согласно критериям UISS, составляет около 15%. Низкий риск развития рецидива – всего лишь у 9,5%. Было проведено большое количество исследований, посвященных адъювантному значению ингибиторов тирозинкиназ для больных после хирургического лечения. В них включались пациенты как промежуточного, так и промежуточно-высокого и очень высокого риска, у которых уже есть поражение лимфоузлов.

Исследование ASSURE, изучавшее значение препаратов сунитиниба и сорафениба, сравнивало их со значением плацебо у больных неметастатическим ПКР. Критерием

включения в исследование была стадия T1b или более, любая стадия N. То есть в эту группу вошли пациенты низкого риска. Именно поэтому препараты сунитиниб и сорафениб не продемонстрировали какого-либо эффекта в отношении безрецидивной выживаемости.

Исследование PROTEC изучало значение препарата пазопаниб в дозе 600 мг по сравнению с плацебо у пациентов с неметастатическим ПКР. И здесь не было продемонстрировано преимуществ безрецидивной выживаемости.

На недавнем ESMO были доложены результаты исследования SORCE, рассматривавшего значение сорафениба в различные промежутки времени, т.е. препарат назначался либо в течение года, либо в течение трех лет после радикального хирургического лечения. По результатам этого исследования также не было получено различия в безрецидивной выживаемости.

Единственное исследование, показавшее преимущества при назначении препарата в адъювантном режиме, – это S-TRAC, в котором изучался сунитиниб в сравнении с плацебо. В исследование включались пациенты высокого и очень высокого риска, начиная со стадии T3 и более, с возможным поражением лимфоузлов. Так же, как и в других исследованиях, пациентам назначался препарат сунитиниб в течение года. Большая часть пациентов, включенных в исследование, относилась к очень высокому риску развития рецидива заболевания. Сунитиниб продемонстрировал достоверное различие в безрецидивной выживаемости по сравнению с плацебо. Преимущество составило более года. А при разделении этих пациентов на подгруппы, при выделении группы очень высокого риска, преимущество увеличилось до 2,2 года, что для этой категории больных является достаточно большим промежутком времени.

Если посмотреть на подгрупповой анализ беспрогрессивной выживаемости, то оказалось, что целесообразнее назначение препарата в адъювантном режиме со статусом ECOG 0 (это очень высокий риск по критериям UISS – стадия T3 с низкой степенью дифференцировки) и пациентам с поражением лимфоузлов. Эти результаты имели значение при выборе дальнейшей тактики лечения.

Профиль безопасности препарата сунитиниб в этом исследовании не отличался от того профиля токсичности, который нам уже знаком при его использовании у больных с распространенным ПКР. Опыт использования препарата составляет много лет, и специалисты уже знают, как справляться с нежелательными явлениями – артериальной гипертензией (АГ) и гастроинтестинальной токсичностью. Их возможно корригировать при правильном мониторировании побочных эффектов.

При оценке ОВ в этом исследовании при первом анализе не было получено различий. При последующей оценке, которая состоялась в январе 2017 г., кривые уже начали расходиться. Возможно, в итоге назначение сунитиниба в адъювантном режиме покажет преимущества в отношении ОВ, но надо дождаться последующего анализа этих подгрупп больных.

На сегодняшний день при поиске маркеров эффективности препарата при назначении в адъювантном режиме были получены следующие данные. Оценивали экспрессию PD-L1, CD-4, CD-8, CD-68. Выявлено, что инфильтрация CD-68 Т-клетками опухолевой ткани может быть расценена как вероятный биомаркер эффективности адъювантной терапии. Возможно, в последующем он войдет в клиническую практику.

Помимо этого оценивалась различная сигнатура, основанная на экспрессии 16 генов, ассоциированная с развитием ПКР. В исследовании система была валидизирована, и авторы сделали вывод, что наличие высокого уровня экспрессии генов показало корреляцию с вероятностью развития рецидива ПКР. Конечно, полученный результат требует дальнейшего изучения. Поиск маркеров – это важная тема, которая не дает покоя специалистам. Они надеются получить ингибиторы, препараты, которые основываются не только на данном преимуществе, но и на результатах генетических анализов.

Сегодня продолжаются исследования по адъювантной терапии, в том числе препаратов онкологической направленности, но результатов еще нет. Пока есть только данные по эффективности препарата Сутент в отношении адъювантной терапии при ПКР высокого и очень высокого риска.

Заключение

Итак, каковы клинические рекомендации по адъювантной терапии в отношении распространенного ПКР? Пациентам, которым ставится диагноз распространенного ПКР, рекомендуется назначать комбинацию иммуноонкологических препаратов. В рамках возможностей последовательных назначений использование Сутента в качестве адъювантной терапии нисколько не противоречит этой концепции. Сначала используется ингибитор тирозинкиназ, в последующем, если пациент все-таки будет прогрессировать, возможно назначение препарата с другим механизмом действия – иммуноонкологического, каковым является Сутент.

Клинический опыт последовательной терапии метастатического ПКР

В следующем докладе А.М. Попов представил клинический опыт последовательной терапии метастатического ПКР. В 2013 г. в клинику ЦКБ был госпитализирован пациент 63 лет с диагнозом «рак левой почки cT3N0M1». Локализация метастатических очагов – поражение костей таза и позвоночник. Были жалобы на тянущие боли в области крестца при нагрузке, не требующие анальгетиков. При обследовании выявили достаточно большой опухолевый очаг в левой почке, поражение подвздошной кости, разрушение 12-го грудного позвонка. Фактор неблагоприятного прогноза был лишь один – выявление

опухоли в почке с отдельными метастазами. Группа промежуточного прогноза.

На первом этапе пациенту выполнили лапароскопическую нефрэктомию. Результаты операции гистологически подтвердили светлоклеточную форму рака почки. На тот момент в рекомендациях можно было использовать ингибиторы тирозинкиназ, и был назначен препарат пазопаниб в первой линии терапии. Достаточно неплохой ответ был получен на терапию пазопанибом, на которой больной находился 18 месяцев. Но затем было выявлено прогрессирование и появление очагов в легких. По возможностям 2014 г. было два варианта: назначить акситиниб или поменять его на эверолимус. Сегодня на второй линии терапии есть три различных варианта: иммуноонкологические препараты, другие ингибиторы тирозинкиназ и комбинация «ленватиниб + эверолимус». Пациенту рекомендовали акситиниб во второй линии, потому что препарат показал свою эффективность в исследовании AXIS по сравнению с сунитинибом, который был эффективен в подгруппе, получавшей ингибитор тирозинкиназ в первой линии. Но, к сожалению, когда пациент с этими рекомендациями уехал домой, по месту жительства на второй линии терапии ему вместо акситиниба выдали эверолимус. Пациент принимал его в течение пяти месяцев, и потом были зарегистрированы признаки прогрессирования заболевания, появление новых очагов в легких. Встал вопрос: что делать дальше? В то время не было ни комбинации «ленватиниб + эверолимус», ни иммуноонкологических препаратов. Поэтому врачи по-прежнему настаивали на терапии акситинибом, вспоминает А.М. Попов. «Даже сейчас, спустя несколько лет, оглядываясь назад, я бы все равно выбрал препарат акситиниб», – говорит докладчик. Во-первых, пациент неплохо отвечал на терапию пазопанибом, она продолжалась 18 месяцев против той медианы выживаемости без прогрессирования, которую получали в рандомизированном исследовании. Во-вторых, он достаточно хорошо переносил пазопаниб. Болезнь прогрессировала медленно – появились лишь новые мелкие очаги в легочной ткани. В этой ситуации акситиниб мог оказать наибольший эффект. Немаловажный плюс при сравнении с другими препаратами – низкотоксичный профиль, такой же, как у ниволумаба. Но насколько эффективным окажется назначение ниволумаба у подобных пациентов, трудно предполагать. По данным исследования CheckMate-025, на иммуноонкологические препараты реагируют около 30% больных, у остальных 70% продолжается прогрессирование болезни. Поиск маркеров, в частности PDL-экспрессии, никак не отвечает на вопрос, будет ли эффективна терапия у подобных пациентов или она окажется без эффекта. Кроме того, можно говорить о том, что ниволумаб наиболее эффективен в группе неблагоприятного прогноза. Попов напомнил, что наш пациент относится к группе промежуточного или даже благоприятного прогноза.

Пациенту был назначен акситиниб, который он принимает по сей день. Видна продолжающаяся стабилизация со стороны 12-го позвонка, практически полная регрессия очагов в легких и значимое уменьшение очага в подвздошной кости. Длительность наблюдения за пациентом составила уже 74 месяца. На терапии акситинибом он находится более четырех лет.

Выбор оптимального препарата и тактика врача в первой и последующих линиях терапии метастатического ПКР

Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,

д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), ученый секретарь Российского общества онкоурологов

Для лечения светлоклеточного нераспространенного ПКР зарегистрировано немалое число препаратов, напомнил собравшимся Б.Я. Алексеев. До недавнего времени для благоприятного и промежуточного прогноза считалось стандартом назначение сунитиниба, пазопаниба или комбинации «бевацизумаб + интерферон альфа». Для плохого прогноза как отдельная возможность рассматривалось назначение темсиролимуса, хотя допускалось и назначение сунитиниба тоже, потому что в некоторых исследованиях препарат показал свою эффективность в подобных случаях. Сегодня маршрут больных перестроен кардинально, потому что теперь промежуточный прогноз объединяется не с благоприятным, а с плохим прогнозом. Для этих больных вариантом выбора является иммунотерапия (комбинация ниволумаба и ипилимумаба), а для пациентов с благоприятным прогнозом остается таргетная терапия (сунитиниб и пазопаниб). И если в первой линии терапии назначать сунитиниб и пазопаниб, то во второй линии для иммунотерапии возможен любой ингибитор тирозинкиназ, хотя существуют и другие возможности, о которых докладчик рассказал далее. NCCN уже выпустил рекомендации 2020 г., согласно которым в первой линии терапии добавляется еще одна комбинация иммуноонкологического препарата пембролизумаба с таргетным препаратом акситинибом. Эта комбинация может быть рекомендована вне зависимости от группы прогноза.

Это добавление стало возможным после проведения исследования CheckMate-214, в котором больных плохого и промежуточного прогноза рандомизировали на лечение иммунологическими препаратами и терапию сунитинибом в стандартном режиме. Оказалось, что иммунологические препараты работают лучше, чем сунитиниб. В группе благоприятного прогноза различий в выживаемости не было. Более того, в этой группе сунитиниб показал значительное преимущество перед иммунотерапией, частота общих ответов (ЧОО) – 52% полных и частичных регрессий (по сравнению с 10% на иммунотерапии). Медиана беспрогрессивной выживаемости тоже была выше – 29 месяцев (по сравнению с 15 месяцами у больных, которые получали иммунотерапию). Механизм действия ингибитора тирозинкиназ крайне важен, чтобы остановить прогрессию больных благоприятного прогноза. И скорее всего, онкоурологи проводят адъювантную терапию больным, большинство из которых уже имеют метастазы. Просто они еще не выявлены, что и позволяет отнести пациентов к группе благоприятного прогноза. Поэтому Сутент и работает у этой категории больных, увеличивая время до развития прогрессии.

