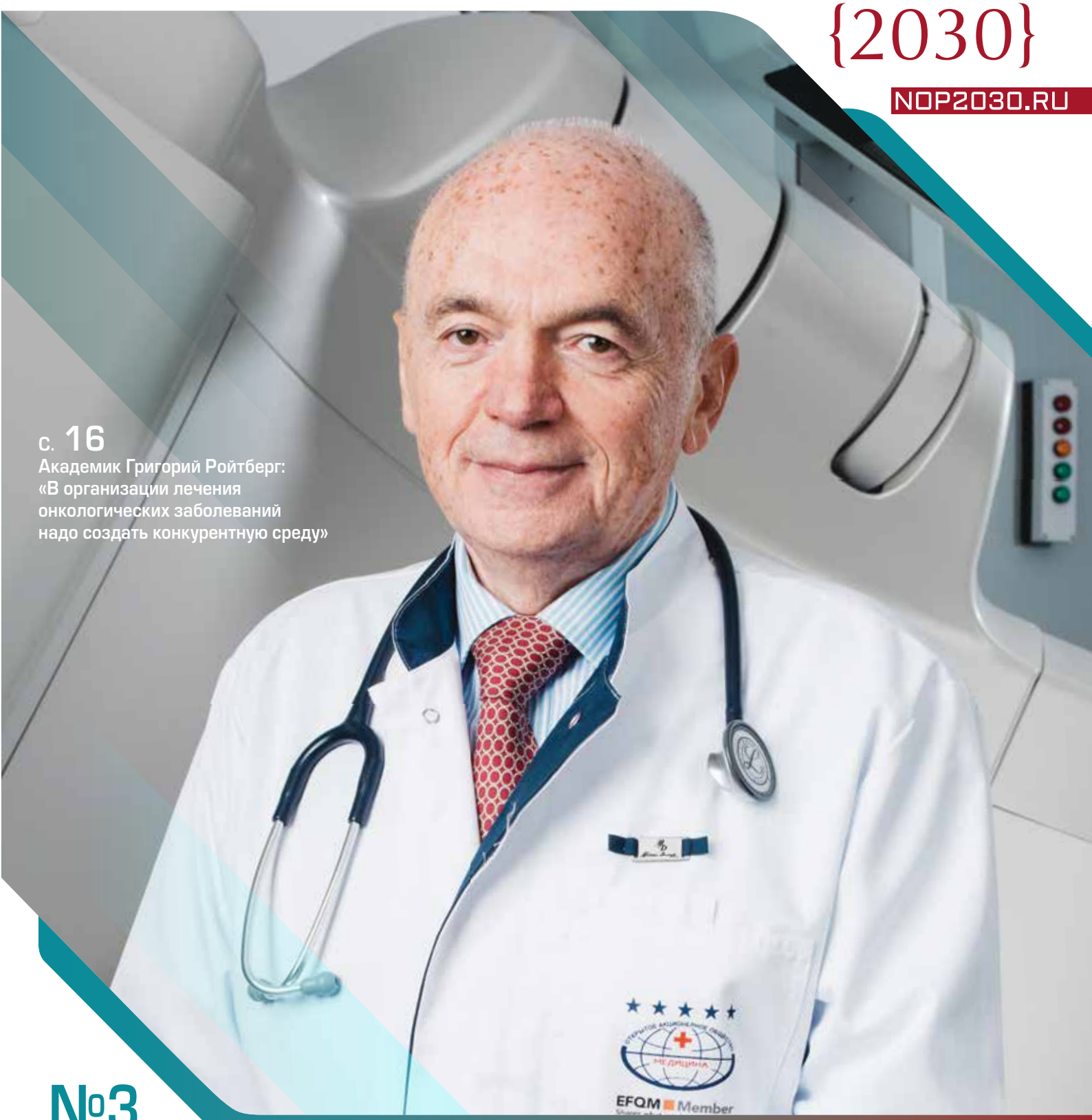
НАЦИОНАЛЬНАЯ онкологическая программа {2030}

NOP2030.RU



с. 16
Академик Григорий Ройтберг: «В организации лечения онкологических заболеваний надо создать конкурентную среду»

№3
2020

информационно-аналитический журнал

4 Генетическое тестирование и выявление наследственных случаев рака

10 Стоимость терапии пациенток с раком яичников выросла в 25 раз

20 У 72% российских онкологов есть признаки эмоционального выгорания

www.nop2030.ru

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

СОБИРАЕМ
АНАЛИЗИРУЕМ
ДЕЛИМСЯ

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ

- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация

Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

news@nop2030.ru

реклама

НОП 2030
(Национальная онкологическая программа 2030)
Выпуск N №3 (6), 2020

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 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 О. ЖУКОВА, Е.СУНДУКОВА, И.РЕЗНИК
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

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

Приоритетные задачи

Объединить усилия, чтобы повысить излечимость онкологических заболеваний у детей ... 2

Профилактика

Олег Гусев: «Роль генетического тестирования и четкого выявления наследственных случаев рака будет возрастать» ... 4

Тенденции

Доступность современных лекарственных препаратов как фактор успешной терапии ... 10

События, цифры, факты

Главный онколог Минздрава России принял участие в онлайн-конференции Россия – ЕС ... 14

Форум онкологов Сибири. В августе в Красноярске прошел Второй Байкальско-Енисейский онкологический форум ... 15

Россияне не знают о важности определения генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям ... 33

Новое отделение реабилитации после лучевой терапии в МНИОИ им. П.А. Герцена ... 49

Операция на мировом уровне. Российские онкологи провели инновационную операцию по химиоперфузии рака печени ... 67

Как лечат домашних животных ... 68

Частная медицина

Академик Григорий Ройтберг: «В организации лечения онкологических заболеваний надо создать конкурентную среду» ... 16

Врач, исцели себя сам!

Хронический стресс у работников онкологических учреждений ... 20

Синтез науки и практики

Современный взгляд на проблему кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ): от клинических исследований к реальной практике ... 26

Мутации генов гомологичной рекомбинации при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ): от патогенности к эффективности ... 34

Инновации в онкологии

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ): актуальные научные и клинические аспекты ... 42

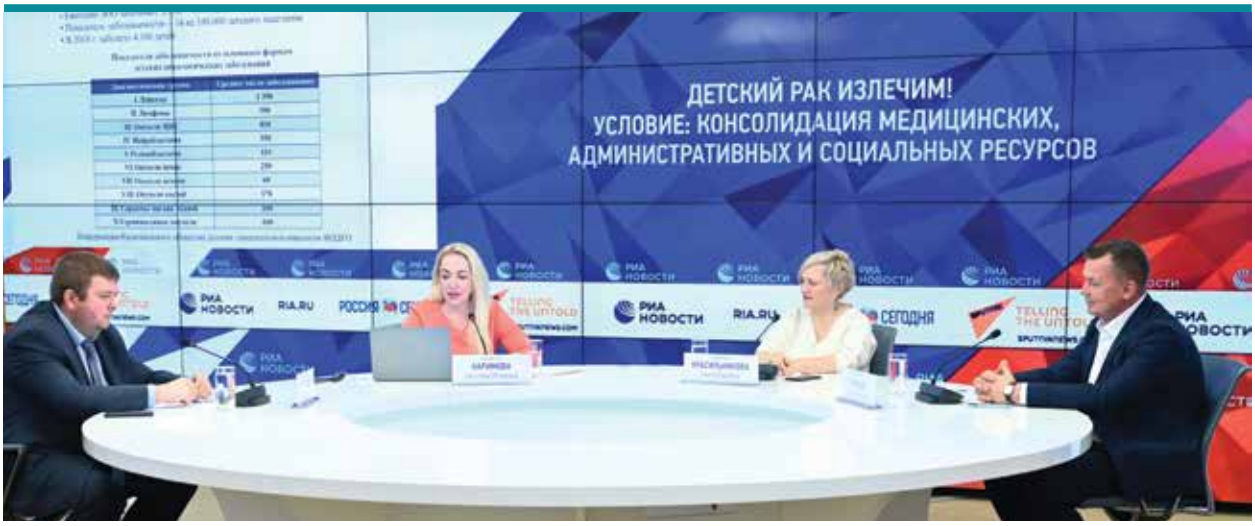
Новые горизонты возможностей лекарственной терапии распространенного рака тела матки: что изменилось в клинической практике уже сегодня? ... 50

Ранняя интенсификация гормонального лечения распространенного рака предстательной железы ... 58

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.

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАДАЧИ



Объединить усилия, чтобы повысить излечимость онкологических заболеваний у детей

Такой вывод сделали медицинские эксперты, специалисты в области медицинского права, представители Общественной палаты и общественных организаций, принявшие участие в онлайн-конференции «Детский рак излечим! Условие: консолидация медицинских, административных и социальных ресурсов».

Детская онкология – один из самых быстро и успешно развивающихся разделов клинической онкологии, именно здесь первыми появляются самые передовые технологии лечения – инновационная иммунная, клеточная терапия, другие методы, дающие высокие шансы на спасение и выздоровление.

По мнению директора НИИ детской онкологии и гематологии, заместителя директора по научной и лечебной работе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Светланы Варфоломеевой, для того чтобы успешно лечить детей, больных раком, нужно организовать все службы, от которых зависят своевременность и качество медицинской помощи, иметь квалифицированных специалистов и возможность трансляции опыта федеральных медицинских учреждений на места, в региональные больницы. Главные составляющие успеха в обеспечении качественной медицинской помощи детям с онкологическим диагнозом – своевременное лекарственное обеспечение, ранняя диагностика новообразований, доступность инновационной терапии и реабилитационных технологий вне зависимости от места проживания пациента, уверена эксперт.

«У нас ежегодно заболевает раком порядка 4000 детей, и погибают дети не потому, что они не дождались лечения, а потому, что у детей развиваются рецидивы – рефрактерные, не поддающиеся лечению, нечувствительные к химиотерапии формы заболевания. И здесь одной из самых важных проблем является доступность своевременной лекарственной терапии», – говорит Светлана Варфоломеева.

Детский рак объединяет разные виды опухолей, самые распространенные из них – лейкемия и нейробластома (высокозлокачественная опухоль нервной системы, в 90% случаев возникающая у детей до пяти лет). Появление несколько лет назад инновационной иммунотерапии в онкогематологии позволило совершить прорыв в лечении острых лейкозов, в тех случаях, когда другие методы уже не дают терапевтического эффекта у пациентов. Для лечения нейробластомы эффективная иммунотерапия появилась только сейчас, еще недавно диагноз был смертельным для 50% таких больных. «В последнее время вектор онкологической помощи меняется, появляются инновационные химиопрепараты, это касается сферы таргетной или молекулярно-опосредованной терапии, иммунотерапии, и это же коснулось и терапии нейробластомы, – комментирует заведующая детским онкологическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, д.м.н. Светлана Кулева. – В конце прошлого века показатели выживаемости детей с нейробластомой, особенно из группы высокого риска, не превышали 20%. Первые успехи появились с применением высокодозной химиотерапии, но могу сказать, что с инновационными иммунопрепаратами и внедрением трансплантации костного мозга достижимы и 75% выживаемости в когорте этих пациентов».

Профессор Анатолий Казанцев, заведующий хирургическим отделением № 2 опухолей торакоабдоминальной

локализации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ им. Н.Н. Блохина, считает, что очень важно, чтобы лечение детей с нейробластомой проводилось на базе клиник, где есть все необходимое для этого медицинское оборудование и опытные высококвалифицированные специалисты. «Успех лечения зависит от понимания, как правильно лечить заболевание. Некоторые врачи по месту жительства за всю жизнь видят одного-двух таких пациентов и просто не могут поставить правильный диагноз. Конечно, успех лечения зависит от учреждения, где оно проводится. Онкологический центр позволяет все сделать в одном месте. Программа лечения включает в себя предоперационную химиотерапию, хирургический этап, высокодозную химиотерапию с трансплантацией костного мозга, лучевую и иммунотерапию. Вот тогда пациент будет излечен», – рассказал Анатолий Казанцев.

По мнению эксперта, без финальной стадии иммунотерапии лечение нейробластомы лишено смысла, поэтому так важно обеспечить доступность иммунотерапии российским пациентам. Пока лекарственные препараты для ее проведения в России не зарегистрированы, механизмы их ввоза для конкретных пациентов есть, законодательно определены, однако не всегда работают из-за бюрократической волокиты, несогласованности действий властей и дефицита региональных бюджетов. Терапия дорогая, и регионы чаще отказывают пациентам в закупке, ссылаясь на отсутствие финансовых средств. «Если мы возьмем пациента с нейробластомой семи лет, то бюджет его лечения на полный курс иммунотерапии составит порядка 25 млн рублей. С одной стороны, цена вопроса велика, с другой – речь идет о полном излечении», – говорит Анатолий Казанцев.