Ясно, что в группе благоприятного прогноза Сутент остается препаратом выбора. Но как поступать с назначением в группе промежуточного прогноза? Правильно ли объединять ее с группой плохого прогноза? Классификации, наиболее часто используемые сегодня, – это MSKCC и IMDC. Они достаточно похожи, за исключением того, что по IMDC повышенный уровень нейтрофилов и тромбоцитов рассматривается как неблагоприятный фактор. Однако 83% наших больных одинаково распределяются в группы промежуточного, плохого и благоприятного прогноза, независимо от того, какой классификацией врач пользуется. Большинство больных попадают именно в группу промежуточного прогноза, которая характеризуется наличием одного или двух неблагоприятных факторов риска прогрессии.

Выживаемость больных, у которых имеется только один фактор неблагоприятного прогноза, значительно лучше. В течение четырех лет у 38% таких больных ОВ выше, чем в группе промежуточного прогноза с двумя факторами риска (14%). Потому последствия лечения у больных с одним фактором риска ближе к результатам терапии у пациентов из группы благоприятного прогноза.

И в группе промежуточного прогноза сунитиниб работает значительно лучше у пациента с одним фактором риска, нежели с двумя. Медиана выживаемости выше на четыре месяца. «У меня есть предчувствие, – сказал Б.Я. Алексеев, – что вскоре мы разделим группу больных с промежуточным прогнозом (а это самая большая часть популяции) на две подгруппы: с одним и двумя факторами риска». Больные с одним фактором риска вполне могут быть отнесены в группу благоприятного прогноза. А Сутент увеличивает ОВ у больных с промежуточным прогнозом только с одним неблагоприятным фактором практически на год.

Если объединить больных с благоприятным и промежуточным фактором риска, то в принципе медиана ОВ у них практически такая же, как и у больных с хорошим прогнозом. Поэтому, несмотря на то что сейчас всех больных с промежуточным прогнозом объединяют с плохим, на взгляд Алексеева, с клинических позиций надо в группе промежуточного риска выделять больных с одним неблагоприятным фактором. Им возможно назначать в первой линии лечения таргетную терапию, а именно терапию сунитинибом.

В скором времени специалисты получат еще один вариант лечения, основанный на комбинации иммуно- и таргетной терапии. Если упрощенно сказать, то при благоприятном и промежуточном прогнозе выбирается таргетная терапия, при промежуточном и плохом – иммунотерапия. А вот нет ли такого универсального способа лечения, который позволил бы во всех группах прогноза добиться одинаково хорошего эффекта? На это и было направлено проведение как минимум пяти рандомизированных исследований, в которых изучаются комбинации иммуноонкологических и таргетных препаратов. Последние могут увеличивать эффективность иммунотерапии за счет улучшения васкуляризации, повышения доступа и активации Т-лимфоцитов, направляя их в контрольные точки опухолевой ткани.

Оказалось, что далеко не все таргетные препараты можно комбинировать с иммунотерапией, поскольку некоторые комбинации обладают очень высокой токсичностью. Так, соединение пембролизумаба с пазопанибом вызывало тяжелую печеночную токсичность. Даже было зафиксировано несколько смертей. Исследования были остановлены, они не закончились. Единственным таргетным препаратом, который сегодня используется и изучается во всех комбинациях с иммуноонкологическими препаратами, является акситиниб. Это объяснимо: во-первых, препарат является одним из наиболее селективных и мощных ингибиторов, а во-вторых, у акситиниба приемлемый и управляемый профиль безопасности.

В прошлом году опубликовано исследование, в котором акситиниб изучался в первой линии терапии в комбинации с авелумабом, ингибитором PD-L1, лиганда молекулы программирования клеточной смерти лимфоцитов. Этого препарата пока нет в России, но он зарегистрирован в FDA для лечения некоторых опухолей. Комбинация его с акситинибом изучалась в сравнении с сунитинибом. Оказалось, что эта комбинированная терапия увеличивает медиану безрецидивной выживаемости на 5,5 месяца в группе больных с PDL-позитивными опухолями, то есть примерно на те же пять месяцев, что и у больных в общей популяции (как с PDL-позитивными, так и с PDL-негативными опухолями). Это очень обнадеживающие данные, будем ждать комбинацию акситиниба с авелумабом и сравнения результатов различных комбинаций иммуноонкологических препаратов и таргетного акситиниба.

Вторая линия терапии тоже меняется, поскольку в первой линии теперь помимо ингибиторов тирозинкиназных рецепторов можно применять иммуноонкологические препараты. По данным исследования CheckMate-214, после применения в первой линии комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» у больных, после того как они спрогрессировали на фоне иммунотерапии, возможны варианты последующей терапии. 51% пациентов получали сунитиниб, 24% – акситиниб, 18% – пазопаниб, 6% – кабозантиниб. Эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназ была достаточно неплохая. Медиана времени до прогрессирования составила восемь месяцев, ЧОО – 36%

при использовании тирозинкиназных ингибиторов во второй линии терапии после иммунотерапии в первой линии. Оказалось, что акситиниб работает лучше других тирозинкиназных ингибиторов во второй линии терапии после комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в первой линии. Например, акситиниб выиграл у сорафениба в безрецидивной выживаемости. А если посмотреть на больных благоприятного прогноза в этом исследовании, то медиана ОВ составила 31,6 месяца.

Что касается профиля управления токсичностью, то для акситиниба очень удобно подбирать необходимую дозу, ее можно как повышать, так и понижать. Делается это в основном для контроля АГ. Если она купируется, то можно титровать дозу и повышать ее до 10 мг. Сравните: 5 мг было в качестве начальной дозировки.

Какие еще критерии можно использовать, чтобы выбрать препарат для второй линии терапии? Сегодня есть четыре возможности: акситиниб, ниволумаб, кабозантиниб, ленватиниб + эверолимус. Конечно, надо учитывать, какой препарат был в первой линии, была ли это таргетная терапия или иммунотерапия, насколько была эффективна первая линия, был ли ответ или это было быстрое прогрессирование, какова токсичность терапии первой линии. Очень важно заново определить группу прогноза перед назначением второй линии терапии и, конечно, статусы больного и опухоли, токсичность препарата.

Если в первой линии использован ингибитор тирозинкиназных рецепторов, то любой из препаратов, рекомендованных во второй линии, можно использовать. Если были назначены цитокины, то акситиниб предпочтителен, потому что он показал наибольшую беспрогрессивную выживаемость (12 месяцев) после использования интерферона в первой линии. Если получен хороший объективный ответ или длительный эффект от терапии ингибиторами тирозинкиназных рецепторов, то можно рассчитывать, что препараты с тем же механизмом действия (акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб) будут работать и во второй линии. Наоборот, если были плохой ответ и быстрая прогрессия, то скорее всего надо менять механизм и назначать иммунопрепарат ниволумаб, хотя комбинация «ленватиниб + эверолимус» тоже может преодолевать резистентность к первой линии таргетной терапии. Если терапия ингибиторами тирозинкиназных рецепторов в первой линии была с высокой степенью токсичности, то лучше назначить больному ниволумаб, а при противопоказаниях к нему – эверолимус. При хорошей переносимости ингибиторов тирозинкиназных рецепторов их можно использовать во второй линии. При хорошем и промежуточном прогнозе могут быть использованы как акситиниб, так и ленватиниб + эверолимус. А при плохом прогнозе ниволумаб работает лучше. При большой опухолевой нагрузке, т.е. при метастазах в несколько органов, ингибиторы тирозинкиназ будут работать быстрее, чем ниволумаб. А при медленном прогрессировании скорее всего более эффективен будет ниволумаб.

И, конечно, надо учитывать профиль токсичности. Нельзя назначать иммунотерапию при активных аутоиммунных заболеваниях, нельзя применять комбинацию с эверолимусом у больных с сахарным диабетом, активным инфекционным процессом и легочными заболеваниями в стадии декомпенсации. Нельзя назначать акситиниб при тяжелой АГ, но наблюдается она достаточно редко.

Как в ближайшее время изменятся клинические рекомендации по лечению больных метастатическим раком почки?

Дмитрий Александрович НОСОВ,

д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевой терапии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

За последние годы терапевтические возможности онкоурологов существенно расширились, что требует более частого пересмотра клинических рекомендаций, считает Д.А. Носов. Сейчас можно использовать две комбинации препаратов с разным механизмом действия. В основе каждой из них лежит акситиниб, препарат, обладающий наибольшей эффективностью и наименьшей токсичностью, что позволяет комбинировать его с иммунотерапевтическими препаратами, модуляторами контрольных точек иммунного ответа, пембролизумабом и авелумабом. Один из них – ингибитор к PD-L1 рецепторам смерти лимфоцитов, а другой является предполагаемым антителом к лиганду данного рецептора, но оба этих рецептора блокируют контрольную точку, регулирующую иммунный ответ и позволяющую реализоваться противоопухолевому иммунному ответу.

В чем биологический смысл комбинации двух препаратов? В дополнение к противоопухолевому эффекту акситиниба, который реализуется через антиандрогенный механизм действия, препарат обладает также иммуномодулирующим действием. Идет перепрограммирование иммунного ответа, происходит противоопухолевая активация, повышается инфильтрация опухоли иммунными клетками, использование антиандрогенного препарата снижает активность цитокинов, которые регулируют иммунный ответ.

В рекомендациях NCCN есть опция, предусматривающая использование этой комбинации на основе акситиниба.

С августа этого года она уже рекомендована в российской клинической практике для больных и с благоприятным, и с промежуточным, и с неблагоприятным прогнозом. Сейчас специалисты получили универсальный инструмент, который можно использовать вне зависимости от принадлежности пациента к прогностической группе. Безусловно, изменится алгоритм назначения препаратов во второй и третьей линиях.

Комбинация «акситиниб + пембролизумаб» является не единственной. В этом же году были опубликованы результаты исследования комбинации «акситиниб + авелумаб», которая также использовалась у больных во всех группах прогноза и продемонстрировала положительные результаты. Эта комбинация уже одобрена FDA и включена во многие национальные рекомендации.

Получены результаты двух крупных рандомизированных исследований, изучавших эти опции в первой линии терапии у больных преимущественно светлоклеточным вариантом ПКР вне зависимости от их прогностической группы. Дизайн исследований очень похож: акситиниб в дозе 5 мг 2 раза в день комбинировался с моноклональными антителами, одно из них – пембролизумаб, другое – авелумаб. Сравнение проводилось с сунитинибом, который на момент инициации этих исследований являлся стандартной опцией при любом прогнозе. ЧОО увеличилась на 24%. То есть если раньше говорили о 20–30%, то сейчас уже приблизились к цифре 60%. Увеличивается и частота полных эффектов при использовании комбинированной терапии тирозинкиназных ингибиторов и моноклональных антител. Несмотря на то что опыт использования этой терапии относительно небольшой, уже в 9% случаев реализовался полный клинический эффект. В группе сунитиниба цифра составляла всего лишь 3%.

Если сравнить оба исследования между собой, то видно, что выживаемость без прогрессирования достоверно увеличилась в той группе, в которой была использована комбинация акситиниба с моноклональными антителами. Исследование KEYNOTE (пембролизумаб + акситиниб) продемонстрировало достоверное снижение риска смерти, увеличение показателей общей выживаемости. Во втором исследовании JAVELIN период наблюдения за больными небольшой, отмечена тенденция к улучшению показателей ОВ, но пока еще эта разница не достигла достоверных различий. Тем не менее это не послужило препятствием к одобрению данной комбинации для использования в клинической практике FDA.

Комбинация обоих препаратов эффективна вне зависимости от группы прогноза. Выигрыш реализуется вне зависимости от уровня экспрессии PD-L в опухолевой ткани. Использование комбинации в целом оказалось не более токсичным, чем использование сунитиниба в монотерапии, приблизительно та же самая частота любых токсических осложнений либо 3–4-й степени. Но при комбинированном использовании препаратов мы видим более частую отмену обоих препаратов (8%) либо любого из препаратов (25% в группе комбинированного режима), подчеркнул Д.А. Носов. Это связано с тем, что дозу сунитиниба можно редуцировать, изменять режим. При назначении иммунотерапевтических препаратов (моноклональных антител) нет возможности редукции дозы. Кроме того, существует риск развития иммуноопосредованных осложнений 4-й, 3-й, 2-й степени, при которых отменяют препарат.

Докладчик напомнил, что у отдельных больных чаще наблюдаются иммуноопосредованные осложнения в группе комбинированного лечения, нежели у тех пациентов, которые получали терапию сунитинибом. Хотя это относительно редкие явления, к ним надо быть готовым, чтобы вовремя скорригировать терапию, назначить глюкокортикостероиды либо отменить лечение.

Заключение

Д.А. Носов предполагает следующие изменения. Для больных с благоприятным прогнозом на первое место выходят две комбинации на основе акситиниба и моноклональных антител: «пембролизумаб + акситиниб» или «авелумаб + акситиниб». Для промежуточного и неблагоприятного прогноза в дополнение к этому лечению может быть использована еще и комбинация иммуноонкологических препаратов «ниволумаб + ипилимумаб». И, наверное, на этом процесс коррекции рекомендаций не закончится, поскольку уже на подходе результаты других исследований по изучению комбинированной терапии, тирозинкиназных ингибиторов и моноклональных антител.

Но пока остаются без ответа очень многие вопросы. Является ли комбинация анти-PD1 тирозинкиназных ингибиторов эквивалентной с точки зрения ЧОО, беспрогрессивной выживаемости, ОВ, токсичности и качества жизни? Что назначать в первой линии пациентам с промежуточным и плохим прогнозом? Сейчас появляются две наиболее эффективные возможности – комбинация ипилимумаба и ниволумаба либо комбинация на основе акситиниба и моноклональных антител. Но группа промежуточного и плохого прогноза далеко не однородная. Комбинация ипилимумаба и ниволумаба работает лучше у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом и не менее эффективна у пациентов с благоприятным прогнозом. Может быть, как раз дальнейшая ротация пациентов с промежуточным прогнозом поможет оптимизировать использование иммунотерапевтической комбинации. Какова безопасность этой комбинированной терапии при длительном использовании? Срок наблюдения за этими пациентами пока недолгий, с удлинением его могут появиться те осложнения, которые ограничат использование этих комбинаций в дальнейшем.

И самое главное – что назначать во второй и последующих линиях? Конечно, выбор будет основан на том, какой выбор терапии был в первой линии. Но специалистам нужны биомаркеры, чтобы максимально эффективно и биологически обоснованно использовать препараты, отличающиеся и по своему механизму действия, и по мишеням.

По-прежнему неясно, какова роль циторедуктивной нефрэктомии. Исследование CARMEN уже является устаревшим, поскольку оно изучало роль циторедуктивной нефрэктомии при использовании сунитиниба, который сейчас уже выходит из стандартной опции. НОП [2030]

Место комбинированной терапии в лечении метастатического почечно-клеточного рака

Клиническая дискуссия на эту тему состоялась на Российском международном симпозиуме «Рак почки» в Санкт-Петербурге в июле этого года. Специалисты разбирались, какие препараты наиболее действенны в терапии светлоклеточного метастатического рака почки и как верно отбирать кандидатов из числа пациентов на подобное лечение.

Выбор лекарственной терапии для последующих линий лечения при метастатическом почечно-клеточном раке

Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,
д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), ученый секретарь Российского общества онкоурологов

Существует большое число препаратов, которые можно использовать у больных с метастатическим почечно-клеточным раком. На слайде они представлены в хронологическом порядке в зависимости от сроков регистрации (рис. 1). На синем фоне – препараты, которые применяются в первой линии, на голубом – во второй. Есть препараты, которые могут быть использованы как для второй, так и для первой линии. Это таргетные препараты, которые относятся к классу ингибиторов ангиогенеза. Отдельная категория – это иммуноонкологические препараты (рис. 2).

При таком разнообразии не всегда бывает понятно, как выбирать и назначать тот или иной препарат. Если мы посмотрим на стандарты выбора терапии, то увидим, что ранее для первой линии предлагали таргетные препараты, для второй – таргетную и иммунотерапию (табл. 1). Сейчас алгоритм изменился, и мы уже в первой линии имеем возможность назначать иммунотерапию, хотя таргетная терапия по-прежнему остается актуальной. Во второй линии лечения, на которой мы с вами сейчас и сосредоточимся, стандарты терапии не поменялись, это все те же пять вариантов терапии – ниволумаб, кабозантиниб, акситиниб, эверолимус и комбинация препаратов ленватиниб и эверолимус (табл. 2). Какие критерии мы можем использовать для выбора препарата во второй линии терапии? Прежде всего необходимо учитывать механизм действия препарата, который использовался в первой линии, – таргетный или иммунный препарат. Во-вторых, важно принимать во внимание эффективность первой линии лечения, какой ответ был получен, какова была длительность эффекта, скорость прогрессии, переносимость, профиль нежелательных явлений в первой линии. Возникают вопросы: надо или нет определять и учитывать прогноз заболевания при выборе препарата для второй линии? Надо ли оценивать соматический статус больного и статус опухоли (объем, локализацию метастатических очагов)? И наконец, надо ли ориентироваться на профиль возможной токсичности препаратов второй линии?

Какие препараты и почему были зарегистрированы для использования во второй линии терапии? Первым таргетным препаратом был эверолимус, эффективность которого сравнивалась с плацебо при назначении во второй и последующих линиях. Эверолимус показал преимущество по показателю выживаемости без прогрессирования, разница с плацебо составила три месяца, различий по показателю общей выживаемости получено не было. Сегодня в большинстве клинических рекомендаций эверолимус уже не рассматривается в качестве возможного варианта лечения во второй линии терапии.

Следующим зарегистрированным препаратом стал акситиниб. Его сравнивали уже не с плацебо, а с сорафенибом и применяли во второй линии как после сунитиниба, ингибитора ангиогенеза, так и после цитокинов. Оказалось, что акситиниб достоверно превосходит сорафениб по показателю выживаемости без прогрессирования. Но опять же за счет назначения пациентам последующих линий терапии акситиниб не продемонстрировал увеличения общей выживаемости.

Следующая опция – это уже иммуноонкологический препарат ниволумаб, который в регистрационном исследовании сравнивался с эверолимусом во второй линии лечения. Было продемонстрировано, что ниволумаб не

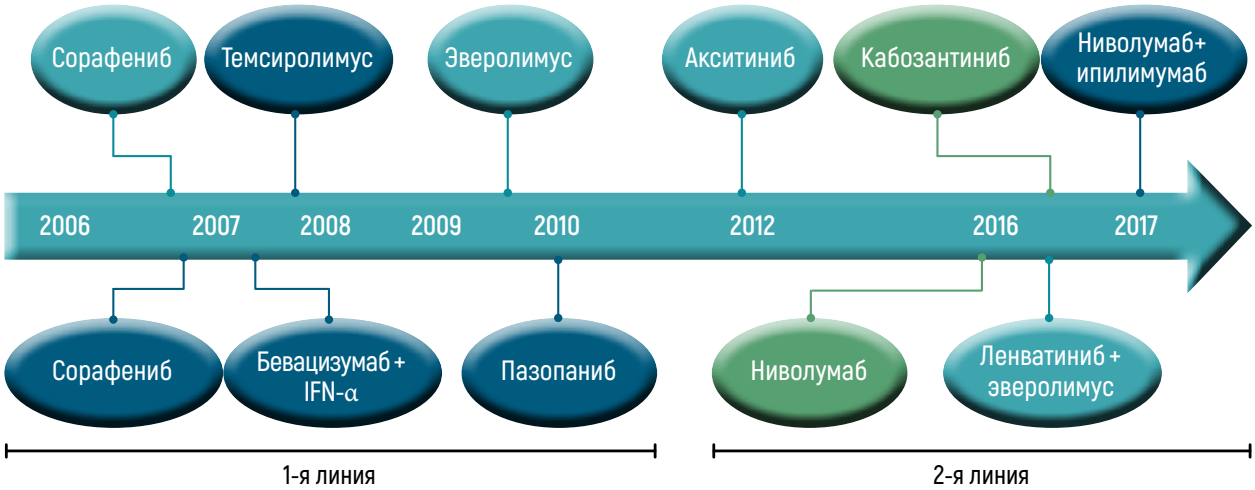


Рис. 1. Препараты, применяющиеся для лечения метастатического рака почки

увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с эверолимусом, но при этом достоверно увеличивает общую выживаемость, что послужило основанием для его регистрации.

И наконец, кабозантиниб – четвертый препарат, который был зарегистрирован в режиме монотерапии для применения во второй линии лечения, относится к таргетным ингибиторам ангиогенеза широкого спектра. Кабозантиниб также сравнивался с эверолимусом как со стандартом второй линии, продемонстрировав увеличение как беспрогрессивной, так и общей выживаемости.

Но на сегодняшний день кроме монотерапии во второй линии может назначаться уникальная комбинация двух таргетных препаратов – эверолимуса, хорошо нам известного, и ленватиниба, который на данный момент является одним из самых мощных ингибиторов тирозинкиназ, блокируя помимо рецепторов VEGFR также рецепторы фактора роста фибробластов. Скорее всего именно поэтому ленватиниб позволяет преодолеть резистентность к классическим анти-VEGFR-препаратам; при этом эверолимус добавляет эффективности за счет преодоления резистентности и отсечения пути, связанного с молекулой mTOR.