Решением проблемы могло бы стать целевое финансирование лекарственного обеспечения детей с онкологическими заболеваниями, говорят эксперты. В России отдельной детской онкологической программы нет. Формально пациенты в возрасте до 18 лет включены в Национальную онкологическую программу, но так как в ней не прописаны ни детские нозологии, ни конкретные схемы лечения детей, то финансируется оно по усредненному тарифу – около 100 тыс. рублей на одного ребенка. Это позволяет покрыть лишь стоимость недорогой базовой химиотерапии и госпитализации. Поэтому так часто деньги на лечение детей со злокачественными новообразованиями собирают всем миром через благотворительные фонды.

Вся детская онкология – это по сути орфанные заболевания, отметила ведущая встречи, президент Национальной ассоциации организаций больных редкими заболеваниями «Генетика» Светлана Каримова. «К нам обращаются родители детей с онкологическим диагнозом, более 50 в этом году. Должна вам сказать, что только шестерым региональные министерства здравоохранения обеспечили лечение полностью. Так не должно быть, надо создать механизмы целевого финансирования детской орфанной онкологии… Детей надо не просто лечить, а вылечить!» – сказала С. Каримова.

Как сообщил президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, академик РАН Александр Румянцев, клинические рекомендации по детской онкологии прошли все стадии утверждения в Минздраве России и Национальной медицинской палате и, как ожидается, в 2021 г. приобретут законный статус. Все, что прописано в них, должно будет выполняться на местах – везде, где работают квалифицированные специалисты и есть лицензия на оказание медицинской помощи. Наличие стандартов диагностики и лечения позволит, наконец, унифицировать лекарственное обеспечение пациентов, систему которого, уверена член Общественной палаты Екатерина Курбангалеева, надо полностью менять.

> Клинические рекомендации по детской онкологии прошли все стадии утверждения в Минздраве России и Национальной медицинской палате и в 2021 г. приобретут законный статус

Накануне состоялось совещание президента РФ Владимира Путина с членами правительства, где обсуждался в том числе вопрос финансирования медицинской помощи детям, страдающим жизнеугрожающими и редкими (орфанными) заболеваниями. Речь идет об использовании 60 млрд рублей в 2021 г., которые бюджет получит за счет повышения ставки подоходного налога до 15% на доходы физлиц свыше 5 млн рублей. Собираемые по новой ставке НДФЛ доходы, по предложению президента, должны использоваться «целевым образом на лечение детей с тяжелыми редкими заболеваниями – на закупку дорогостоящих лекарств, техники и средств реабилитации, проведение высокотехнологичных операций».

Лечение за счет этих средств смогут получить 25 тыс. детей, помощь начнет оказываться уже в январе 2021 г. Отбором пациентов будет заниматься специально созданный фонд, в настоящее время идет работа над составом наблюдательного совета. Об этом заявила вице-премьер РФ Татьяна Голикова по итогам совещания президента. Детская онкология должна перестать быть табуированной темой, уверены эксперты, ведь в большинстве случаев речь идет не о паллиативной помощи, а о курабельных формах рака, которые уже сегодня с помощью инновационной терапии можно перевести в длительную ремиссию или полностью излечить и подарить ребенку здоровую, долгую жизнь. НОП [2030]

Фото предоставлено МИА «Россия сегодня»

> Полный курс иммунотерапии для семилетнего пациента с нейробластомой стоит 25 млн рублей. Цена вопроса велика, но речь идет о полном излечении

ПРОФИЛАКТИКА

Олег Гусев:

«Роль генетического тестирования и четкого выявления наследственных случаев рака будет возрастать»

Сегодня известно о более чем 200 заболеваниях, проявление которых связано с передачей из поколения в поколение предрасположенности к развитию рака. Для создания наиболее эффективной программы профилактики нужно уточнить частотность носительства наследственных опухолевых синдромов, проведя национальное геномное исследование. Медицинская практика требует расширения генетического тестирования. Об этом журналу «Национальная онкологическая программа 2020» рассказал заведующий лабораторией экстремальной биологии Казанского федерального университета, ведущий сотрудник института физико-химических исследований RIKEN (Япония) Олег Александрович Гусев.

Доля России в мировом объеме научно-технической деятельности в области генетических технологий составляет менее чем 1%. С прошлого года в стране действует Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий, ранее был запущен ряд локальных исследовательских проектов по изучению генома россиян. Можно говорить о начавшихся изменениях?

Сегодня очевидна актуальность расшифровки геномов значительного числа людей и создания национальных генетических банков. Появляется все больше научных знаний и медицинских данных о взаимосвязи мутаций и особенностей генома человека, предрасположенности к заболеваниям. Например, сейчас проводятся масштабные исследования того, как особенности генома могут влиять на тяжесть течения коронавирусной пневмонии.

Но чтобы найти предикторы склонности человека к заболеванию, тяжести его течения, должен быть собран очень большой материал. Поэтому поиск генетических ас-

социаций проводится в рамках достаточно широких исследований. Различные геномные проекты сегодня успешно реализуются в большинстве развитых стран. Так, в Великобритании более полумиллиона жителей, как здоровых, так и носителей каких-то определенных заболеваний, проходят геномное секвенирование. Государство Катар приняло решение расшифровать геномы всех своих жителей. Уже расшифрованы геномы практически всех жителей Исландии. В Японии создан огромный биобанк (более 300 000 образцов ДНК) – и из него уже отсеквенированы более 20 тысяч жителей, что, следует отметить, достаточно скромный показатель на фоне США и других стран.

Российская Федерация, к сожалению, пока очень отстает. У нас до сих пор нет репрезентативной базы данных генетических особенностей россиян, с которой можно было бы сравнивать выборки, имеющие большую клиническую направленность. Дело в том, что наш проект (Казанского федерального университета и Республиканского клинического онкодиспансера Татарстана) «Наследственная геномика Российской Федерации», инициатива Санкт-Петербургского университета «Геном России» и ряд других проектов, появившихся в последние пять-шесть лет, формируют и анализируют отдельно взятые выборки. Например, мы исследуем группы людей, имеющих онкологические заболевания с признаками наследственных факторов. Но для сравнения нужна именно стандартная выборка, данные о распространении того или иного генетического варианта в норме или мутации в общей популяции населения Российской Федерации. Однако таких ресурсов, которые были бы доступны для широкого круга российских исследователей, до сих пор нет. И это очень тормозит развитие геномных технологий в стране.

Почему стране и ее здравоохранению так важно иметь информацию о геноме своих жителей?

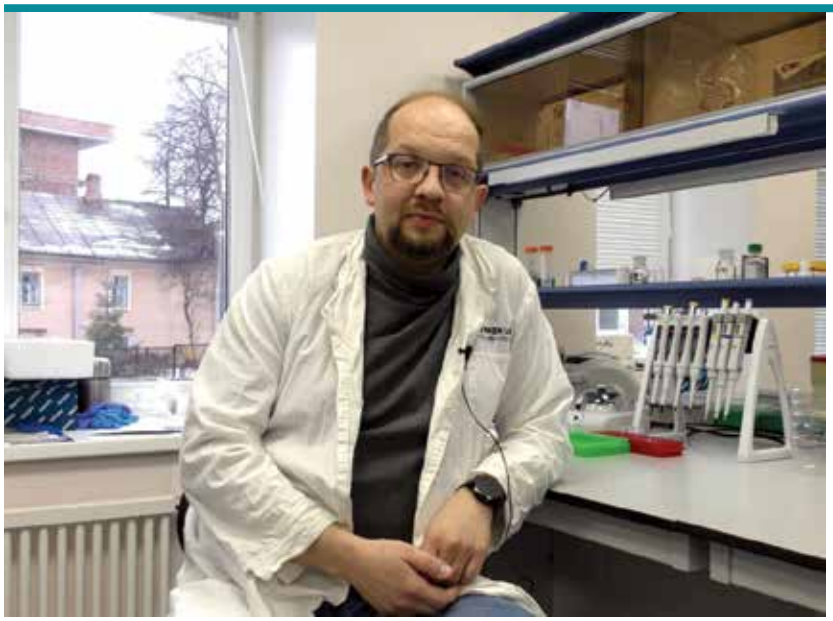
Мы все немножко друг от друга отличаемся. Каждый человек не повторяет полностью даже своих родителей, а имеет уникальные генетические особенности. И результаты наших исследований в области наследственной онкологии показывают, что спектр мутаций у пациентов действительно имеет свои региональные отличия. Страна у нас большая, и в ней присутствует значительное генетическое разнообразие. В генетике есть понятие «фаундер-эффект» (founder effect), когда в какой-то момент определенные мутации, связанные с заболеваниями, зарождались на достаточно ограниченной территории. И для ряда болезней генетические предрасположенности к ним связаны с мутациями, которые характерны для жителей этой территории. Поэтому странам с большим этническим разнообразием крайне важно знать геномный профиль своего населения.

Например, есть ряд генов, поломка в которых связана с наследственными онкологическими заболеваниями. Но она может случаться в разных местах гена, то есть сами по себе мутации, приводящие к одним заболеваниям, уникальны для населения разных территорий. Мы исследуем наследственные мутации у людей, в семьях которых есть рак, передающийся по наследству. До недавнего времени считалось, что для РФ известен практически весь небольшой спектр наследственных мутаций, связанных с раком молочной железы. И достаточно просто посмотреть шесть-семь точечных маркеров в двух ключевых генах (*BRCA1* и *BRCA2*), чтобы уверенно говорить, есть ли у больного наследственные патогенные мутации, связанные с раком.

Однако наши исследования показали, что спектр этих патогенных мутаций и их локализация внутри гена гораздо шире. И очень часто региональные выборки пациентов обладают своими генетическими «подписями»: уже в 700 км от Москвы, в Татарстане, профиль наследственных мутаций совершенно другой. Поэтому если брать маркеры, которые используются для Западной Европы и славянского населения, условно говоря, Москвы и Петербурга, то на территории Татарстана они просто не будут работать. Это так называемая опасность ложно-негативных значений. Зато риск развития болезни несут в себе мутации, не встречающиеся в других популяциях. И здесь на помощь пришло геномное секвенирование следующего поколения. То есть стало уже дешевле расшифровывать геномы населения и использовать не анализ точечных мутаций, а посмотреть целиком ген *BRCA* и четыре десятка других генов, которые связаны с онкологией.

Но тут мы сталкиваемся с еще одной проблемой. Дело в том, что один из признаков того, что мутация является патогенной, – тот факт, что она редко встречается в популяции, иначе болели бы все. Но когда в нашей выборке из более 1,5 тысячи онкопациентов мы видим какую-то часто встречающуюся мутацию, нет уверенности, что именно она является причиной развития рака. Не хватает здорового референса. Нам приходится смотреть в международных базах данных. Но поскольку в России генетический профиль населения особый, то единственный способ решить эту проблему – провести собственный геномный проект и составить такую базу здоровых жителей и когорты клинических выборок для населения нашей страны.

Часто региональные выборки пациентов обладают своими генетическими «подписями»: уже в 700 км от Москвы профиль наследственных мутаций совершенно другой. Поэтому маркеры, используемые для Западной Европы и славянского населения Москвы и Петербурга, на территории Татарстана не работают



Современные технологии позволяют объединить данные тысяч секвенированных геномов с чувствительными методами анализа экспрессии генов, получить новое представление о механизмах регуляции генов и разработать диагностические подходы для ежедневного использования в медицине

Для этого и нужны большие базы расшифрованных геномов?

Да, всегда нужен референс, то есть некий стандарт. Когда мы берем некоторую выборку людей, склонных к злокачественным новообразованиям, нужно понять, специфичны обнаруженные у них генетические особенности для этого медицинского случая или они характерны для всей популяции и с заболеванием никак не связаны. То есть, если у каждого второго человека с улицы окажутся такие же мутации, все наши наблюдения потеряют смысл. Важно ведь не просто обеспечить доступность генетического тестирования, но и получить возможность правильной интерпретации результатов. А это возможно только при сравнении генетического профиля пациента с некоей общей популяционной выборкой, в том числе с правильной характеристикой его мутации. Но получить такую информацию можно, лишь набрав большую базу данных геномов россиян – как болеющих, так и здоровых. Поэтому предметные исследования, например с наследственной онкологией, и общие популяционные исследования больших выборок россиян – это взаимодополняющие исследования. И одно без другого просто не сработает. С научной и практической точки зрения интересны в первую очередь только те геномные особенности, которые напрямую определяют склонность к заболеваниям или чувствительность к лекарствам. Такие данные у нас в стране накапливаются, но происходит это медленнее, чем нам бы хотелось.