Такое комбинированное воздействие клинически проявляется высокой активностью комбинации, которая была продемонстрирована в Исследовании 205 с включением больных с прогрессированием заболевания, уже полу-

Рис. 2. Препараты для лечения мПКР

Ингибиторы тирозинкиназ
Сорафениб
Сунитиниб
Пазопаниб
Акситиниб
Кабозантиниб
Ленватиниб

Ингибиторы VEGF
Бевацизумаб

Ингибиторы mTOR
Темсиролимус
Эверолимус

Ингибиторы контрольных точек
Ниволумаб
Ипилимумаб

Таблица 1. Стандарты терапии распространенного рака почки 2016

	Первая линия	Вторая линия
Препараты	**Благоприятный и промежуточный прогноз** Сунитиниб Бевацизумаб + интерферон Пазопаниб	**После ингибиторов тирозинкиназ** Ниволумаб Кабозантиниб Акситиниб Ленватиниб + эверолимус Эверолимус
	Плохой прогноз Темсиролимус	**После цитокинов** Акситиниб Сорафениб Пазопаниб

Таблица 2. Стандарты терапии распространенного рака почки 2018

	Первая линия	Вторая линия
Препараты	**Благоприятный прогноз** Сунитиниб (I, A) Пазопаниб (I, A)	**После ингибиторов тирозинкиназ** Ниволумаб (I, A) Кабозантиниб (I, A) Акситиниб (II, B) Ленватиниб + эверолимус (II, B) Эверолимус (II, B)
	Промежуточный/плохой прогноз Ниволумаб + ипилимумаб (I, A) Кабозантиниб (II, A)	**После ниволумаба и ипилимумаба** Любой ингибитор тирозинкиназ (IV, C) Ленватиниб + Эверолимус (IV, C)

чивших терапию первой линии ингибиторами VEGFR. В Исследовании 205 пациентов рандомизировали на три группы: монотерапия ленватинибом, монотерапия эверолимусом и группа комбинированной терапии ленватинибом и эверолимусом. Это было исследование II фазы, оно включало не очень большое количество больных, но комбинация препаратов продемонстрировала совершенно уникальные показатели беспрогрессивной выживаемости: медиана составила 14,6 месяца. Даже в первой линии терапии ни один таргетный препарат не показывал таких результатов – комбинация почти в три раза превышала эффективность эверолимуса по данному показателю.

Наибольший выигрыш был получен в подгруппе пациентов с хорошим прогнозом, медиана выживаемости без прогрессирования составила 20 месяцев, и в подгруппе пациентов промежуточного прогноза – 14,6 месяца. В группе неблагоприятного прогноза комбинация не давала статистически достоверного преимущества.

Анализ выживаемости без прогрессирования в зависимости от локализации метастазов показал, что у больных с метастазами в костях и печени комбинация не давала преимуществ, но у пациентов с метастазами в лимфоузлах, легких и внутренних органах было достигнуто достоверное преимущество по сравнению с монотерапией эверолимусом. И что очень важно, у больных с суммой диаметров опухолевых очагов больше 7,4 см комбинация работала лучше, чем у больных с меньшей опухолевой нагрузкой. Получается, что, чем больше была опухолевая нагрузка, тем более выражен результат. По уровню объективных ответов, полных и частичных регрессий были получены следующие результаты: 43% в группе терапии комбинацией препаратов (из них 2% полных ответов) и только 6% объективных ответов в группе терапии эверолимусом.

По показателю общей выживаемости комбинация ленватиниба с эверолимусом продемонстрировала значимое увеличение в общей группе пациентов – до 25,5 месяца.

Если попытаться провести непрямое сравнение препаратов на основании результатов, полученных в исследованиях во второй линии терапии у больных с метастатическим раком почки, то можно отметить, что кабозантиниб и ниволумаб по частоте объективных ответов работают примерно одинаково (17 и 25% соответственно). Последний даже несколько лучше. Но наибольший показатель объективного ответа был продемонстрирован в группе терапии «ленватиниб + эверолимус» (43%). В отношении медианы выживаемости без прогрессирования таргетные препараты и ниволумаб работают также примерно одинаково (акситиниб – 4,8 месяца, эверолимус – 4,9, ниволумаб – 4,6 месяца, чуть лучше показатель у кабозантиниба – 7,4 месяца). И опять же в два раза лучше работает комбинация «ленватиниб + эверолимус» (14,6 месяца). В отношении медианы общей выживаемости наибольшие показатели были получены для комбинации «ленватиниб + эверолимус» и ниволумаба (25,5 и 25 месяцев соответственно), чуть ниже – для кабозантиниба (21,4 месяца), хуже – для таргетных препаратов акситиниб (16,5 месяца) и эверолимус (14,8 месяца).

Более корректным является сравнение препаратов в рамках метаанализов. По данным одного из них, опубликованного в 2017 г., комбинация ленватиниба с эверолимусом была признана наиболее эффективным вариантом терапии второй линии метастатического почечно-клеточного рака по показателю выживаемости без прогрессирования, снижая риск прогрессирования заболевания или смерти на 60% по сравнению с эверолимусом.

Обсуждение клинического случая: опыт лечения пациента с быстрым прогрессированием

Роман Валерьевич СМИРНОВ,
отделение онкоурологии Вологодского областного онкологического диспансера

Пациентка, 59 лет. Рак правой почки T2N0M0. В июне 2016 г. выполнена МСКТ брюшной полости и легких. Метастазов в легких не выявлено, в печени обнаружены четыре гемангиомы, в нижнем полюсе правой почки – патологическое образование 9,7×9×8,7 см, деформирующее наружный контур, с признаками прорастания в паранефрий и чашечно-лоханочную систему, накапливающее контрастный препарат, с очагами некроза в центре. При остеосцинтиграфии данных о наличии метастазов не получено. По данным ПЭТ-КТ печени с мечеными эритроцитами выявлены признаки гемангиомы печени.

Далее пациентка получала лечение в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» (РНЦРХТ), Санкт-Петербург. В июне 2016 г. выполнена ангиография, механическая эмболизация правой почечной артерии. Спустя три месяца сделана лапаротомия, нефрадреналэктомия справа. По данным гистологического исследования: светлоклеточный почечно-клеточный рак почки без инвазии в почечный синус. При проведении очередного контрольного обследования в апреле 2017 г., по данным СКТ легких, выявлены очаги в легких: справа в S6 не менее трех очагов, в S10 два очага по 9 мм и на медиальной поверхности 5 мм. Пациентке назначена первая линия таргетной терапии сунитинибом в стандартной дозе 50 мг/сут. Через два месяца от начала приема зафиксировано прогрессирование в виде увеличения размеров таргетных очагов (по данным

КТ). В S10 два очага диаметром 1,2 см, в S3 справа очаг диаметром 0,9 см, прилежащий к медиастинальной плевре. По рекомендации РНЦРХТ была назначена вторая линия терапии – сорафениб 400 мг два раза в сутки. Через два месяца от начала приема сорафениба, по данным КТ, сохраняются множественные очаги в легких, увеличение размеров таргетных очагов; через пять месяцев от начала приема сорафениба – появление новых очагов в легких и увеличение старых. Прогрессирование заболевания. В следующей линии таргетной терапии назначен ленватиниб 18 мг/сут в комбинации с эверолимусом 5 мг/сут (в связи с отсутствием дозировки 5 мг пациентка получала эверолимус в дозе 10 мг через день). Через три месяца выполнена редукция дозы ленватиниба до 14 мг/сут по причине развития нежелательных явлений (диарея, общая слабость). По данным КТ, через пять месяцев терапии ленватинибом в комбинации с эверолимусом зарегистрировано синхронное уменьшение контрольных очагов в легких. Переносимость лечения удовлетворительная.

По данным КТ, через 10 месяцев от начала приема комбинации – положительная динамика в виде уменьшения размеров контрольных очагов. Терапия продолжена.

По данным КТ, через 15 месяцев терапии комбинацией – уменьшение размеров контрольных очагов (в S10 с 2,3 см до 1,3 см, в S3 справа с 2,9 см до 1,8 см и в S3 слева с 1,5 см до 1,2 см). Терапия продолжена, переносимость удовлетворительная.

Через 20 месяцев терапии комбинацией, по данным КТ, в правом легком определялось незначительное увеличение очагов в S10, S3, S2. На приеме выяснилось, что пациентка решила самостоятельно изменить дозировку эверолимуса и последние два месяца делила таблетку 10 мг, принимая по половине в день. С пациенткой проведена беседа, лечение продолжено по схеме: ленватиниб 14 мг, эверолимус 10 мг, через день.

Вопрос для обсуждения: какова тактика ведения данной пациентки? Возможна ли эскалация дозы ленватиниба до 18 мг, учитывая хорошую переносимость терапии?

Комментарий профессора Б.Я. Алексеева: «Ситуация, которая произошла с пациенткой, достаточно типичная. У больных, которые плохо отвечают на лечение, после стабилизации или даже прогрессии на сунитинибе переключение на комбинацию „ленватиниб + эверолимус“ позволяет добиться хорошего ответа за счет блокады сигнальных путей, в частности VEGF и mTOR. При прогрессировании на ингибиторах VEGFR обосновано назначение либо ниволумаба, либо комбинации, которая может работать не хуже последнего, особенно у пациентов группы благоприятного прогноза, что и было продемонстрировано в данном клиническом случае. По данным контрольного обследования незначительное увеличение таргетных очагов не расценивается на данный момент как прогрессирование заболевания, лечение комбинацией может быть продолжено в том же режиме. Увеличение дозы ленватиниба после ее редукции по причине развития нежелательных явлений не рекомендовано инструкцией, в данном случае может быть весьма опасно».

Обсуждение клинического случая: опыт лечения пациента с длительным ответом на терапию ингибиторами тирозинкиназ

Алексей Сергеевич КАЛПИНСКИЙ,
к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Мужчина, 40 лет, в 2014 г. обратился с жалобами на боли в животе. При обследовании выявлена опухоль правой почки 8,2×8,7×7,1 см, с прорастанием в клетчатку, тромб 6 см в нижней полой вене (НПВ). В сентябре 2014 г. выполнена нефрадреналэктомия справа, тромбэктомия из НПВ. При гистологическом исследовании: светлоклеточный почечно-клеточный рак с выходом за пределы капсулы. Диагноз – рак правой почки 3-й стадии pT3cN0M0.

Через год – прогрессирование, появились метастазы в правой доле печени, по поводу чего проведено хирургическое лечение – гемигепатэктомия с резекцией диафрагмы и резекцией НПВ (гистология: метастазы светлоклеточного рака). Дальнейшее прогрессирование в январе 2016 г.: метастазы в печени S3, по поводу чего в марте 2016 г. выполнена чрескожная радиочастотная термоабляция. Пациент оставлен под наблюдением, прогрессирование заболевания через пять месяцев (метастазы по плевре). Прогноз по шкале MSKCC благоприятный, рекомендована таргетная терапия сунитинибом. Длительность терапии – 18 месяцев, наилучший ответ – стабилизация. Нежелательные явления: диарея 1-й степени, артериальная гипертензия 2-й степени, сыпь 1-й степени, ладонно-подошвенный синдром 1-й степени, изменение цвета волос. Прогрессирование процесса в феврале 2018 г.: метастазы в печени, плевре, легких, забрюшинных лимфатических узлах диафрагмы.

Рекомендована смена режима. В качестве возможных опций для второй линии терапии в данном случае рассматривались ниволумаб и комбинация «ленватиниб + эверолимус». Ниволумаб лучше работает у пациентов группы неблагоприятного прогноза, в случае благоприятного прогноза приоритетным является назначение комбинации. В данном случае принимались также во внимание хорошая переносимость ингибитора тирозинкиназ в первой линии лечения, при этом быстрое прогрессирование с массивным появлением новых опухолевых очагов, большой объем опухолевой массы (с поражением лимфатических узлов, фиксировались метастазы в ложе почки). В апреле 2018 г. назначена комбинация «ленватиниб + эверолимус». Переносимость терапии удовлетворительная,

нежелательные явления контролируемы: слабость 1-й степени, диарея 1-й степени, артериальная гипертензия 2-й степени, сыпь 1-й степени, ладонно-подошвенный синдром 1-й степени, стоматит 1-й степени. При оценке эффекта отмечено выраженное уменьшение таргетных очагов. По данным контрольного обследования в июне 2019 г.: уменьшение очага в печени (с 4,5 до 2,5 см), выраженное уменьшение плевральных очагов. В настоящее время длительность терапии комбинацией составляет 15 месяцев, суммарное уменьшение таргетных очагов – 28% , пациент продолжает лечение.

Профессор Б.Я. Алексеев прокомментировал клинический случай: «Я думаю, что этот пример наглядно демонстрирует возможности комбинации у больных, которые получали в первой линии ингибиторы тирозинкиназ с достаточно длительным эффектом. Действительно, у подобных пациентов можно ожидать эффекта от разных препаратов этого класса и во второй линии. Но учитывая, что ленватиниб блокирует не только рецепторы VEGF, но и FGF, есть вероятность, что клинический эффект при назначении комбинации может быть более продолжительным, что было продемонстрировано в данном клиническом случае. Однако обращаю ваше внимание, что у данного больного были показания для такого лечения. Очень важно перед второй линией терапии оценить прогноз заболевания. При благоприятном прогнозе на фоне длительного ответа в первой линии комбинация ленватиниба с эверолимусом должна работать очень хорошо».

А вот мнение профессора М.И. Волковой, доктора медицинских наук, отделение урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: «Этот пациент, на мой взгляд, идеальный кандидат на терапию комбинацией: благоприятный прогноз, быстрое прогрессирование, множественные очаги в более чем одном органе. Необходимо также принимать во внимание наличие метастазов по диафрагме и по плевре, которые, как вы знаете, сложно поддаются терапии. Я бы этому пациенту однозначно назначила комбинацию».

Б.Я. Алексеев дополнил разбор клинического случая: «Комбинация ленватиниба с эверолимусом хороша тем, что она действительно позволяет рассчитывать на быстрый клинический эффект и может иметь преимущества перед другими методами лечения, когда важно добиться уменьшения опухолевых очагов».

Эффективность и переносимость комбинированной таргетной терапии в условиях реальной клинической практики: анализ клинического опыта применения ленватиниба в комбинации с эверолимусом при диссеминированном почечно-клеточном раке

Мария Игоревна ВОЛКОВА,
д.м.н., профессор, отделение урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

На сегодня мы располагаем данными лечения комбинированной таргетной терапией 54 пациентов. Мы сопоставляем наших пациентов по выборке с группой Исследования 205, но есть существенные различия по характеристикам.

Закономерно, что в потоке российских пациентов доминировали мужчины среднего возраста, около 16% пациентов имели плохой соматический статус, среди пациентов доминировали больные со светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака, но были и несветлоклеточные опухоли. 80% пациентов имели в анамнезе гипертонию. У 30% больных удаляли метастазы в связи с тем, что это были солитарные опухолевые очаги или паллиативные (речь идет о симптоматическом лечении). 60% пациентов имели синхронные метастазы, в большинстве случаев они были множественные, поражали более чем один орган.

В большинстве случаев метастазы локализовались в легких и костях. Метастазы в печени – классическая неблагоприятная локализация – были более чем у трети больных. Лимфоузлы поражены у большинства пациентов. Приблизительно у 10% больных регистрировался метастатический плеврит, у трех пациентов – метастазы в головном мозге. Достаточно большое количество больных с местными рецидивами, которые по своей этиологии напоминают первичную опухоль и достаточно неохотно отвечают на системную противоопухолевую терапию.

Закономерно, что в нашей популяции доминировали пациенты с промежуточным и хорошим прогнозом. Плохой прогноз по IMDC был у 11% пациентов. Во второй линии лечения комбинированную таргетную терапию ленватинибом в комбинации с эверолимусом получила только треть больных. Остальные пациенты – две и более линий предшествующей терапии, причем в 15% случаев комбинация назначалась в пятой и более поздних линиях. Все пациенты получили в анамнезе таргетную терапию анти-VEGF, 30% – ингибитор анти-mTOR (на мой взгляд, это достаточно важно, потому что в регистрационные исследования такие больные не включались), и 15% больных успели получить ниволумаб.

Ответ на предшествующее лечение в большинстве случаев заключался в стабилизации опухолевого процесса. Продолжительность первой и второй линий терапии соответствовала регистрационным исследованиям и составляла порядка 11 месяцев. Все случаи предшествующего лечения отменяли из-за прогрессирования опухолевого процесса, у трех больных – по причине развития непереносимой токсичности.

К моменту анализа данных лечение продолжает половина пациентов, завершение терапии из-за прогрессирования произошло в 40% случаев, непереносимая токсичность стала причиной отмены комбинации у двух пациентов, четыре пациента погибли. На данный момент медиана продолжительности завершенной комбинированной таргетной терапии составляет 11 месяцев, что несколько больше, чем в регистрационном исследовании.

ЛЕНВИМА®
(ленватиниб) капсулы

БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ

RESPONSE

ЛЕНВИМА® + эверолимус: первая и единственная комбинация двух таргетных препаратов, одобренная для лечения пациентов с распространенным ПКР, после одной линии анти-VEGF-терапии[1*]

Быстрый:
Среднее время до объективного ответа: 2 месяца[2]

Выраженный:
Частота объективного ответа: 43%[3]

Длительный:
Медиана выживаемости без прогрессирования: 14,6 месяца[3]

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®: РУ ЛП 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 29.10.2018. **2.** Glen H. Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Future Oncol. 2016;12(19):2195-2204. **3.** Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482;

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)

Показания: в комбинации с эверолимусом для терапии пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; для терапии пациентов с прогрессирующей местно-распространенной или метастатической дифференцированной карциномой щитовидной железы, рефрактерной к радиоактивному йоду; для монотерапии взрослых пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавших системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют), хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **С осторожностью:** пациентам с артериальной гипертензией; протеинурией; нарушением функции почек; почечной недостаточностью / гастроинтестинальной токсичностью; сердечной дисфункцией; синдромом обратимой задней энцефалопатии /синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии; с печеночной недостаточностью; с риском тромбоэмболии артерий; с риском кровотечений; возможно образование фистул и гастроинтестинальная перфорация; возможно удлинение интервала QT; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; с застойной сердечной недостаточностью; брадиаритмией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходим мониторинг ЭКГ); возможно нарушение баланса электролитов, такие как гипокалиемия, гипокальциемия и гипомагниемия; возможен гипотиреоз; нарушение подавления уровня ТТГ в крови, дисфункция щитовидной железы; в случае хирургических вмешательств ухудшение заживления ран; пациентами азиатской расы; старше 75 лет. **Способ применения и дозы**: внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза ленватиниба для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой - 18 мг (в комбинации с 5 мг эверолимуса); для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы - 24 мг; для пациентов с гепатоцеллюлярным раком суточная доза ленватиниба составляет 8 мг (две капсулы 4 мг) один раз в сутки для пациентов с массой тела < 60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) один раз в сутки для пациентов с массой тела ≥ 60 кг. Доза ленватиниба может быть уменьшена в зависимости от проявлений токсичности. Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности. Рекомендации по коррекции дозы содержатся в полной версии инструкции. **Побочное действие:** *очень часто* (≥1/10): инфекция мочевыводящих путей, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гипотиреоз, гипокальциемия, гипокалиемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия, кровотечения, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, дисфония, диарея, боль в животе, воспаление полости рта, рвота, тошнота, боль в полости рта, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь, алопеция, боль в спине, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, протеинурия, утомляемость, астения, периферический отек, повышение концентрации билирубина в крови, гипоальбуминемия, повышение активности АЛТ, АСТ. Часто (≥1/100, 1/10<): лимфопения, обезвоживание, гипомагниемия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, снижение фракции выброса, гиперхолестеринемия, тромбоэмболия легочной артерии, фистула прямой кишки, метеоризм, повышение активности липазы, амилазы, повышение уровня ГГТ, ЩФ, ТТГ, печеночная недостаточность, нарушение функции печени, почек; холецистит, эпизоды почечной недостаточности, печеночная энцефалопатия, повышение концентрации креатинина, мочевины в крови, гиперкератоз, чувство дискомфорта. *Нечасто* (≥ 1/1000 < 1/100) перинеальный абсцесс, инфаркт селезёнки, синдром обратимой задней энцефалопатии, монопарез, транзиторная ишемическая атака, панкреатит, повреждение клеток печени/гепатит.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Ленвима® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 29.10.2018 г.)

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

*одобренная в России на сегодняшний день, ПКР = почечно-клеточный рак, VEGF = фактор роста эндотелия сосудов

ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, этаж 21
Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

RU-LENA-18-00032, февраль 2019

реклама

Редукция дозы эверолимуса не потребовалась ни в одном случае. Редукция дозы ленватиниба была осуществлена у трети больных: на один шаг – у 17 пациентов и на два – у одного больного, который закончил терапию в дозе 10 мг/сут. Перерыв в терапии ленватинибом потребовался в трети случаев, в четверти случаев у больных с нежелательными явлениями 3-й степени тяжести или индивидуальной непереносимостью нежелательных явлений 2-й степени тяжести. Три пациента на период проведения радиохирургического лечения метастазов в головной мозг прерывали лечение ленватинибом; один пациент прерывал терапию в связи с обострением хронического холецистита, когда предполагали, что ему потребуется хирургическое лечение. Перерыв в терапии эверолимусом в течение пяти суток был необходим в одном случае при плохой индивидуальной переносимости стоматита. Отмена терапии из-за токсичности потребовалась у двух больных.

По спектру нежелательных явлений никаких находок по сравнению с регистрационным исследованием мы не сделали. Нежелательные явления были зарегистрированы у 72% пациентов, вошедших в наше исследование. Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести – у 12% больных. Наиболее распространенными являлись диарея (достигала 3–4-й степени тяжести), снижение массы тела, артериальная гипертензия и гипотиреоз. Среди лабораторных отклонений обращает на себя внимание высокая частота анемии всех степеней тяжести (13%). Она достигла 3–4-й степени тяжести у трех больных. Гипергликемия была зарегистрирована у одного пациента. Метаболический синдром при гипергликемии и гиперхолестеринемии выявлен приблизительно у 10% пациентов. Увеличение уровня трансаминаз имело место у 11% больных и достигло 3–4-й степени тяжести в одном случае.

Единственным нежелательным явлением 5-й степени тяжести являлось развитие m-TOR-ассоциированного пульмонита на фоне выраженного эффекта комбинированной таргетной терапии у пациента, имевшего в качестве сопутствующего заболевания аутоиммунную панцитопению и длительное время применявшего кортикостероиды.

Мы проанализировали факторы, которые потенциально могли повлиять на профиль безопасности комбинированной таргетной терапии. Единственным фактором, который был связан с повышением риска редукции дозы, являлся возраст: чем старше был больной, тем выше была вероятность того, что потребуется редукция дозы одного препарата. Не было обнаружено факторов, которые могли бы повлиять на риск прерывания терапии и развития любых нежелательных явлений, в том числе серьезных и тяжелых.