Если говорить о практической медицине, то для отдельно взятого врача главное не пропустить наследственную природу рака у пациента и поставить правильный диагноз вне зависимости от того, где находятся его корни – во Владивостоке, Якутске или Москве. Потому важно предложить врачу технологическое решение, которое позволит одинаково эффективно анализировать ситуацию пациента, вне зависимости от его этнического или географического бэкграунда. На это и направлено наше исследование. Чем больше будет проанализировано пациентов из разных регионов Российской Федерации, тем больше данных мы сможем сравнивать как внутри российской базы, так и с международными данными. Уже сегодня некоторые поломки, которые считались непосредственно связанными с онкологией, бывает, переводятся в класс безопасных мутаций и наоборот.

О каких мутациях вы говорите?

Например, значительная часть образцов у нас была из Чувашии – региона, расположенного рядом с Татарстаном. И в нашей выборке пациенток с раком молочной железы достаточно часто встречалась одна и та же мутация в гене VHL, а именно VHL^{R200W}. В международных базах данных эта мутация по ряду признаков фигурировала как связанная с наследственной онкологией. Правда, описана она была на примере одной пациентки из США. Когда мы в своей выборке увидели эту мутацию у пациенток с наследственной онкологией, был велик соблазн подтвердить, что мы получили аналогичные результаты. Но продолжив популяционные исследования, мы обнаружили, что именно на территории Чувашии подобные мутации очень часто встречаются у людей без каких-либо признаков онкологического заболевания.

Более того, эта мутация оказалась одной из так называемых чувашских мутаций, связанных с заболеванием крови, которое называется полицитемия. Это достаточно редкое в целом заболевание, тем не менее характерно для чувашей, что известно специалистам. То есть тот факт, что у американского онкопациента (не исключено, что с российскими корнями) оказался именно этот генетический вариант, простое совпадение, а не причина наследственной предрасположенности к раку.

Всегда ли проявляет себя мутация, связанная с определенным заболеванием?

Нет. Есть еще такое понятие, как экспрессия (работа) генов. Геном – это некая матрица, одинаковая во всех клетках. Но хотя матрица, с которой считывается информация, у нас одна, результат разный. Дело

в том, что не во всех клетках геном проявляет активность одинаково, и делает он это через синтез белка и молекулы РНК. Гены экспрессируются в разных клетках по-разному, например, в зависимости от возраста или заболеваний. И если геномные маркеры – это некие статические данные (мы можем взять из любой клетки ДНК, и она будет одинаковая), то работа генов, экспрессия РНК является неким динамическим маркером. Современные технологии позволяют объединить данные тысяч секвенированных геномов с чувствительными методами анализа экспрессии генов, получить новое представление о механизмах регуляции генов и разработать новые диагностические подходы для ежедневного использования в медицине.

В Японии, в Институте RIKEN, где я работаю помимо Казанского университета, уже много десятилетий ученые исследуют именно экспрессию генов, то есть анализируют работу РНК. В геноме человека находится более 20 тысяч генов, которые занимают всего лишь 1% от общей протяженности генома. До недавнего времени считалось, что вся остальная часть просто бессмысленная, ее даже назвали «ДНК-мусор». Но сейчас выясняется, что геномная регуляция куда сложнее, чем мы думали. На самом деле в этих так называемых некодирующих участках генома (не кодирующих белки, из которых построено наше тело) есть много маленьких «переключателей», определяющих специфичную для разных клеток работу генов. Сегодня известно о 80 тысячах таких «переключателей», а по оценкам ученых, их число может достигать нескольких сотен тысяч.

Современное развитие технологий и тонкого анализа экспрессии генов открывает новый горизонт понимания сложности и активности нашего генома. И если раньше считалось, что 97% генома бессмысленно, за ближайшее десятилетие мы придем к выводу, что практически весь наш геном активно работает и все его участки имеют определенную функцию. А это резко повысит понимание, почему определенные мутации связаны с определенными заболеваниями.

> Современные технологии позволяют объединить данные тысяч секвенированных геномов с чувствительными методами анализа экспрессии генов, получить новое представление о механизмах регуляции генов и разработать диагностические подходы для ежедневного использования в медицине

> Раньше считалось, что 97% генома бессмысленно. В ближайшие годы мы поймем, что практически весь наш геном активно работает и все его участки имеют определенную функцию. И это объяснит, почему определенные мутации связаны с теми или иными заболеваниями

И как все это может применяться на практике?

Объединение знаний про геном и работу РНК-экспрессии – это очень перспективная комбинация как для базовой науки, так и для медицины. Активность генома и его первичные структуры – это те компоненты, которые ведут к надежным диагностическим решениям. Известно очень много случаев, когда мутации, которые связаны с тем или иным заболеванием, располагаются не там, где кодируются белки (это классическая медицинская генетика: нарушается работа гена и синтез белка), а в этих регуляторных участках. И для этого, чтобы правильно их идентифицировать, нужно очень хорошо представлять, в каком месте эти регуляторные участки расположены в геноме в зависимости от типа ткани.

> Генетический маркер уже во время операции по удалению первичной опухоли рака эндометрия предскажет, будут ли у пациентки метастазы. И врач может тут же принять решение, стоит ли удалять лимфатические узлы

Мы сейчас проводим параллельно в Казани и Японии большие геномные исследования, позволившие выделить такой динамический маркер, по которому можно оценивать первичные опухоли на то, будут ли после нее метастазы или нет. Недавно нашим коллегам удалось выявить генетический маркер именно по работе гена, по его экспрессии, который может прямо во время операции по удалению первичной опухоли рака эндометрия предсказать, будут ли у пациентки метастазы, или опухоль не метастатическая. Если это понимать уже во время операции, врач может принять решение о том, оставлять или не оставлять лимфатические узлы, которые обычно удаляют в профилактических целях. Практика показывает, что в 80% случаев это удаление необоснованно, и такая перестраховка снижает качество жизни у 80% женщин.

Еще одна технология, которую мы используем в партнерстве с японскими коллегами, – это так называемая технология «у постели пациента» (at the patient's bedside). Речь идет о компактном приборе, который не в специализированной лаборатории, не через два-три дня, а за 20–30 минут даст результат генетического теста ткани, которая берется прямо во время операции. И это позволит скорректировать операцию, принять хирургу решение о том, по какому пути ему идти. То есть глобальные ге-

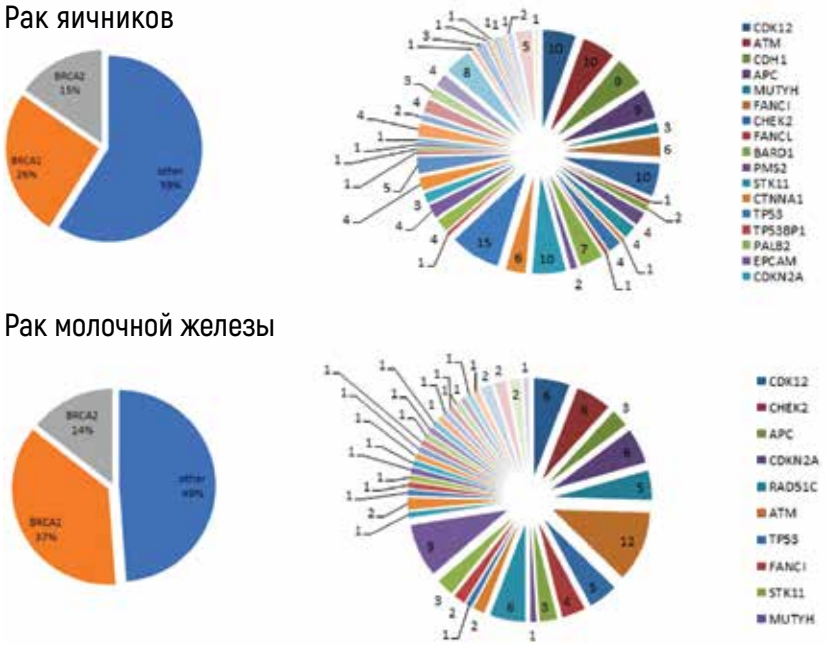


Рисунок. Патогенные мутации в наследственных раке яичников и раке молочной железы встречаются в разных генах, а не только в *BRCA 1/2*

номные исследования в конце концов приводят к конкретным компактным диагностическим решениям, которые можно делать буквально «на коленке» во время операции без специализированной лаборатории.

На каком этапе сейчас находится проект «Наследственная геномика Российской Федерации»? Каковы дальнейшие перспективы?

Начинался проект как инициатива группы энтузиастов, среди которых были геномная лаборатория Казанского университета, онкологи из онкологического центра Татарстана, группа биоинформатиков. Первая фаза этого проекта, которая завершилась в прошлом году, позволила собрать и проанализировать около полутора тысяч образцов данных пациентов по ключевым онкологическим заболеваниям, связанным с наследственностью, – раку молочной железы и раку яичников. По мировым меркам это не так много, но для нашей страны это был беспрецедентный объем.

Наши партнеры, с которыми мы начинали этот проект, даже создали по его результатам сайт, который называется oncobrca.ru, со списком мутаций и их характеристиками в генах *BRCA1* и *BRCA2*, куда выкладывают самые последние данные по этим двум генам. Если врач знает, какая у пациента мутация, он может узнать статус этой мутации, то есть можно ли отнести этот случай к наследственной онкологии. Уточнение того, является ли рак наследственным, принципиально для выбора тактики лечения. Это очень важно и для здоровых родственников пациента: современная наука позволяет установить факт носительства и рассчитать степень наследственного риска, зная о котором человек может чаще проходить обследование, серьезнее относиться к превентивным мерам. Первая фаза позволила создать очень интересный задел для базы данных, как для характеристики этих мутаций, так и с биологической точки зрения. Сейчас начинается вторая фаза, цель которой анализ не менее 5 тысяч, возможно, 10 тысяч пациентов уже по широкому спектру онкологических нозологий. И если первый этап исследований был пройден на собственных ресурсах, без целевой государственной поддержки, то во второй фазе помогло финансово и организационно Федеральное медико-биологическое агентство РФ.

С начала этого года у нас сформировался поддержанный государством альянс, который включает в себя научную группу с опытом биоинформатического анализа (это мы) и структурную часть – Центр стратегического планирования ФМБА, имеющий хорошее оборудование. Сюда подключились также клиницисты из Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы, которые берут на себя взаимоотношения с пациентами. Наш достаточно локальный региональный проект вышел на федеральный уровень с упором на столицу с ее разнородной структурой населения. Я думаю, что благодаря полученным ресурсам и опыту первой фазы мы сможем завершить вторую фазу за полтора-два года и создать действительно репрезентативную и очень мощную выборку.

Кроме того, информация о том, что мы делаем, вышла за пределы страны, и проект становится международным. Один из наших новых и очень интересных партнеров – Казахстан. Мы отрабатываем логистику, включение в нашу выборку представителей разных популяций Средней Азии, Казахстана и других регионов. Работа становится очень интересной,

> Врач может проверить статус мутации у пациента на сайте oncobrca.ru, куда выкладывают самые последние данные по генам *BRCA1* и *BRCA2*, и узнать, можно ли отнести случай к наследственной онкологии

> Компактный прибор позволяет не в специализированной лаборатории, не через два-три дня, а за 20–30 минут дать результат генетического теста ткани, которая берется прямо во время операции

поскольку надо учитывать многонациональность нашей страны и ее историю с масштабными миграционными процессами. Есть надежда, что мы вернемся в наше общее прошлое в хорошем смысле слова, объединив усилия разных стран СНГ.

Но есть еще проблема хранения баз данных, препятствующая в том числе и международному сотрудничеству.

Да. Но эта проблема связана не с какими-то рисками для страны, а с чисто этической стороной, потому что без разрешения человека никто не имеет права копаться в его геномных данных, в его идентификации. Ведь может внезапно оказаться, что у человека есть необычные родственные связи. На основе генома достаточно неплохо можно идентифицировать персонально человека, по крайней мере сопоставить сходность или различие двух образцов. Например, в Катаре, я знаю, очень переживают, что будет, если обнаружатся какие-то внебрачные дети.

Но нам как ученым абсолютно не важны персоналии, нас интересуют только частоты распространения этих полиморфизмов. В Японии есть Тохоку Мегабанк, где собраны такие геномные данные, и большая их часть открыта для пользователей. Безопасность личных данных – вполне решаемый вопрос. И пользы от больших геномных баз гораздо больше, чем риска и потенциального вреда. Любое исследование – это баланс плюсов и минусов, в больших геномных проектах плюсов больше, и наша страна в этом плане пока очень проигрывает.