По критериям RECIST максимальный ответ на лечение был распознан как частичный у трех пациентов, у большинства больных была отмечена стабилизация опухолевого процесса, у трех больных зафиксировано прогрессирование. Таким образом, контроль над опухолью был достигнут у 94% больных, однако частота объективных ответов оказалась гораздо ниже, чем мы ожидали, – 5,5%. Медиана времени до развития ответа составила два месяца (на основании данных МРТ). Однако надо отметить, что у пациентов, которые приходили на визиты чаще, эффект регистрировался уже через считанные дни после старта таргетной комбинированной терапии. Медиана уменьшения измеряемых очагов составила 17% (колебалась от 3 до 40%). При этом у всех больных с висцеральными метастазами отмечено появление очагов распада и снижение интенсивности контрастирования, что не учитывается критериями оценки эффекта RECIST. Особенностями ответа на лечение со стороны неизмеряемых очагов являлось то, что у пяти из семи пациентов с метастатическим плевритом отмечено значительное уменьшение объема или полное исчезновение выпота. При наличии мягкотканных компонентов в метастазах в позвонки он исчезал у всех пациентов. И при перибронхиальном инфильтративном росте метастазов рака почки (крайне неблагоприятная в функциональном отношении локализация для метастазов, поскольку она приводит к уменьшению диаметра бронхов, иногда вплоть до полного отказа легкого) у двух пациентов со сдавлением левого и правого главных бронхов было отмечено увеличение диаметра бронхов в течение первого визита после старта терапии с восстановлением воздушности легочной ткани.

Медиана общей выживаемости в популяции российских пациентов составила 19 месяцев, что несколько ниже, чем в регистрационном исследовании. Медиана беспрогрессивной выживаемости тем не менее была высокой и составила 17,5 месяца.

Фактором риска общей выживаемости, имевшим независимую прогностическую значимость, являлся соматический статус на момент старта терапии. Больные, которые начинают комбинированную таргетную терапию при ECOG 0–1, имеют гораздо большие шансы на увеличение продолжительности жизни. Также более высокие показатели общей выживаемости имели пациенты с удаленной первичной опухолью (до старта терапии). Но здесь нужно четко понимать причинно-следственные связи. Не обязательно, что сама опухоль почки оказывала неблагоприятное воздействие на общую выживаемость, скорее просто операция не выполнялась более тяжелым больным. И, что приятно, наши данные совпадают с данными регистрационного исследования в отношении влияния группы прогноза IMDC на прогноз общей выживаемости. Пациенты, относившиеся к группам хорошего и промежуточного прогноза, имели достаточно высокую медиану общей выживаемости. При достаточно небольшом сроке наблюдения за нашими пациентами в группе хорошего прогноза медиана не была достигнута, в группе промежуточного – составила 16 месяцев, в группе плохого прогноза – три месяца, что подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к выбору тактики лечения.

Интересно, что число линий предшествующей терапии (одна или больше), редукция дозы и перерывы в лечении, а также развитие нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести не оказывали значимого влияния на общую выживаемость.

В заключение симпозиума Б.Я. Алексеев сказал пару слов о перспективах ленватиниба: «Препарат сейчас активно изучается в различных протоколах клинических исследований, в частности сравниваются два дозовых режима ленватиниба в рамках комбинации „ленватиниб + эверолимус“: 18 мг и 14 мг. На практике мы видим, что доза 14 мг переносится больными значительно лучше. Проводится изучение комбинации при несветлоклеточном раке почки. Исследования ленватиниба в комбинации с пембролизумабом ведутся как при раке почки, так и при других видах злокачественных новообразований: раке эндометрия, немелкоклеточном раке легкого, раке печени, раке мочевого пузыря. В ближайшее время планируется регистрация новых показаний для ленватиниба». НОП [2030]

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

18–19 мая, 2020

Санкт-Петербург

VI РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

реклама

www.rosoncoweb.ru

Назначить нельзя отказать.

Правовые риски и деятельность лечебно-профилактического учреждения и врачей при отказе от назначения препарата

В рамках XXIII Российского онкологического конгресса состоялся сателлитный симпозиум компании «Пьер Фабр». В ходе симпозиума слушателям была представлена реконструкция судебного заседания, на котором рассматривался иск пациента по поводу отказа в проведении очередного курса химиотерапии по федеральной льготе. Комментарии юриста помогли специалистам понять, с какими проблемами они могут столкнуться в подобных ситуациях в реальной клинической практике. Участниками реконструкции судебного заседания стали д.м.н. Лариса Владимировна Болотина (МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва), к.м.н. Рустем Айратович Гафанов (ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва), адвокаты Н.В. Загребнева, Е.В. Загребнев (Адвокатская палата, Москва) и в.н.с. Е.Н. Врублевская (ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва). По каждому эпизоду судебного заседания разъяснения давала к.ю.н. Наталья Валерьевна Косолапова (ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва).

Л.В. Болотина

Р.А. Гафанов

Е.Н. Врублевская

Е.В. Загребнев

Н.В. Загребнева

Н.В. Косолапова

Реконструкция судебного заседания. Суд по иску о лекарственном обеспечении

Предметом судебного разбирательства является иск пациента. В июле 2017 г. у него диагностировали рак мочевого пузыря. Пациента поставили на учет по месту жительства и направили на операцию в федеральный центр. В августе 2017 г. ему сделали операцию, затем провели четыре цикла химиотерапии дуплетом на основе карбоплатина. В январе 2019 г. в связи с прогрессированием заболевания пациенту была проведена вторая линия терапии (иммуноонкологический препарат). В июле 2019 г. плановая компьютерная томография (КТ) выявила отрицательную динамику заболевания: увеличение размеров таргетных очагов, появление метастаза в печени. На консилиуме врачей в федеральном центре пациенту порекомендовали лечение винфлунином. Но в центральной районной больнице (ЦРБ) сказали, что винфлунина у них нет, закупать его не планируют, а закупать препараты по рекомендациям федерального центра они не обязаны, поэтому назначили только поддерживающую терапию.

Юрист Н.В. Косолапова так прокомментировала ситуацию: «Согласно приказу Минздрава России от 14.01.2019 № 4н „Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, их учета и хранения“, лечение, а также назначение и выписывание рецептов на лекарственные препараты осуществляются лечащим врачом или врачебной комиссией медорганизации, которую пациент выбрал и в которую принят на медицинское обслуживание. Таким образом, рекомендации федеральных онкологических центров по назначению лекарственных препаратов действительно не являются обязательными для медорганизации, в которую пациент принят на обслуживание.

Если в федеральном центре пациенту консультативным заключением рекомендован лекарственный препарат, необходимо подтвердить его назначение на консилиуме врачей специализированного лечебного учреждения (как правило, на уровне субъекта) или на консилиуме врачей федерального центра (НИИ). Решение консилиума должно быть оформлено протоколом с подписями членов консилиума. Он созывается по инициативе лечащего врача в медорганизации либо вне ее, в том числе

дистанционно (ч. 2 ст. 70 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ „Об основах охраны здоровья граждан в РФ“ (далее – Закон № 323-ФЗ)).

Пациент может обратиться к лечащему врачу специализированного центра субъекта с просьбой созвать консилиум по рекомендованному препарату. Но по действующему законодательству пациент имеет право на проведение консультации, а не консилиума, поэтому вопрос о проведении последнего решается по усмотрению врача.

Назначение препарата на консилиуме следует подтвердить на врачебной комиссии медорганизации, согласно приказу Минздрава России от 14.01.2019 № 4н. При несоблюдении указанной процедуры рекомендации федеральных онкологических центров по назначению лекарственных препаратов не являются обязательными для медорганизации, в которой пациент принят на обслуживание.

Таким образом, в процедуре легализации препарата принимают участие два консультативных органа: консилиум подтверждает необходимость продолжения терапии данным препаратом, а врачебная комиссия принимает решение о назначении этого препарата и его дозировки».

Как развивались события далее? Рекомендации консилиума врачей федерального центра в ЦРБ приняты не были. Пациент написал заявление на созыв врачебной комиссии, но в ЦРБ сказали, что ее невозможно созвать из-за нехватки специалистов. Пациент купил лекарства за свой счет на четыре курса терапии и прошел это лечение. Терапию винфлунином он переносил хорошо, была отмечена положительная динамика. Врачи предупредили больного, что прерывать терапию нельзя, но у пациента больше не было денег на лекарство.

Пациент обращался к главврачу ЦРБ с заявлением, чтобы ему компенсировали стоимость купленного за свой счет лекарства, но получил ответ, что больница не обязана компенсировать данные расходы даже несмотря на то, что в страховой компании подтвердили, что он является льготником и это лекарство полагается ему бесплатно. Пациент обратился в диспансер, чтобы решить дело в досудебном порядке, но ему ответили, что без решения суда они ничего сделать не могут.

Юрист Н.В. Косолапова подтвердила: «Пациенты часто обращаются в страховые компании для досудебного восстановления нарушенных прав. Такой порядок регламентируется приказом Федерального фонда ОМС от 01.12.2010 № 230 „Об утверждении порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по ОМС“. Данный документ содержит в том числе перечень нарушений, ограничивающих доступность медпомощи для застрахованных лиц, дефектов медпомощи и нарушений при ее оказании, а также говорит о возможности привлечения к ответственности».

В своем судебном иске пациент выдвинул требования признать незаконным отказ ЦРБ от проведения врачебной комиссии, обязать больницу провести заседание и назначить ему винфлунин внутривенно и обеспечить этим препаратом бесплатно, взыскать с ответчика стоимость лекарственного препарата, оплаченного самостоятельно. Также он просил взыскать с больницы стоимость медицинских услуг, выписать штраф на основании защиты прав потребителей в размере 50% от суммы цены препарата и стоимости обслуживания и взыскать компенсацию причиненного морального вреда и расходы на подготовку искового заявления.

Истец уточнил, что отказ ЦРБ от проведения врачебной комиссии был дан в устной форме. На его просьбу представители ЦРБ ответили так: если суд назначит применение препарата, они исполнят решение суда, но пока решения нет, препарата не будет. Конкретно к лечащему врачу ЦРБ с заявлением, чтобы его направили в стационар для проведения химиотерапии тем препаратом, пациент не обращался, так как врач сказал, что он не имеет права вводить лекарства, которые пациент купил неизвестно где. Свое требование о компенсации морального вреда истец объяснил тем, что он еще достаточно молодой мужчина и квалифицированный специалист, он хочет жить и работать и просит о смехотворной сумме, которая не компенсирует его переживаний.

Юрист Н.В. Косолапова объяснила участникам импровизированного судебного заседания, что представляет собой компенсация морального вреда: «С точки зрения закона моральный вред – это причиненные в результате противоправных действий физические и нравственные страдания. Подлежит возмещению в денежной или материальной форме в размере, определенном судом, и взыскивается независимо от подлежащего возмещению имущественного ущерба. У этого истца несколько пунктов возмещения, в том числе и моральный вред. К сожалению, сумма компенсации за моральный вред в РФ прирастает на 10–13%, эти данные были опубликованы на сайте Верховного Суда РФ. В 2018 г. средний размер требований составлял 1 млн рублей, а максимальная выплата в РФ по иску о компенсации морального вреда составила 15 млн рублей. Что же касается качества жизни пациента, то на сегодняшний день правового определения для этого понятия нет. Качество жизни – это органическое состояние пациента, функция, изменяющаяся во времени, поэтому и оцениваться оно должно как изменяющийся параметр, который зависит от вида и течения заболевания, процесса лечения и системы оказания медицинской помощи. Лучшим судьей своей жизни будет являться сам боль-

ной человек, и именно его субъективная оценка должна быть первостепенной в процессе.