Давайте поговорим о прикладных вещах. Онкологи предложили внедрить госпрограмму молекулярно-генетического тестирования, позволяющую понять, какие именно таргетные препараты необходимы больным. Но пока движения в этом направлении нет. Зачем вообще нужна госпрограмма, когда есть отраслевые документы – порядки оказания медпомощи, клинические рекомендации?

Генотипирование опухоли – это анализ, который зачастую является критическим для назначения особых способов терапии. Очень важно точно определить, что представляет из себя опухоль и каковы причины ее появления. При соматических мутациях (ситуациях, когда рак возникает спонтанно) молекулярно-генетическое тестирование введено в медицинскую практику. Это достаточно признанная вещь. Сегодня уже известны наиболее распространенные мутации, поэтому лаборатории по всей России проводят такие исследования, например, при раке легкого с целью выбора той или иной схемы лечения. И говоря о госпрограмме, клиницисты имеют в виду повышение доступности метода.

С наследственной онкологией ситуация сложнее. Активное внедрение в России генетического тестирования, особенно полногеномного, напрямую связано с тем, как интерпретировать полученные данные и применить их на практике. Если мы определим у пациента признаки наследственной онкологии, что можно с этим сделать? На данный момент один из немногих клинических протоколов на этот счет касается мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*. На практике это напрямую связано со сменой стратегии в пользу платиносодержащих препаратов и инновационных методов лечения с помощью ингибиторов и антител. Как ни странно, это тот редкий случай, когда прогноз недорогой платиновой терапии при наследственной мутации лучше, чем в спорадическом случае.

С другой стороны, гены *BRCA1* и *BRCA2* являются участниками репаративного процесса. И сегодня появляется целое поколение новых лекарственных средств – ингибиторов, эффективных в том числе при наследственных нарушениях репарации гена. В России на государственном уровне такие подходы пока еще не приняты, их применяет ряд клиник в локальном порядке. Но очевидно, что роль правильного тестирования и четкого выявления наследственных случаев будет возрастать.

В развитых странах такие подходы уже введены в рутинную практику, у нас в России все происходит с небольшим запозданием из-за недостаточной доступности генетического тестирования – полногеномного или хотя бы по выборке генов. И кроме того, медицинская практика – это очень консервативная вещь, ведь на кону жизнь людей. Даже в Японии препарат, напрямую связанный с тестированием наследственной онкологии, зашел с небольшим опозданием именно потому, что японцы любят проверенные решения.

Исследователям в этом плане гораздо легче: мы можем посчитать, что какая-то мутация связана с онкологией, а когда через два года появятся новые данные, признать ошибку. Когда работаешь не с людьми, а с лабораторными хомячками, ошибиться не так страшно. То же самое можно сказать и о геномном редактировании. Пока это лабораторный метод для экспериментальных исследований, а не рутинный терапевтический инструмент. Но в перспективе проекты, использующие редактирование, во многих российских лабораториях станут регулярно применяемой технологией. НОП [2030]

Определение у пациента признаков наследственной мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* связано со сменой стратегии в пользу платиносодержащих препаратов и инновационных методов лечения с помощью ингибиторов и антител

Безопасность личных данных – вполне решаемый вопрос. И пользы от больших геномных баз гораздо больше, чем риска и потенциального вреда

ТЕНДЕНЦИИ

Доступность современных лекарственных препаратов как фактор успешной терапии

Сегодня в стране выделяется все больше и больше средств на лекарственную терапию. Но если посмотреть на общемировые тенденции, то видно, что глобальные затраты на противоопухолевые лекарства возрастают с огромной скоростью. По данным ВОЗ, за последние пять лет они выросли с 90 млрд до 133 млрд долларов, то есть ежегодно к стоимости лекарственной терапии добавляется примерно 8%, что резко опережает темпы роста экономики практически всех стран. Что делать в этой ситуации?

Алексей Александрович РУМЯНЦЕВ,
кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Страховка и шанс на выживание

Как доступность современного лечения влияет на общую выживаемость (ОВ) больных? По мнению А.А. Румянцева, наилучшим образом отвечают на этот вопрос данные исследований, которые были посвящены взаимосвязи выживаемости пациентов и наличия у них медицинской страховки. Авторы исследования, опубликованного в 2017 г. в журнале JAMA Oncology, проанализировали, как наличие страховки связано с шансами на выживание пациента в США. Были представлены данные по трем периодам: с 1997 по 2002 г., с 2003 по 2008 г. и с 2009 по 2014 г. При раке легкого у пациентов, у которых была страховка частной страховой компании или страховка в рамках национальной программы Medicare, показатель пятилетней

выживаемости практически в три раза выше по сравнению с больными, у которых страховки не было. Похожая ситуация наблюдается и при раке молочной железы (РМЖ) у американских пациенток. То есть если больной не имеет доступа к адекватной современной медицинской помощи, в том числе к современным лекарствам, его шансы справиться с онкологическим заболеванием многократно ниже по сравнению с теми больными, у которых есть адекватная страховка.

Можно ли применить подобные сравнения к нашим реалиям? В России есть система обязательного медицинского страхования, то есть все граждане застрахованы вне зависимости от своего благосостояния. Но мы понимаем, что в этом есть определенное лукавство, поскольку на самом деле многое зависит от того, в каком регионе проживает пациент, как там действует территориальная программа здравоохранения, какой бюджет выделяется администрацией региона на лекарства, может ли пациент вовремя попасть на прием к онкологу и химиотерапевту, будет ли ему назначено адекватное лечение. Некоторые из перечисленных факторов, к сожалению, сегодня представляются непреодолимыми.

> Справится ли пациент с онкологическим заболеванием, зависит от того, в каком регионе он проживает, как там действует территориальная программа здравоохранения, какой бюджет выделяется администрацией региона на лекарства, может ли пациент вовремя попасть на прием к онкологу, будет ли ему назначено адекватное лечение

Новые препараты: невеселая арифметика

Если говорить о текущей ситуации с финансированием онкологической помощи в нашей стране, то мы знаем, что на обеспечение лекарствами в 2019 г. было выделено 200 млрд рублей. Может сложиться иллюзия: денег хватает на все, ведь сумма столь значительная, что ее даже не смогли в полной мере освоить. В некоторых регионах менее чем наполовину были израсходованы средства, выделенные на лечение онкологических заболеваний в рамках федеральной программы. Но тем не менее 200 млрд рублей, по мерках современных реалий, явно небольшая сумма, и ее не будет достаточно, если не изменить подходы к терапии.

Возьмем такое заболевание, как рак яичников (РЯ), который относится к химиочувствительным опухолям, то есть больным действительно помогает химиотерапия (ХТ). По тарифному соглашению стоимость одного курса ХТ составляет 39 тыс. рублей. И первая линия лечения – это всегда шесть курсов – укладывается в 250 тыс. рублей на одного пациента.

К счастью, прогресс не стоит на месте, и наконец-то стали появляться позитивные сдвиги в лечении РЯ. Например, широко известное SOLO-1, рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности поддерживающей терапии препаратом олапариб у пациентов, которые завершили первую линию ХТ и у которых была выявлена мутация в генах *BRCA1* или *BRCA2*. Еще нет данных по ОВ для этих больных, но замечено снижение резкого прогрессирования заболевания на 70%. Безусловно, прежде онкологи и химиотерапевты не видели подобных успехов в лечении РЯ, и сегодня они с огромным энтузиазмом восприняли появление новых данных.

По этому показанию олапариб уже зарегистрирован в России. Сейчас в первой линии этот препарат одобрен для пациентов, у которых есть мутация в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Это примерно 10–15% популяции наших больных. Эксперт напомнил, что раньше при проведении стандартной ХТ лечение 100 пациенток обходилось примерно в 23 млн рублей. А учитывая немалую стоимость олапариба и то, что терапия продолжается в течение 24 месяцев, лечение 100 пациенток с мутацией *BRCA* увеличится до 178 млн рублей, то есть возрастет в шесть раз. При этом в эти расходы включена только стоимость олапариба, то есть А.А. Румянцев не стал учитывать траты на *BRCA*-тестирование, стоимость визитов для контроля показателей крови и наблюдений, расходы на контрольные обследования и лечение осложнений и проч. Если вести подобный подсчет, сумма значительно вырастает. Поэтому есть сомнения в том, что текущие реалии позволят обеспечить всех пациентов препаратом, эффективность которого поистине потрясающая. Как обидно, что все упирается в стоимость лекарства.

На прошедшем конгрессе ESMA были представлены результаты еще одного исследования по олапарибу в лечении РЯ, которое также оказалось позитивным и продемонстрировало хорошие результаты. Здесь популяция пациентов представляется уже гораздо более широкой, потому что препарат получали не только женщины с мутацией *BRCA*. Была использована новая генная панель для отбора больных для лечения – по HRD-статусу, то есть по наличию дефицита гомологичной рекомбинации. А надо сказать, что примерно у каждой второй пациентки отмечается наличие HRD-позитивного фенотипа, что увеличивает втрое количество пациенток, которым нужен олапариб. И Румянцев в своих подсчетах добавляет к предыдущей цифре еще стоимость бевацизумаба, в комбинации с которым по результатам недавнего исследования препарат был одобрен FDA в США. Получается, что на лечение 100 больных необходимо уже примерно 600 млн рублей. То есть за последнее время стоимость терапии пациенток с РЯ выросла в 25 раз.

ТЕНДЕНЦИИ

На этом примере Румянцев проиллюстрировал, как прогресс современной лекарственной терапии превратил дешевое лечение онкологического заболевания в крайне дорогостоящее. Сейчас подобные изменения происходят в лечении большого количества злокачественных новообразований. Еще одна иллюстрация тенденции. Подавляющее большинство пациенток с РМЖ являются гормонозависимыми. И если говорить про лечение диссеминированного опухолевого процесса, то раньше в первой линии терапии на летрозол (или тамоксифен, или фулвестрант) уходило 2 тыс. рублей в месяц, то есть речь шла о небольших суммах. Но сейчас онкологи вступили в эру применения CDK-ингибиторов в первой линии терапии, их стоимость составляет примерно 200 тыс. рублей в месяц. Результат – высокая эффективность первой линии терапии, увеличение ОВ и очень дорогое лечение.

В последнее время в стандарты лечения активно внедряется иммунотерапия. Например, сегодня при тройном негативном РМЖ в неоадъювантной терапии успешно применяется атезолизумаб для PD-L-позитивных больных в первой линии, скоро добавится пембролизумаб. Стоимость современной онкологической помощи, такой, к какой онкологи должны стремиться, будет и дальше многократно возрастать.

Сегодня значительная часть российских пациентов проходят лечение с использованием только хирургического метода. Румянцев остановился на трех заболеваниях – РЯ, РМЖ и раке поджелудочной железы (РПЖ). При последнем ЗНО по российским и зарубежным стандартам 100% пациентов должны получать системную терапию или в неоадъювантном, или в адъювантном режиме. В России 56% пациентов с РПЖ не получают никакой системной терапии вообще. Хотя у этих больных адъювантная терапия и адекватно проведенная неоадъювантная терапия могут существенным образом влиять на ОВ. Румянцев предполагает, что сбор этой статистики, вероятно, имеет некоторые погрешности: некоторые больные вследствие несовершенства российского канцер-регистра просто не попадают в данные по проведенной лекарственной терапии, другие уезжают лечиться за границу, третьи в силу пожилого возраста и сопутствующей патологии не могут получить ХТ вовсе. Но даже если уменьшить эту цифру вдвое, учитывая предполагаемые погрешности, подсчеты говорят, что часть больных по-прежнему не охвачена лекарственной терапией.

При РМЖ 35% пациенток не получают никакой системной терапии, хотя уже во всех учебниках и рекомендациях написано, что рак молочной железы является системным заболеванием и нуждается в системном лечении в том или ином виде практически на любой стадии заболевания. При РЯ 35% пациенток проходят только хирургическое лечение, хотя справедливая оценка этого показателя, вероятно, должна находиться на уровне 5%.