Актуальными являются следующие вопросы:

- *отвечают ли клиницисты за качество жизни пациента;*
- *что пациенты полагают более важным: продолжительность или качество жизни;*
- *как пациенты воспринимают изменение качества жизни;*
- *чем определяется разница в восприятии качества жизни пациента им самим и его врачом;*
- *влияет ли качество жизни само по себе на выживаемость и эффективность лечения и почему?*

Качество жизни и оценка пациента, направленная на удовлетворенность качеством жизни, может быть поводом для компенсации морального ущерба».

Представитель ЦРБ категорически возражал против удовлетворения исковых требований в полном объеме и заявлял, что у пациента нет каких-либо правовых оснований для судебного иска. У истца есть заболевание, он инвалид, но препарат винфлунин отсутствует в перечне ЖНВЛП и в стандартах лечения рака мочевого пузыря. Согласно Закону № 323, ответственность за организацию медицинской помощи и лекарственное обеспечение возложена на органы исполнительной власти субъектов РФ. Представитель ЦРБ заявил, что в данном случае ЦРБ не является надлежащим ответчиком – истец должен обращаться в Минздрав области, потому что именно они занимаются препаратами, которые не включены в перечень ЖНВЛП. Согласно нормативному акту, обеспечение больных лекарственными препаратами, не входящими в перечень ЖНВЛП, допускается на основании решения медицинской комиссии. В отношении истца такого решения врачебной комиссии не принималось, поэтому у ответчика не возникла обязанность закупать препарат, не включенный в перечень ЖНВЛП.

Вот как прокомментировала слова представителя ЦРБ юрист Н.В. Косолапова: «Действительно, врачебная комиссия принимает решение о назначении лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость или по жизненным показаниям). Речь идет о препаратах, не входящих в стандарты медпомощи, или по торговым наименованиям. Для получения лекарства, не входящего в стандарт лечения, по торговому наименованию или при отсутствии лекарства в льготном перечне необходимо обратиться к председателю врачебной комиссии медорганизации для назначения на врачебной комиссии по указанным выше медицинским показаниям необходимого лекарственного препарата, приложив к заявлению письменные рекомендации врачей-специалистов или выписку из решения консилиума о назначении данного препарата и наличии противопоказаний для применения иных препаратов. Заседание врачебной комиссии проводится не реже одного раза в неделю на основании утвержденных планов-графиков. В случае необходимости по решению руководителя медорганизации могут проводиться и внеплановые заседания. Принятое решение о назначении препарата вносится в медицинскую документацию пациента и в специальный журнал учета. Решение врачебной комиссии оформляется протоколом. Допускается выдача выписки из протокола врачебной комиссии пациенту по его письменному заявлению».

По словам представителя ЦРБ, врачи не отказывали истцу в оказании медпомощи – ему оказывали ту помощь, которая прописана в стандартах лечения заболевания. Лечащий врач назначил пациенту поддерживающую терапию, однако больной не явился в больницу для проведения этой терапии и, по сути, решил заняться самолечением. Ответчик указал, что пациент имеет право на такое лечение, однако ЦРБ не обязана возмещать расходы за него. К тому же назначение и применение препарата, который не входит в перечень ЖНВЛП и в стандарт лечения заболевания, должны быть обоснованы соответствующими медицинскими показаниями, к которым относятся индивидуальная непереносимость или жизненные показания. Но таких доказательств пациент не представил.

С требованиями о компенсации морального вреда ответчик также не согласился: представитель ЦРБ заявил, что истец не доказал, что действия ответчика являются неправомерными, не предоставил доказательства о понесенных им физических и нравственных страданиях или доказательства причин и связи между якобы незаконными действиями ответчика и наступившими последствиями. Таким образом, ответчик полностью отказался признавать какую-либо свою вину в сложившейся ситуации и попросил суд снять все исковые требования, выдвинутые пациентом к ЦРБ.

Правда, представитель ЦРБ признался, что истец действительно обращался в ЦРБ с заявлением о проведении врачебной комиссии, но ему было отказано. Отказ в проведении врачебной комиссии ответчик объяснил тем, что в ЦРБ небольшое количество отделений и такого органа, как постоянно функционирующая врачебная комиссия, в данном медучреждении нет: ЦРБ прикреплена к ЦРБ города С. По этой причине пациенту было предложено написать соответствующее заявление о созыве врачебной комиссии в ЦРБ.

«Но врачебная комиссия должна быть в любой медорганизации независимо от организационно-правовой формы, видов деятельности и объема оказываемых услуг, – прокомментировала ситуацию юрист Н.В. Косолапова. – Минимальное количество врачей не является основанием для отсутствия врачебной комиссии в медорганизации. На практике врачебные комиссии зачастую либо не создаются вообще, либо создаются формально: регламент работы врачебной комиссии не осуществляется, заседания врачей не проводятся, необходимая документация не оформляется. Врачебная комиссия, порядок ее работы и оформление документации являются предметом государственного контроля, а нарушения в этой сфере грозят штрафом».

Ответчик пояснил, что, несмотря на то, что врачебная комиссия не созывалась, отказа в оказании пациенту медицинских услуг тоже не было. Без врачебной комиссии лечение было назначено лечащим врачом по медицинским стандартам. Но истец заявил, что такое лечение было совершенно не-

эффективно, поэтому ему пришлось обратиться в федеральный центр.

Представитель ЦРБ ответил, что по закону заключение федерального центра носит рекомендательный характер и лечащий врач может внести соответствующие изменения в назначенную схему лечения, соответствующую стандартам терапии. Но истец отказался от этой процедуры и самостоятельно начал терапию тем лекарственным препаратом, который купил сам. В рекомендациях федерального центра действительно было указано, что консилиум рекомендовал препарат по жизненным показаниям. Но решение консилиума не является решением врачебной комиссии медучреждения, а в законе говорится именно о врачебной комиссии медучреждения. Закон предусматривает права пациента на бесплатное назначение лекарственных препаратов, не входящих в состав соответствующего медицинского стандарта, именно на основании решения врачебной комиссии.

«В разных медорганизациях используются разные наименования врачебных консультативных органов, – объяснила юрист Н.В. Косолапова. – Закон № 323 предусматривает возможность создания в медорганизации двух разновидностей консультативных органов – либо консилиума врачей-специалистов, либо врачебной комиссии. Суды обращают внимание на то, что используются два разных наименования, но для суда неважно, как лечебное учреждение называет тот или иной орган».

Свидетелем по данному делу был старший научный сотрудник медицинского научного центра онкологии, который лечил этого пациента на протяжении последних двух лет и сообщил подробности этого лечения. Пациенту 56 лет, у него рак мочевого пузыря и большой перечень сопутствующих заболеваний. В июне 2017 г. обследование выявило у пациента массивное поражение мочевого пузыря: были поражены стенки и шейка мочевого пузыря, увеличены лимфатические узлы, которые специалист-диагност расценил как метастатические. В августе 2017 г. пациенту была выполнена эндоскопическая цистпростатвезикулэктомия, при гистологическом исследовании подтвердился уротелиальный рак, G1 шейки, правой боковой и задней стенки мочевого пузыря. Метастатических клеток в лимфатических узлах выявлено не было. Пациенту была проведена адъювантная химиотерапия, но через девять месяцев после хирургического вмешательства был выявлен рецидив. Стандартным подходом к первой линии терапии местнораспространенного и метастатического уротелиального рака являются комбинированные режимы химиотерапии, основанные на препаратах платины. Больной относился к группе пациентов, «не подходящих» для терапии цисплатином. По этой причине проводилась химиотерапия на основе карбоплатина. Через четыре месяца после начала химиотерапии отмечалась стабилизация, но через девять месяцев была выявлена прогрессия.

Было принято решение назначать вторую линию терапии – иммунотерапию. В связи с прогрессированием заболевания (появлением нового очага) в третьей линии терапии был назначен винфлунин 280 мг/м^2. Такая доза была обусловлена тем, что у больного наблюдались признаки нарушения функции почек и сердечная недостаточность третьей степени. В первое обследование на фоне лечения винфлунином был выявлен хороший ответ на лечение: таргетные очаги суммарно уменьшились на 55%.

Судья сообщил, что по ходатайству истца по делу была проведена судебно-медицинская экспертиза. Перед экспертами были поставлены вопросы, ответы на которые позволят дать оценку эффективности текущего лечения препаратом винфлунин. На вопрос о том, показано ли пациенту по соматическому статусу проведение наилучшей поддерживающей терапии, эксперты ответили отрицательно: такая терапия должна быть назначена совместно с любым вариантом противоопухолевого лечения, но не в самостоятельном варианте.

Эксперты подтвердили, что рекомендация федерального центра по назначению истцу лечения препаратом винфлунин была обоснованной. Эксперты также подтвердили снижение дозы до 280 мг/м^2. Оно связано со сниженным уровнем клиренса креатинина. Считать, соответствовало ли данное назначение понятию «жизненные показания», невозможно из-за отсутствия четкого определения этого понятия. Поэтому комиссия экспертов решила, что данную формулировку необходимо расценивать как соответствующую отсутствию альтернативных вариантов. Таким образом, эксперты признали данные показания жизненно необходимыми.

Эксперты подтвердили, что терапия, рекомендованная федеральным центром, действительно является эффективной. Основанием для такого утверждения служит уменьшение очагов опухоли на 55%, что соответствует частичному ответу (RECIST 1.1).

Для аргументации экспертного заключения комиссией были приведены некоторые дополнения. Эксперты отметили, что при прогрессировании рака мочевого пузыря после терапии препаратами платины возможно назначение двух групп препаратов. Альтернативой химиотерапии при распространенном уротелиальном раке является иммунотерапия, но пациент уже получил ее во второй линии терапии.

Таким образом, наиболее оправданной тактикой в этой ситуации является назначение винфлунина.

На сегодняшний день в реальной клинической практике уже накоплен значительный опыт применения данного препарата. И был проведен обобщенный анализ, который позволил оценить эффективность терапии винфлунином. Препарат наиболее эффективен у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом, без метастазов в печени

и анемии или с одним из перечисленных факторов риска.

В этой группе максимальной эффективности было отмечено возможное увеличение медианы продолжительности жизни от года до полутора лет.

Эксперты сообщили, что у данного пациента был выявлен лишь один неблагоприятный фактор – наличие метастазов в печени, поэтому назначение винфлунина в качестве третьей линии терапии не противоречит регистрационным показаниям препарата. Было отмечено, что накопленный клинический опыт и доказанная многочисленными клиническими исследованиями эффективность позволила включить винфлунин как в российские, так и в международные рекомендации по лечению местнораспространенного и метастатического уротелиального рака.