Кроме высокой цены лекарственных препаратов, то есть непосредственных стоимостей, связанных с проведением химиотерапии, организационных аспектов, есть еще один немаловажный нюанс. Сложившаяся сейчас система оплаты онкологической помощи обладает рядом существенных дефектов. Это видно на примере такого препарата, как паклитаксел. Старый, достаточно дешевый препарат, который обладает одной интересной особенностью при лечении ряда пациентов, в том числе тройного негативного HER2-позитивного РМЖ. Клиническая эффективность этого препарата гораздо выше, если вводить его не один раз в три недели, как делалось прежде, а в еженедельном режиме, то есть не 175 мг один

раз в три недели, а 80 мг еженедельно. В адъювантной и неоадъювантной терапии больных с диссеминированным опухолевым процессом такое назначение эффективнее.

Казалось бы, ничего сложного: не требуется дополнительных новых дорогостоящих таргетных препаратов, просто берется старый препарат и вводится не раз в три недели, а раз в неделю. Но в Москве есть тарифное соглашение на 2020 г., по которому осуществляется оплата онкологической помощи. Согласно этому соглашению, в тех случаях, когда схема лечения предусматривает интервал между введением лекарственных препаратов менее двух недель, регулятор наказывает медицинское учреждение рублем. То есть в клинику приходят эксперты ФОМС и смотрят, каковы интервалы между введениями паклитаксела. Получается, совершенно искусственным способом ограничивается доступность для пациентов современной лекарственной помощи.

Что делает препарат столь дорогим

Сейчас происходит большой прогресс в лечении онкологических заболеваний. И существенные усилия фарминдустрии сконцентрированы на изучении новых противоопухолевых препаратов, поиске новых показаний к применению тех препаратов, которые уже существуют. Примерно 30% всех лекарств, которые есть в разработке, – именно противоопухолевые. Но посмотрите, что иногда происходит. Компании очень заинтересованы в том, чтобы продвинуть свой препарат, захватить под него как можно больший рынок, ресурсную базу и для этого проводят сразу большое количество исследований. Ярким примером этой проблемы, на взгляд Румянцева, является исследование APHINITY. Это рандомизированное исследование III фазы, которое было посвящено изучению эффективности добавления пертузумаба, одного из анти-HER2-препаратов, к стандартной химиотерапии и трастузумабу в адъювантном режиме у больных с HER-позитивным РМЖ. Большой долгосрочный проект с большим количеством центров и пациентов, участвующих в этом исследовании: 4805 больных, период наблюдения – до десяти лет. Но результаты оказались абсолютным разочарованием: были выявлены минимальные различия в эффективности терапии. Тем не менее исследование проведено, препарат зарегистрирован, показания есть, и, как мы все понимаем, так или иначе стоимость проведения исследования прямо транслируется в стоимость препарата. То есть в конечном итоге за проведение исследования заплатят пациенты, система здравоохранения и налогоплательщики.

Другой пример – препарат рамуцирумаб при терапии рака желудка. Рандомизированные исследования III фазы REGARD и RAINBOW по изучению его эффективности во второй и последующих линиях терапии заболевания были позитивными и продемонстрировали очень похожие различия в эффективности: разница в медиане ОВ 1,4 месяца в исследовании REGARD и два месяца в исследовании RAINBOW. Сколько же стоит такой небольшой выигрыш? Затраты на лечение одного пациента при применении препарата составляют от 21 тыс. фунтов стерлингов до 36 тыс. при той эффективности, о которой уже сказано. И британский регулятор сферы здравоохранения, на взгляд Румянцева, делает очень правильно: при решении об одобрении препарата он учитывает не только клинические данные, но и экономическую выгоду, целесообразность его применения. Вот эти расчеты: один год выигранной жизни с поправкой на ее качество, то есть с учетом показателя QALY (quality-adjusted life-year), при сравнении с другими режимами химиотерапии, которые возможно применить в том же контексте, составляет от 145 до 294 тыс. фунтов стерлингов при указанном пороговом уровне для одобрения в 100 тыс. фунтов стерлингов. Соответственно британский регулятор отказал компании-производителю на основании результатов фармакоэкономического анализа, а не формального анализа данных клинического исследования.

Сейчас существует порочный круг в разработке лекарств: повышение стоимости исследований за счет изучения препаратов с минимальной ожидаемой эффективностью приводит к увеличению стоимости лекарств, следовательно, к повышению прибыли фармкомпаний от малоэффективных препаратов, увеличению их количества, что в конечном счете ведет к постоянному повышению стоимости лекарств. И уже в ближайшем будущем это станет ощутимой проблемой.

> Существует порочный круг в разработке лекарств: изучение препаратов с минимальной ожидаемой эффективностью приводит к увеличению их стоимости, повышению прибыли фармкомпаний от малоэффективных препаратов, увеличению их количества

Возможным выходом из ситуации, как представляется Румянцеву, является разработка современных клинических рекомендаций с учетом не только непосредственного клинического бенефита от применения новых препаратов, но и соотношения стоимости и эффективности нового метода лечения. Нужно всерьез подходить к разработкам неких систем приоритизации назначения дорогостоящей терапии тем пациентам, которые ожидаемо получат наибольшее преимущество от применения новых лекарств. То есть первоочередно этими препаратами должны обеспечиваться пациенты, у которых есть достоверное увеличение ОВ либо ожидаемое значимое ее увеличение в тех ситуациях, когда еще недоступны данные по ОВ. Во вторую очередь – те пациенты, у которых ожидается значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования или улучшение качества жизни от применения новых препаратов. И далее – все остальные пациенты.

В конце выступления эксперт сделал вывод: многие аспекты сегодняшней онкологической помощи нуждаются в существенной переработке и улучшении. НОП [2030]

СОБЫТИЯ, ЦИФРЫ, ФАКТЫ

Главный онколог Минздрава России принял участие в онлайн-конференции Россия – ЕС

При поддержке Всемирной организации здравоохранения состоялась онлайн-конференция Россия – ЕС «Проектирование систем здравоохранения завтрашнего дня». От российской стороны в ней приняли участие представители Минздрава России, МИД России, Росздравнадзора, Минпромторга России, Роспатента, ведущих медицинских учреждений страны, а также главные внештатные специалисты Минздрава России.

Пандемия COVID-19 и следующая за ней финансовая неустойчивость, а также тревожный рост показателей онкологических и других неинфекционных заболеваний – условия, в которых сегодня функционируют системы здравоохранения ЕС и России.

Поделиться российским опытом ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний выпала честь генеральному директору ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главному внештатному специалисту-онкологу Минздрава России, академику РАН А.Д. Каприну в рамках панельной сессии «Профилактика рака: финансово-эффективный подход». Модератором сессии выступила главный внештатный специалист Минздрава России по терапии и общей врачебной практике, директор ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, член-корреспондент РАН О.М. Драпкина.

Согласно данным ВОЗ и МАИР, которые представил Андрей Каприн, лидером в структуре заболеваемости и смертности в мире является рак легкого. Несмотря на то что структура российской и мировой заболеваемости схожа, в России лидирующие позиции по заболеваемости занимает рак кожи (за исключением меланомы). Из расчета показателя заболеваемости на 100 тыс. населения в нашей стране также значительно чаще болеют колоректальным раком, ЗНО почки и поджелудочной железы. Особое внимание Андрей Дмитриевич обратил на высокую смертность в России от рака полости рта. Одной из самых важных целей проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями является профилактика развития злокачественных новообразований и ранняя диагностика, основную роль в которых играют диспансеризация населения и онкологический скрининг. Он рассказал, что в связи с пандемией COVID-19 только за девять месяцев текущего года доля взрослого населения, охваченного диспансеризацией, снизилась как в целом по России, так и в отдельных ее регионах более чем в два раза в сравнении с аналогичным периодом предыдущего года (январь – август 2019 г.).

А.Д. Каприн также рассказал участникам конференции о результатах и ходе реализации федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» за 2019–2020 гг. Так, уже создано 27 референс-центров на базе крупных национальных и федеральных медицинских учреждений по иммуногистохимическим, патоморфологическим и лучевым методам исследований. В частности, на базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России создан референсный центр по патоморфологии и радиологии.

На сегодняшний день 181 медицинская организация переоснащена современным медицинским оборудованием, в том числе диагностическим, организовано 230 центров амбулаторной онкологической помощи, главным функционалом которых является обеспечение быстрой и качественной диагностики при подозрении на злокачественное новообразование, проведение химиотерапевтического лечения и реабилитация онкологических больных в условиях, приближенных к месту проживания пациентов.

В качестве примера работы с населением Российской Федерации в области популяризации ранней диагностики и профилактики рака Андрей Каприн рассказал о масштабной всероссийской акции «Онкопатруль». В рамках акции ведущие специалисты ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России выезжают на крупнейшие, в том числе градообразующие, предприятия регионов России, чтобы проверить сотрудников на предмет выявления онкологических заболеваний.

А.Д. Каприн затронул и тему изменений диагностики рака в условиях продолжающейся пандемии и распространения COVID-19. Эксперт подчеркнул, что диагностика и скрининг ЗНО не должны откладываться даже при чрезвычайной ситуации, подобной COVID-19. В противном случае социально-экономический ущерб от задержки рискует быть необратимым. Он рассказал, что, по оценкам британских специалистов, задержка на шесть месяцев диагностики и разработки тактики хирургической операции онкобольных ведет к социальным потерям (в человеко-годах), эквивалентным 43% выигрыша для такого же количества пациентов с COVID-19. А с учетом поправки на ресурсный фактор (затраты) эта величина возрастает до 59%. В завершение выступления академик Каприн напомнил, что российская онкослужба продолжила работу профильных учреждений и онкологических отделений, что позволило оказывать онкологическую помощь в полном объеме в соответствии с международными и российскими рекомендациями.

В сессии также приняли участие Жоао Бреда (Европейское бюро ВОЗ), Жером Лепантр (Представительство ЕС в России), Мария Жоао Грегориу (факультет питания и пищевых наук, Университет Порту), Гражина Белян (Управление по контролю за наркотиками, табаком и алкоголем). НОП [2030]

Форум онкологов Сибири

В августе в Красноярске прошел Второй Байкальско-Енисейский онкологический форум

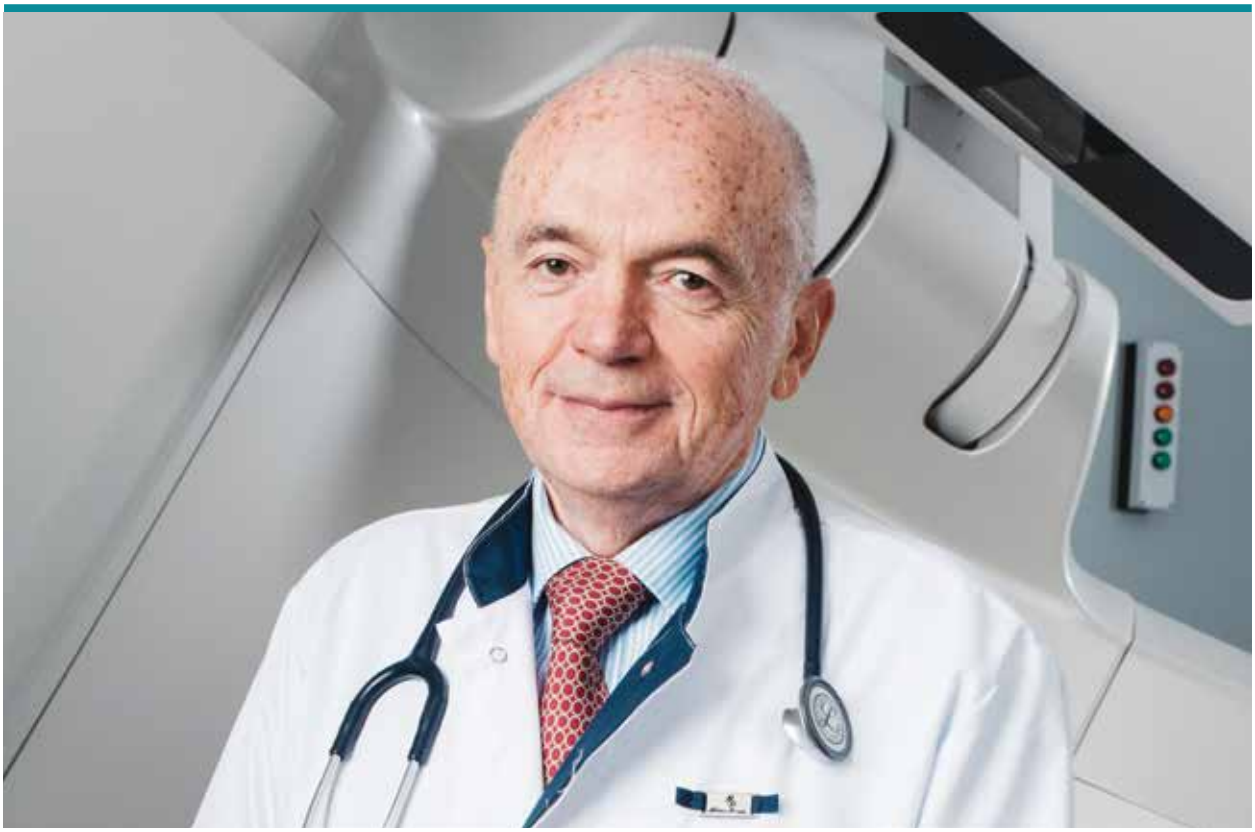
Наконец после длительного перерыва у врачей появилась возможность встретиться на научном мероприятии с соблюдением всех необходимых противоэпидемических мероприятий. Однако ограничения по количеству участников еще продолжали действовать, поэтому для тех, кто не смог присоединиться к мероприятию, была организована онлайн-трансляция.