Решение импровизированного суда

Исковые требования пациента к центральной районной больнице города удовлетворить частично. Признать бездействие ЦРБ по вопросу созыва врачебной комиссии неправомерным и нарушающим права истца. Обязать ЦРБ провести заседание врачебной комиссии по вопросу о назначении пациенту 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 его отмены. Обязать ЦРБ обеспечить больного лекарственным препаратом винфлунин бесплатно в количестве, необходимом для продолжения лечения. Взыскать с ЦРБ в пользу пациента деньги за расходы на приобретение препарата винфлунин, за медобслуживание в клинике «Медстар», штраф и денежную компенсацию морального вреда, расходы по оплате судебно-медицинской экспертизы, а также судебные расходы по оплате юридических услуг по составлению искового заявления. Обратить решение суда в части возложения на ответчика обязанности по обеспечению пациента лекарственным препаратом к немедленному исполнению.

Юрист Н.В. Косолапова рассказала собравшимся: «Основными видами претензионных исковых требований пациентов по делам о лекарственном обеспечении являются требование о взыскании расходов, понесенных на приобретение лекарственных препаратов из личных средств, а также требования об обеспечении лекарственным препаратом и замене лекарственной формы препарата.

Варианты рассмотрения судом могут быть следующие. В случае необоснованной невыписки рецепта или необоснованного отказа в назначении лекарственного препарата ответственность возлагается на медорганизацию. В случае необеспечения лекарственным препаратом, незаключения госконтракта на его приобретение – на уполномоченный орган субъекта РФ, орган управления здравоохранением, министерство, департамент. В случае неперечисления средств по межбюджетному трансферу – на распорядителя соответствующих средств федерального бюджета субъекта. В случае отсутствия соответствующих препаратов в аптеках – на уполномоченные фармацевтические организации, выигравшие конкурс на заключение контрактов в субъекте РФ.

Таким образом, право пациента на лекарственное обеспечение не может быть поставлено в зависимость от дефицита финансирования, отсутствия заключенных контрактов на поставку лекарственных препаратов и, как следствие, отсутствия его в аптеках, а также от того, что лекарственный препарат не включен в перечень ЖНВЛП или стандарт лечения. Во избежание жалоб пациентов и исковых заявлений к медорганизации при наличии у пациента права на льготное обеспечение рекомендуется ни в коем случае не отказывать в выдаче рецепта на основании дефицита финансирования или отсутствия лекарственного препарата в аптеке. Суды удовлетворяют большую часть исков пациентов онкологического профиля о лекарственном обеспечении и часто обращают решение к немедленному исполнению.

Случай, который был рассмотрен в виде судебного разбирательства, является достаточно сложным и для пациента, и для медорганизации. Нужно стремиться к тому, чтобы пациенты в РФ получали назначенные препараты не в результате вынесенного судебного решения, рекомендованного к немедленному исполнению, а в результате объективно сложившейся ежедневной практики».

Тревожная статистика

В ходе заседания собравшиеся ознакомились с результатами масштабной проверки регионов по льготному лекарственному обеспечению граждан, которую провел Росздравнадзор. В 16 субъектах выявлены нарушения прав граждан в части лекарственного обеспечения за счет средств федерального или регионального бюджета, в девяти – несвоевременное лекарственное обеспечение по выписанным льготным рецептам, в семи – отсутствует контроль со стороны региональных органов управления здравоохранением за определением потребности в лекарственных препаратах и использованием закупленных, в пяти – отсутствуют выписки лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний. Только в Ульяновской области 40% рецептов, выписанных гражданам по медицинским показаниям, остаются необеспеченными.

16–17 сентября в Геленджике прошел ежегодный межотраслевой форум «Биотехмед», где присутствовала министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова. На нем прозвучала следующая информация. На 1 сентября 2019 г. на химиотерапию было потрачено 65 млрд рублей, притом что на весь 2019 г. на эту статью расходов было выделено до 130 млрд рублей – то есть зафиксировано отставание от графика освоения этих средств. По словам министра, для стационарного лечения 34 препарата из рекомендованных схем вообще не включены в перечень ЖНВЛП, в амбулаторном звене таких препаратов 75, но при этом их разрешено закупать. Этот беспрецедентный шаг был сделан, чтобы осуществить революцию в лечении онкопациентов.

Действительно, на протяжении десятилетий химиотерапия в России была недофинансирована по ряду причин, и это не позволяло вести международные протоколы и использовать соответствующие возможности. К сожалению, врачи, которые привыкли работать с десятью лекарственными препаратами самого дешевого спектра, просто оказались не готовы выбирать из 150 наименований дорогих препаратов. НОП [2030]

ЖАВЛОР зарегистрирован для монотерапии распространенного или метастатического уротелиального переходно-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины. Эффективность и безопасность винфлунина не изучались у пациентов с функциональным статусом ≥2[8]

Созвучно Вашим потребностям

Pierre Fabre
Médicament

Жавлор
винфлунин

Доказательства играют решающую роль

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.
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 352. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014;14:779.
5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-61. 6. Witjes J et al. Eur Urol. 2014;65(4):778-92. 7. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор РУ ЛП-001721 03.07.17.

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 -95-33, Факс: +7 (495) 789-95-34, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre-russia.ru

РЕКЛАМА

III Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия»

14–15 февраля 2020 г.

Уважаемые коллеги!

Открыта ранняя регистрация на III Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия»

Ранняя регистрация возможна по ссылке
https://oncoradiology.ru/ru/registratsiya.html
до 13 октября 2019 г.

Место проведения

Отель Holiday Inn Moscow Sokolniki, Москва, ул. Русаковская, д. 24

Организаторы

- НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
- Российское общество рентгенологов и радиологов
- Ассоциация онкологов России
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российское общество интервенционных онкорадиологов
- Национальный центр онкорадиологической компетенции
- Онкологическое общество молекулярной визуализации
- Ассоциация медицинских физиков России
- Общество ядерной медицины
- Российская ассоциация специалистов УЗИ в медицине

Приём тезисов на устное выступление открыт до **28 октября 2019 г.**

Тезисы для публикации в сборнике материалов конгресса, а также заявки на участие в олимпиаде принимаются до **27 декабря 2019 г.**

Президент конгресса академик РАН, проф. **А.В. Важенин**

Председатель оргкомитета академик РАН, проф. **Б.И. Долгушин**

В программе конгресса:

- школы:
  - «Стандарты лучевой диагностики в онкологии»
  - «Интервенционная радиология в онкологии»
  - ряд школ по медицинской экономике, онкоурологии, лучевой диагностике, брахитерапии ОФЭКТ/КТ в онкологии и др.
- научно-практические конференции:
  - «Лучевая терапия в онкологии»
  - VII НП конференция с международным участием «ПЭТ в онкологии», а также круглый стол технических специалистов ПЭТ
  - III НП конференция памяти проф. С.А. Бальтера «УЗД в онкологии»
  - «Медицинская физика в онкологии»
- круглый стол «Экспериментальные исследования в лучевой диагностике и терапии опухолей»
- научные секции:
  - для инженеров, технологов и медицинских физиков
  - для специалистов-разработчиков и инженеров-эксплуатационников
  - для производителей медицинской техники и технологий
- выставка медицинской техники для лучевой диагностики и лучевой терапии, технологий, инструментария и расходных материалов

Приглашаем принять участие во **всероссийской олимпиаде** по лучевой диагностике для ординаторов
http://oncoradiology.ru/ru/uchastnikam.html

Программа конгресса будет сформирована как образовательное мероприятие и подана на рецензирование и оценку в системе непрерывного медицинского образования (НМО)

Более подробная информация на сайте http://oncoradiology.ru/

Реклама

Контакты: Лаптева Мария, mglapteva@inbox.ru
Исполнительный директор РОО «Санкт-Петербургское радиологическое общество»
Даниелян Наталья Владимировна, +7 (911) 904 98-58, spbra.org@gmail.com

Инлита® рекомендована в качестве второй линии терапии мПКР после любого предшествующего лечения [1,2]

- **ИНЛИТА® способствует увеличению медианы ВБП на 43% по сравнению с сорафенибом во второй линии терапии мПКР[3]**
- **ИНЛИТА® – единственный ИТК, позволяющий индивидуально повышать дозу для достижения максимальной эффективности[4,5]**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛЛП 002115
Международное непатентованное название: акситиниб
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой
Состав
1 таблетка содержит:
Активное вещество: акситиниб 1 мг или 5 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармелоза натрия, магния стеарат; пленочная оболочка – опадрай красный.
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.
Код АТХ: L01XE17
Показания к применению
Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).
Противопоказания
- Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбоэмболии в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбоэмболии в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью
Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбоэмболий, венозных тромбоэмболий или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией и у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <15 мл/мин) следует соблюдать осторожность при применении акситиниба.

Способ применения и дозы
Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи.
Рекомендуемая начальная доза – 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.
Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.
Применение у больных с нарушением функции печени: коррекция дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата не изучалось.
Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек с легкой до тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 15–89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.
Побочное действие
Следующие побочные явления отмечались часто (≥1 % и <10 %) и очень часто (≥10 %): повышение артериального давления, кровотечение (в том числе носовое кровотечение, гематурия, ректальное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг, желудочное кровотечение и кровотечение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта); венозные эмболические и тромботические явления (в том числе легочная эмболия, окклюзия/тромбоз вены сетчатки и тромбоз глубоких вен), артериальные эмболические и тромботические явления (в том числе транзиторная ишемическая атака и острое нарушение мозгового кровообращения), явления сердечной недостаточности (в том числе сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, сердечно-легочная недостаточность, дисфункция левого желудочка, сниженная фракция выброса и правожелудочковая недостаточность); гипотиреоз, гипертиреоз; шум в ушах; диарея, рвота, тошнота, боль в области живота, стоматит, запор, диспепсия, геморрой, боль в верхней части живота, перфорация желудочно-кишечного тракта, свищи, метеоризм, глоссодиния; снижение аппетита, дегидратация, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гипокальциемия; головная боль, дисгевзия, головокружение; артралгия, боль в конечностях, миалгия; анемия, полицитемия, тромбоцитопения; диспноэ, кашель, дисфония, кровохарканье, боль в ротоглотке; синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ладонно-подошвенный синдром), кожная сыпь, сухость кожи, эритема, кожный зуд, алопеция; протеинурия, почечная недостаточность; повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек; снижение массы тела; повышение концентрации креатинина, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, липазы, амилазы; гипогликемия, гипергликемия, снижение концентрации бикарбонатов, гипернатриемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, снижение количества тромбоцитов, белых кровяных телец, лимфоцитов, снижение гемоглобина, повышение концентрации тиреотропного гормона.
Передозировка
Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.
Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®[6]

Список литературы

1. Bernard Escudier, Camillo Porta, Manuela Schmidinger et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology: Feb 2019.
2. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Попов А. М., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 440–446
3. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-1939.
4. B. Rini, M. Garrett, D. Poland, et al. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. The Journal of Clinical Pharmacology 2013 53(5) 491–504
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г. Дата переоформления РУ 02.07.2018).

PP-INL-RUS-0017

Pfizer Oncology
ООО «Пфайзер Инновации»:
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00
Факс: +7 (495) 287 53 00

Инлита®
акситиниб таблетки 5 мг и 1 мг

реклама

ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® – достоверное увеличение общей выживаемости у пациентов с мКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS[1]

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381:303-312.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®
Международное непатентованное наименование: регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алопеция, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, периферическая нейропатия, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).
*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.
Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 27.06.2019.
Производитель: Байер АГ, Германия.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

PP-STI-RU-0036-1 реклама

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

Стиварга®
(регорафениб) таблетки