Несмотря на впечатляющие ресурсы онлайн-форматов, бесценна возможность личного общения. В своем приветственном слове об этом сказала профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз» И.А. Королева. Форум – это два дня активной работы, мультидисциплинарная программа, профессиональные дискуссии, секции по основным направлениям, среди которых рак молочной железы, легкого, желудка и панкреатодуоденальной зоны, колоректальный рак, нейроэндокринные опухоли, онкоурология. В рамках научной программы специалисты обсудили вопросы химиотерапевтического лечения и параметры организации онкологической помощи. Собравшиеся с большим интересом прослушали выступления сибирских и московских специалистов. Форум открыл доклад главного врача краевого онкодиспансера А.А. Модестова о состоянии онкологической службы региона и работе диспансера в условиях пандемии.

«Метастазы рака молочной железы в кости. Можно ли добиться большего?» – так обозначила тему своего выступления д.м.н. И.А. Королева. Заведующий отделением дневного стационара химиотерапии Иркутского областного онкологического диспансера, к.м.н. Д.Ю. Юкальчук рассказал о том, как должен проходить онкоконсилиум по метастатическому раку желудка и каковы новые возможности таргетной терапии неоперабельного гепатоцеллюлярного рака.

Об изменениях в лечении пациентов с HR(+) HER2/NEU(-) метастатическим раком молочной железы говорили ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина профессор С.Л. Гуторов и ведущий научный сотрудник и заведующий группой фармакогеномики Новосибирского института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, к.б.н. М.Л. Филипенко. А заведующий химиотерапевтическим отделением Иркутского областного онкологического диспансера, к.м.н. Д.М. Пономаренко осветил проблему неоадъювантной и адъювантной терапии HER2/NEU(+) рака молочной железы. Антиангиогенная таргетная терапия метастатического кастрационно-резистентного рака – такой была тема доклада д.м.н. К.Г. Мамонтова, заведующего онкологическим отделением рентгенохирургических методов лечения Алтайского краевого онкологического диспансера.

Байкальско-Енисейский онкологический форум уже не в первый раз становится площадкой для обмена опытом и общения онкологов, радиологов, химиотерапевтов со всего Сибирского федерального округа (в прошлом году Байкальский форум проходил в Иркутске) и связывает их с экспертами высокого уровня из крупных научных центров страны, таких как НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова. НОП [2030]



Академик Григорий Ройтберг: «В организации лечения онкологических заболеваний надо создать конкурентную среду»

Своими размышлениями о том, как в идеале должны работать онкологи России, поделился с журналом «Национальная онкологическая программа» Григорий Ефимович Ройтберг, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики и кафедрой ядерной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент АО «Медицина» (клиника академика Ройтберга).

«Я считаю, что деление на государственные и коммерческие клиники является достаточно условным»

Скажите, если человек идет покупать себе новую кофту, ему важно, кто владелец магазина? Пациенту так же неинтересно должно быть знать, кто владелец больницы. У него рациональные задачи: ему нужно получить максимально адекватную и доступную помощь.

Отсутствие очередей – это не преимущество частных клиник. Они пациент-ориентированы, они вынуждены такими быть. Хотя и это не всегда. Например, сейчас на лучевую терапию у нас нет свободных мест и есть очередь. Это просто предел, который сегодня АО «Медицина» может осилить. А вот через несколько месяцев у нас откроется новый центр, что позволит увеличить в разы наши возможности.

…Не дай Бог ни мне, ни вашим читателям заболеть. Но если случилось, хочу пойти в ту клинику, которая считается лидером, имеет международную аккредитацию, где заключение по проведенным исследованиям выдадут мне через час-два после того, как они сделаны. Если я захочу проконсультироваться у профессора, то меня ему покажут без дополнительной оплаты.

Эти правила в АО «Медицина» существуют давно. При первом подозрении на рак молочной железы (а наши врачи всегда онконастороженны) пациентка может сделать маммографию. Если есть необходимость, через 15 минут ей сделают пункцию, а через 24 часа готово заключение. Результаты иммуногистохимического иссле-

124 коллиматора установки обеспечивают точность попадания луча. Допускаются лишь микроны отклонения

дования – спустя 48 часов. Междисциплинарный консилиум проводится сразу при получении окончательного заключения. И можно начинать полноценную терапию. Причем в таком порядке мы работаем уже с 2012 года. Сейчас, в 2020 году клиника «Медицина» уже в четвертый раз подтвердила соответствие международным стандартам качества безопасности медицинской помощи Joint Commission International (JCI). Это, пожалуй, самые престижные мировые порядки в области управления качеством оказания медицинской помощи. Работа медицинских учреждений оценивается по 197 основным стандартам, 368 общим стандартам и 1032 дополнительным показателям. Аудиторы JCI в рамках своих проверок оценивают уровень профессиональной подготовки врачей и другого медперсонала, технологическую и административную инфраструктуру больниц. Сертификаты свидетельствуют о безукоризненном менеджменте и высочайшем качестве оказываемых услуг. Еще одна объективная оценка работы нашей клиники – звание «Лидер отечественного здравоохранения», которую дал нам Росздравнадзор.

Но что эти титулы дают больному? То, что к нему будет применено все лучшее, чем сегодня обладает медицина в онкологии. Причем не только московская, не только отечественная, но и международная. У нас консультируют лучшие мировые врачи. По химиотерапии – профессор Ганс Шмоль, директор онкогематологической клиники университета Мартина Лютера (Галле, Германия), автор более 355 публикаций по проблемам лекарственного лечения опухолей. По лучевой терапии – профессор Цви Фукс, почетный председатель Международного онкологического комитета Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США). Из-за эпидемии коронавируса они не могут смотреть пациентов воочию, но дистанционно врачи АО «Медицина» консультируются с ними раз в неделю, советуются о плане лечения. Такие компетентные рекомендации нужны нашим докторам. Иногда этого хочет сам больной – он должен быть уверен, что все делается правильно.

Мы применяем самые лучшие препараты. От очень многих вынуждены были отказаться, поскольку они являются дженериками, клиническая эффективность которых не доказана. Конечно, при этом мы теряем деньги, но предлагаем больному оригинальные лекарства либо настоящие дженерики. И согласно Хельсинкскому соглашению можем назначить не зарегистрированный в РФ препарат, если он спасет больного.

В 2012 году, когда открылся наш онкологический центр, клиника была первой в стране, кто купил, установил и начал использовать высокоточные лучевые установки. Сейчас, насколько я знаю, в Москве их не менее десяти. Но сегодня мы сделали апгрейд – в скором времени они превратятся в установки с искусственным интеллектом. Знаю, что лишь несколько подобных приборов есть в Европе и США. Представьте себе, в лучевых установках 124 коллиматора. Ведь каждый вдох, каждый стук сердца могут поменять расположение опухоли. Даже если человек всего лишь на миллиметр сдвинулся, с высоты, откуда бьет лучевой пучок, произойдет искажение наводки на несколько сантиметров. Точность синхронизации вручную невозможна. Но она по силам сверхмощным компьютерам, поворачивающим коллиматоры так, чтобы они были нацелены прямо на нужную точку. В результате у нас допускаются лишь микроны отклонения. Проходим исследование МАГАТЭ, которая дает оценку нашей работе по точности, с которой проводится лечение. И как есть «бэнчмарк» выживаемости, так же существует «бэнчмарк» попадаемости. Традиционно мы входим в десятку лучших в Европе центров радиотерапии.

«Мне нравится, что российские пациенты имеют возможность выехать за рубеж на лечение. Значит, есть конкурентная среда»

Когда АО «Медицина» только начинало работать, более 50% наших пациентов имели опыт терапии за рубежом, сегодня их 30%. Причем мы нисколько не отговариваем больных от лечения за границей. Если пациент хочет узнать мнение иностранного авторитета, мы беремся устроить консультацию, можем даже без выезда больного из России организовать авторитетный консилиум. Надо понимать, что, когда пациент идет к посреднику с просьбой найти ему сведущего зарубежного специалиста, тот необязательно направит больного в лучшую клинику и к лучшему врачу. Посредник посоветует того, кто ему наиболее выгоден, от которого самый большой процент получит. Это бизнес.

Мы работаем по-другому. Можем предложить консультацию у профессора Эяля Фенига, радиолога, главы отделения радиотерапии и радиохирургии клиники Топ Ихилов (Израиль), ведущего специалиста, также преподающего в Гарварде. Если па-

циент хочет другого авторитетного онколога, можем связаться с врачами Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) в Нью-Йорке или Университета Джона Хопкинса (Johns Hopkins University). Если все же больной собирается сам поехать на консультацию к доктору, мы порекомендуем, куда. И после поездки всегда поговорим с врачом, будем контролировать выполнение его назначений. Формы сотрудничества иногда бывают разные, но всегда к обоюдной пользе.

Конечно, трудно сравнивать среднюю российскую больницу и среднюю немецкую больницу. Но если взять АО «Медицина» или ведущую зарубежную клинику в аналогичных областях медицины, вы не найдете разницы. Протоколы лечения те же. А вот оборудование у нас лучше, потому что мы его чаще меняем. Например, два года тому назад мы первые в России поставили МРТ 3 Тесла. Сейчас таких аппаратов в Москве уже несколько. И я вдруг узнаю, что появились особые виртуальные сетки, которые позволяют увидеть изменения при сканировании брюшной полости. Связались с компанией-производителем. Сделали дорогостоящий апгрейд.

«Протоколы лечения в клинике „Медицина" и ее техническое оснащение не отличаются от лучших европейских. Но все же главное – это врач»

Я уже рассказал, как быстро мы делаем диагностику. Для того, чтобы эти сроки всегда соблюдались, в АО «Медицина» существуют гарантии. Если в течение 24 часов пациент не получил заключение по гистологическому анализу, клиника заплатит ему денежную компенсацию. Если пациент простоял в очереди в регистратуру больше 20 минут – денежная компенсация. Если больному не объяснили, зачем ему нужно сделать рентген, – денежная компенсация… Но на самом деле эти денежные компенсации уже давно не выплачивались, поскольку поводов нет. Не припомню их.

Каждый третий наш врач (даже больше сейчас – около 40% состава) – это кандидаты и доктора медицинских наук. К нам приезжают оперировать шесть академиков. Приглашаем иностранных хирургов, если нужно.

В клинике сформировалась слаженно работающая команда. Врачи учились и работали в лучших клиниках в России и за рубежом… Все-таки самое эффективное повышение квалификации происходит с помощью зарубежных стажировок. У многих врачей уже десять лет опыта работы в отечественных клиниках. И здесь есть некая проблема. Потому что этот стаж имеет отрицательные моменты, люди тяжело перестраиваются на новое. Баланс соблюдается так: мы пытаемся быстро подучить молодых врачей после ординатуры.

Для этого мы недавно создали кафедру ядерной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе АО «Медицина». Среди преподавателей наши врачи. Лучевую терапию ведет доктор медицинских наук Ольга Юрьевна Аникеева. Рентген-лучевую – профессор Михаил Борисович Долгушин, автор замечательных учебников... Моя мечта – чтобы на кафедре не только готовили специалистов ядерной медицины, но и вели научную работу. Исследования повышают самооценку врачей, поднимают их интерес к результатам работы. Достойная зарплата – хороший стимул, но не единственный.

В нашей клинике все сотрудники придерживаются высоких этических норм. АО «Медицина» традиционно принимает участие в Международной конференции по этическим нормам в здравоохранении, организуемой IFC World Bank. Мы являемся основателями конференции Ethical principles in health care (EPIHC). Очень гордимся тем, что вошли в международные ассоциации этических принципов в медицине.

«В марте АО „Медицина" открывает Институт ядерной медицины в Химках»

Сегодня у нас 98 госпитальных коек – это только одноместные палаты. Есть 16 кресел на амбулаторную поликлиническую помощь для химиотерапии, принимаем 40–45 пациентов в день. Начиная с 2012 года мы работаем по принципу «все лучшее в медицине». Это означает: клиника соответствует всему лучшему, что сегодня существует в современной медицине. Подобную планку мы не сами придумали, взяли ее на вооружение по совету коллег из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга в Нью-Йорке. Наши операционные соответствуют лучшим американским стандартам. Мы не стали ничего выдумывать сами, просто взяли проект операционной из клиники Джона Хопкинса. Тем не менее сейчас стало ясно, что нам в клинике тесно. Причем именно по онкологии, она сейчас занимает 20% объема наших услуг.

Поэтому приступили к строительству Института ядерной медицины в Химках. Он откроется в марте. Подготовка проекта заняла много времени, его разрабатывали вместе с канадскими технологами и лучшими российскими специалистами. Безусловно, это будет медицинский комплекс, полностью соответствующий своему названию.

Мы станем центром компетенции для General Electric: техникой этой компании будут оборудованы диагностическая база, включая ПЭТ-центр, большое отделение лучевой терапии с девятью уникальными установками. Там будут отделения брахитерапии и радионуклидной терапии. В мае следующего года откроется первое в стране отделение тераностики, где можно одновременно проводить диагностику и уничтожение раковых клеток с помощью радиоактивных изотопов. Для этого институт будет сам производить лютеций (Lu).

Пропускная способность института достаточно высокая. В нем будет трудиться около 300 медиков. И, конечно, каждый больной, который придет туда, к концу дня должен получить полноценный диагноз, а на следующий день уже приступить к лечению.

«Мы хотим повторить успех США в лечении рака легкого»

В терапии ЗНО у нас отличные результаты по основным пяти нозологиям. Чаще всего к нам обращаются с раком простаты и легкого. В последнее время много случаев онкологических заболеваний почки и кишечника.

Хороший эффект дает лучевая терапия рака простаты. Такие же результаты, как при простатэктомии, но она легко переносится. Успешно лечим рак молочной железы. Недавно видели редчайший случай рака кости без первичного очага. Увы, больной умер через два-три года. Мы привлекали к его лечению специалистов из онкоцентра имени Блохина, которые сами подобных случаев до этого никогда не видели. Врачи помогли нам поставить диагноз и провести консилиум. То есть существуют вещи, которые сложны и для нас. В таких ситуациях мы обязательно привлекаем дополнительно кого-то из экспертов. Но нет таких случаев, которые мы не могли бы лечить.

Мы ожидаем прорыва по раку легкого. В этом нам поможет техника General Electric и новые препараты, которые пока проходят клинические испытания. Это то, благодаря чему снизилась смертность мужчин из-за рака легкого в США. Надеюсь, что мы сумеем повторить успех американцев в ближайшие годы.

«Будь моя воля, я бы переделал сегодняшние законы, которые регламентируют ОМС, взаимодействие государственных и коммерческих клиник»

В дни моей молодости в «Литературной газете» была такая рубрика «Если бы директором был я…». Так вот, первое, за что бы я взялся в онкологии, если бы обладал соответствующими правами, – постарался бы создать здоровую конкурентную среду. Скажите мне, зачем государственной больнице N драться за больных? Пациенты и так, как крепостные, вынуждены идти в нее. Я создал бы равные права, гарантированные конституцией Российской Федерации, при выборе лечебного учреждения. И тогда случилось бы то, о чем говорили отцы-основатели страховой медицины: деньги пойдут за больным. А сегодня деньги лежат и больной спрашивает: «Можно, я их использую там, куда вы, спасибо, батюшка, их направили?»

Все знают, какими темпами выросли с 2003 года государственные вложения в медицину. А посмотрите, что происходит с основными показателями здоровья. Если деньги не работают, может быть, надо что-то другое сделать? И есть реальные ориентиры для изменений.

Первый пример. Посмотрите, как за 25 лет изменилась наша стоматология, когда в ней наладились конкурентные отношения. Сегодня никто не поедет в Германию лечить зуб или ставить имплант. Наша стоматология одна из лучших сервисных служб, и при изменении порядков в ней пациенты и врачи не пострадали.

Второй пример меня просто злит. Это Турция. Прежде тамошний уровень медицинской отсталости был фантастический. Сегодня в стране строятся прекрасно оборудованные медицинские центры. И если говорить про онкологию, посмотрите, как в Турции обошли нас по показателям выживаемости больных, продолжительности жизни без химиотерапии...

> Парадокс: лечение онкопациента в коммерческой клинике обходится на 30–50% дешевле, чем в государственной

И последний аргумент. Вы знаете, что лечение онкологического больного в коммерческой клинике обходится на 30–50% дешевле, чем в государственной? Возьмем лучевую терапию. Фонд ОМС выделяет на нее для каждого пациента 260 тысяч рублей. И мы как-то выкручиваемся, укладываясь в эту сумму. А государственной больнице N тоже платят 260 тысяч, только ей нужны дополнительные затраты на дорогостоящее оборудование, бункеры, КТ-симулятор… Государство должно вложить в эту больницу еще как минимум 10 миллионов долларов, не говоря про дополнительное обучение специалистов. Елена Латышева, председатель правления группы медицинских компаний «Эксперт», подсчитала все затраты. Получилась разница при выполнении химиотерапии в коммерческой клинике – на 70% дешевле, при выполнении хирургической операции – на 30–40%.

Чтобы не было никаких иллюзий, сразу скажу, что ДМС, если пациент напрямую к нам прикреплен, не покрывает все лечение онкологического заболевания. Но первый этап – от постановки диагноза до начала лечения – страховка покрывает. Затем пациент сам будет оплачивать 50% от стоимости услуг. Либо мы постараемся перевести его на ОМС, и тогда большую часть помощи он будет получать бесплатно.

В развитых западных странах и США выживаемость пациентов после постановки онкологического диагноза составляет 15 лет, а в России всего 3–5 лет. Я хочу, чтобы наши пациенты после постановки диагноза тоже имели возможность жить не менее 15 лет. Сегодня это вполне возможно. Современные технологии и оборудование это позволяют, и мы рады, что можем оказывать услуги пациентам по самым высоким мировым стандартам с такими же высокими результатами. НОП [2030]

ВРАЧ, ИСЦЕЛИ СЕБЯ САМ!

Хронический стресс у работников онкологических учреждений

У 72% российских онкологов есть признаки эмоционального выгорания

Эта цифра не зависит от пола – и мужчины, и женщины «выгорают» практически одинаково, но может меняться с возрастом и опытом – после 65 лет у врачей наступает профессиональная адаптация. Такие результаты показало исследование специалистов Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) на виртуальном конгрессе ASCO-2020.

Исследование было подготовлено коллективом авторов. Среди них Суфия Зыевна Сафина, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии № 3 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (Казань), и Татьяна Юрьевна Семиглазова, д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Цель исследования – определить распространенность и степень выраженности эмоционального выгорания (ЭВ) как результата хронического стресса на рабочем месте у специалистов онкологических учреждений России.

Следует сказать, что к общим причинам развития синдрома ЭВ относятся:

- проблемы профессионального характера (карьерный рост) и условий труда (например, уровень зарплаты);
- дефицит времени, большое количество пациентов и, как следствие, большие перегрузки;
- отсутствие личной и профессиональной поддержки (например, со стороны руководства);
- работа в меняющихся условиях, столкновение с непредсказуемыми обстоятельствами (смена КСГ, пандемия и т.п.);
- отсутствие времени и средств на поддержание собственного здоровья;

Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА

Суфия Зыевна САФИНА

- тенденция последнего времени – угроза обращений родственников больных с юридическими претензиями, исками, жалобами.

К специфичным причинам можно отнести:

- отсутствие необходимого оборудования или препаратов для качественного и успешного выполнения работы;
- невозможность оказать эффективную помощь больному в связи с поздней стадией заболевания и более высокая летальность пациентов, чем в других областях медицины;
- длительное общение с негативно настроенными людьми, стремящимися решить свои психологические проблемы за счет общения с врачом (в России служба психологической помощи онкологическим больным и их родственникам находится в стадии внедрения, по этой причине врачу-онкологу помимо основных обязанностей приходится в своей работе выполнять не свойственные ему функции медицинского психолога и психотерапевта).

В исследовании участвовали 389 врачей-онкологов из различных регионов России. Для итогового статистического анализа отобрали 385 анкет. Средний возраст опрошенных составил 49,5 лет (от 26 до 73 лет). В опрошенной группе женщины – 61% (236 человек), мужчины – 39% (153).

Вот как распределился состав специалистов: 47,5% (n=183) – химиотерапевты, 28% (n=109) – хирурги, 8,5% (n=33) – радиотерапевты, 7% (n=26) – специалисты диагностического профиля, 3% (n=11) – администраторы, 14,5% (n=38) – смежные специальности (клинические психологи, биологи, патологоанатомы, гистологи, врачи паллиативной помощи, психотерапевты).

У 72% российских онкологов, участвовавших в исследовании, были отмечены признаки ЭВ. При этом опрос не показал принципиальных различий в развитии симптоматики ЭВ у онкологов-мужчин (69%) и онкологов-женщин (72%). При анализе индивидуальных показателей с учетом возраста и этапа становления специалиста в профессии менее всего оказались подвержены ЭВ люди старше 65 лет с большим опытом работы, что свидетельствует о профессиональной адаптации.

В качестве выводов и практической значимости исследования коллектив авторов указал такие:

- внедрение комплексных исследований в онкологии на постоянной основе позволит создать условия для своевременного выявления и профилактики синдрома ЭВ у врачей;
- результаты исследований влияния профессиональных факторов на формирование синдрома ЭВ должны быть использованы при принятии организационных решений по профилактике синдрома и законодательно закреплены в регламенте работы и отдыха онкологов;
- необходимо развитие психотерапевтической помощи с учетом специализации врачей и создание обучающих программ подготовки онкологов по профилактике ЭВ еще на этапе обучения в медицинских вузах.

Авторы исследования убеждены, что своевременное выявление ЭВ и внедрение механизма психологической защиты в процессе профессиональной адаптации скажутся не только на улучшении психического здоровья специалистов-онкологов, но и на повышении эффективности оказания медицинской помощи онкологическим больным.

ВРАЧ, ИСЦЕЛИ СЕБЯ САМ!

Часто онколог заменяет психотерапевта, не имея соответствующих навыков

Синдром эмоционального выгорания признан проблемой, требующей медицинского вмешательства, и внесен в Международную классификацию болезней. В МКБ-10 и МКБ-11 синдром классифицируется как переутомление.

Ален Рустэмович РОМАНОВ,
психотерапевт, практикующий психолог

> Для диагностики состояния существуют тесты по системе Маслач (быстрый и короткий) и по системе Бойко (длинный)

К сожалению, сегодня не ведется мировой статистики по синдрому эмоционального выгорания, но разные страны тем не менее проводят подобные исследования. Согласно тестированию врачей, выполненному по методу Бойко, более половины врачей в России подвержены синдрому ЭВ, у 10% медиков синдром находится в стадии формирования и лишь у 20% врачей нет признаков эмоционального выгорания. Такие же показатели наблюдаются и в исследованиях, проводимых в развитых странах с высоким уровнем медицинской помощи и оснащения врачей.

Онкологу помимо основных обязанностей приходится при общении с больным и его родственниками выполнять не свойственные ему функции медицинского психолога и врача-психотерапевта, не имея при этом ни соответствующих навыков, ни нужного образования. В результате онколог принимает на себя значительные психоэмоциональные нагрузки, которые зачастую приводят к быстрому истощению его психических ресурсов, что проявляется в виде синдрома ЭВ.

Термин «эмоциональное выгорание» появился относительно недавно – в 1974 г., и ввел его в научный оборот американский психиатр Герберт Фрейденбергер для описания феномена деморализации, разочарования и крайней усталости у работников психиатрических учреждений, употребив при этом словосочетание «психическое выгорание». В настоящее время синдром эмоционального выгорания признан проблемой, требующей медицинского вмешательства, и внесен в Международную классификацию болезней. Как в МКБ-10, так и в МКБ-11 синдром классифицируется как переутомление.

Согласно определению, синдром эмоционального выгорания состоит из трех основных моментов:

1) истощение физическое, психическое или интеллектуальное;
2) редукция профессионализма – нарушение продуктивности и эффективности в работе;
3) деперсонализация – отстранение от клиентов, пациентов, учеников, близких. Состояние может сопровождаться склонностью к употреблению алкоголя или других психоактивных веществ с целью получить временное облегчение, что имеет тенденцию к развитию зависимости и почвы для суицидального поведения. Синдром ЭВ обычно расценивается как стресс-реакция в ответ на тяжелые производственные и эмоциональные требования, ему сопутствует пренебрежение семейной жизнью или отдыхом.

Что делать при ЭВ? Первым шагом является **диагностика состояния.** Для этого существуют тесты по системе Маслач (более быстрый и короткий) и по системе Бойко (более длинный и развернутый). Существует несколько моделей, по которым выявляют эмоциональное выгорание. У разных авторов можно увидеть подразделение на разные стадии ЭВ.

Важный этап – это **признание самого факта истощения и выгорания.** Ни в коем случае нельзя закрывать на проблему глаза ни самим медицинским работникам, ни главврачам и другим руководителям, в чьем подчинении врачи находятся. Также на особом счету стоит обратная связь от коллег, близких и родных людей. Человек должен прислушаться к жене, мужу, детям, друзьям. Как только осознание, признание и обратная связь получены, врач должен принять **решение измениться**. Причем оно должно быть окончательным. И подтверждением решения будут результаты в рабочей деятельности.

На втором этапе необходимо **выявить факторы риска развития синдрома эмоционального выгорания**. Так, все выявленные факторы риска делят на:

- внешние физические – к ним относятся операционная напряженность (в отличие от эмоциональной напряженности операционная напрямую связана лишь с утомлением, вызванным выполнением конкретных и повторяющихся операций), нарушение суточных и околосуточных ритмов, повышенные рабочие нагрузки;
- внешние психические – ситуации переживания отрицательных эмоций, дефицит положительных эмоций, профессиональная эмоциональная эмпатия;
- внутренние психические – низкий уровень эмоционального интеллекта, неумение применить механизмы психологической защиты;

Опросник профессионального выгорания Маслач

Можно пройти тест онлайн: https://psytests.org/psystate/maslach.html, а можно сделать это прямо здесь.
Вам предлагается 22 утверждения о чувствах и переживаниях, связанных с работой. Пожалуйста, прочитайте внимательно каждое утверждение и решите, чувствуете ли вы себя таким образом на вашей работе. Если у вас никогда не было такого чувства, в листе для ответов отметьте позицию 0 – «никогда». Если у вас было такое чувство, укажите, как часто вы его ощущали (позиция 6 – «ежедневно»). Для этого зачеркните или обведите кружком балл, соответствующий частоте переживаний того или иного чувства.

		Степень оценки
1	Я чувствую себя эмоционально опустошенным(ой). Без ярких эмоций и чувств	0 1 2 3 4 5 6
2	К концу рабочего дня я чувствую себя как выжатый лимон	0 1 2 3 4 5 6
3	По утрам в рабочие дни у меня плохое настроение, я считаю дни и часы до выходных	0 1 2 3 4 5 6
4	Я хорошо понимаю, что чувствуют мои пациенты, и использую это для более успешного лечения	0 1 2 3 4 5 6
5	Я общаюсь с моими пациентами (больными) только формально, без лишних эмоций и стремлюсь свести время общения с ними к минимуму	0 1 2 3 4 5 6
6	Я чувствую себя энергичным(ой) и эмоционально воодушевленным(ой)	0 1 2 3 4 5 6
7	Я умею находить правильное решение в трудных ситуациях с больными и с коллегами	0 1 2 3 4 5 6
8	Я чувствую неудовлетворенность и потерю интереса к моей работе	0 1 2 3 4 5 6
9	Я могу позитивно влиять на самочувствие и настроение пациентов	0 1 2 3 4 5 6
10	В последнее время я предпочитаю быть более отстраненным(ой) и бесчувственным(ой) по отношению к тем, с кем мне приходится работать	0 1 2 3 4 5 6
11	Как правило, окружающие меня люди слишком много требуют от меня. Они скорее утомляют, чем радуют меня	0 1 2 3 4 5 6
12	Я работаю с удовольствием, и у меня много планов на будущее, связанных с моим профессиональным развитием. Я верю в их осуществление	0 1 2 3 4 5 6
13	Я испытываю все больше жизненных разочарований	0 1 2 3 4 5 6
14	Я чувствую равнодушие и потерю интереса ко многому, что радовало меня прежде	0 1 2 3 4 5 6
15	Я с безразличием реагирую на «трудных» (конфликтных) пациентов	0 1 2 3 4 5 6
16	Мне хочется уединиться и отдохнуть от всего и всех	0 1 2 3 4 5 6
17	Я легко могу создать атмосферу доброжелательности и оптимизма в отношениях с коллегами и в отношениях с пациентами	0 1 2 3 4 5 6
18	Я легко общаюсь с больными и их родственниками независимо от их социального статуса и характера	0 1 2 3 4 5 6
19	Я многое успеваю сделать за день	0 1 2 3 4 5 6
20	Я чувствую себя на пределе возможностей	0 1 2 3 4 5 6
21	Я многого смогу достичь в своей жизни	0 1 2 3 4 5 6
22	Я проявляю к другим людям больше внимания и заботы, чем получаю от них в ответ признательности и благодарности	0 1 2 3 4 5 6

Уровни показателей выгорания

Субшкала	Группы	Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень	Очень высокий уровень
Шкальные оценки		1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
Эмоциональное истощение	мужчины	5–15	16–24	25–34	Больше 34
	женщины	6–16	17–25	26–34	Больше 34
Деперсонализация	мужчины	2–4	5–12	13–15	Больше 15
	женщины	1–4	5–10	11–13	Больше 14
Редукция персональных достижений (навыков)	мужчины	36–48	35–28	27–23	22 и меньше
	женщины	37–48	36–28	27–22	21 и меньше

Ключ для обработки результата

Субшкала	Номер утверждения	Максимальная сумма баллов
Эмоциональное истощение	1, 2, 3, 6*, 8, 13, 14, 16, 20	54
Деперсонализация	5, 10, 11, 15, 22	30
Редукция профессионализма	4, 7, 9, 12, 17, 18, 19, 21	48

* Пункт 6 считается обратно, т.е. 6 – это 0, 5 – это 1 и т.д.

Опросник профессионального выгорания Маслач

Эмоциональное истощение проявляется в переживаниях сниженного эмоционального тонуса, повышенной психической истощаемости и аффективной лабильности, утрате интереса и позитивных чувств к окружающим, ощущении «пресыщенности» работой, неудовлетворенностью жизнью в целом.

Деперсонализация проявляется в эмоциональном отстранении и безразличии, формальном выполнении профессиональных обязанностей без личностной включенности и сопереживания, а в отдельных случаях – в негативизме и циничном отношении. На поведенческом уровне деперсонализация проявляется в высокомерном поведении, использовании профессионального сленга, неуместного юмора и ярлыков.

Редукция персональных достижений отражает степень удовлетворения медицинского работника собой как личностью и как профессионалом. Неудовлетворительное значение этого показателя отражает тенденцию к негативной оценке своей компетентности и продуктивности и, как следствие, снижение профессиональной мотивации, нарастание негативизма в отношении служебных обязанностей, стремление к снятию с себя ответственности, избегание работы сначала психологической, а затем и физической.

> Врачи, у которых синдром ЭВ отсутствовал, обладали навыками распределения своих сил и к концу рабочего дня были готовы переключиться на другую деятельность, оставались заряжены энергией и бодры

- интеллектуальные нагрузки сопровождаются повышенными требованиями к объему оперативной и долговременной памяти, вниманию, выносливости, длительному сохранению работоспособности;
- высокие требования, которые общество предъявляет к личности врача: в течение всего профессионального стажа ему необходимо работать в контакте с больными людьми, сохраняя необходимый уровень профессионализма и сострадания.

Есть и другие факторы, влияющие на врача, такие как влияние напряженного ритма работы на личную жизнь, неадекватные методы управления и контроля в клинике, где он трудится, постоянные реорганизации в здравоохранении, недостаточная возможность изменить существующие условия работы, социальная незащищенность профессии при высокой степени риска. Понимая все факторы риска, необходимо выбирать индивидуальные методы коррекции, которые будут учитывать все особенности личности и ее окружения. Одним из важных факторов профилактики синдрома эмоционального выгорания является изменение условий труда: начиная от оптимизации времени, затрачиваемого на каждого пациента, и заканчивая организацией эргономичного рабочего места. Если врач пренебрегает этими факторами, то формирует предпосылки для развития не только синдрома эмоционального выгорания, но и более тяжелых патологий.

Врач должен ощущать ценность себя как специалиста в своих глазах, как важного работника здравоохранения в глазах общества и как примера для пациентов. На становление онколога уходит немало ресурсов – как времени, так и денег. Если врач является специалистом высокого класса, то в рамках системы здравоохранения не так-то просто заменить его другим коллегой. И чем лучше врач, тем более сложные случаи ему отдаются на лечение и курацию. Такая практика, естественно, увеличивает и без того немалую нагрузку на специалиста.

Для борьбы с синдромом эмоционального выгорания важно не только избегать утомления, а выстроить работу таким образом, чтобы восполнение ресурсов было последовательным и постоянным. Вот **небольшая часть навыков**, которые могут помочь в борьбе с синдромом эмоционального выгорания.

- ✓ Умение разделять работу и дом, ставить точки в мыслительной деятельности позволяет сохранить интеллектуальный ресурс и избежать напряжения после завершения рабочего дня.
- ✓ Четкое планирование рабочего графика позволяет сохранить физический ресурс и растянуть силы до конца дня.
- ✓ Умение работать с провокациями позволяет сохранить психический ресурс, защититься от обид, раздражения и агрессии.

> Навыкам самогипноза, управления эмоциями и мыслительной деятельностью онколог может научиться самостоятельно, но лучше обратиться за помощью к психологу или психотерапевту

- ✓ Разумная организация рабочего пространства помогает структурироваться и защититься от беспорядка как в кабинете, так и в голове.
- ✓ Навыки коммуникации позволяют контролировать ход беседы и не дают эмоциям выплеснуться через край.

Всем этим навыкам (и самогипнозу, и управлению эмоциями, и управлению мыслительной деятельностью) онколог может научиться самостоятельно, но лучше обратиться за помощью к специалисту – психологу или психотерапевту. Следует помнить: приобретение навыков как обучение иностранному языку, нельзя овладеть ими в один момент.

Ну и наконец, нужно помнить о социальном взаимодействии. Важен тесный контакт врачей между собой, их взаимоподдержка, объединение медиков разных специальностей для выяснения причины заболевания и помощи пациенту, свободное делегирование полномочий врачам других специальностей, повышение квалификации не только в рамках собственной профессии.

Врачу желательно поддерживать хорошую физическую форму, тепло и эмоционально общаться с друзьями и близкими, наслаждаться жизнью. НОП [2030]

ЛЕНВИМА®
(ленватиниб) капсулы

БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ[1-4]

ЛЕНВИМА®
(ленватиниб) капсулы

- Распространенный почечно-клеточный рак: в комбинации с эверолимусом после одной линии анти-VEGF-терапии[5]
- Прогрессирующий местно-распространенный или метастатический радиойодрефрактерный рак щитовидной железы[5]
- Прогрессирующий или неоперабельный гепатоцеллюлярный рак без предшествующей системной терапии[5]
- Распространенный рак эндометрия: в комбинации с пембролизумабом при отсутствии MSI-H или нарушении системы репарации ДНК, после системной терапии при отсутствии показаний к хирургическому лечению или лучевой терапии[5]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)

Показания: для терапии пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (папиллярным, фолликулярным, из клеток Гюртле) раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом; для монотерапии взрослых пациентов с прогрессирующим или неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, ранее не получавших системной терапии; в комбинации с эверолимусом для терапии взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; в комбинации с пембролизумабом для терапии пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показанохирургическое лечение или лучевая терапия. **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; почечная недостаточность / гастроинтестинальной токсичностью; сердечной дисфункцией; синдромом обратимой задней энцефалопатии /синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии; с печеночной недостаточностью; с риском тромбоэмболии артерий; с риском кровотечений; тромбоцитопенией, возможностью образовании фистул и гастроинтестинальной перфорации; возможностью удлинения интервала QT; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; с застойной сердечной недостаточностью; брадиаритмией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходим мониторинг ЭКГ); при гипотиреозе; нарушении подавления уровня ТТГ в крови, дисфункции щитовидной железы; в случае хирургических вмешательств, в случае планируемых инвазивных стоматологических процедур, ухудшении заживления ран; старше 75 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, 1 раз в сутки, не зависимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза препарата ЛЕНВИМА составляет: дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) - 24 мг (две капсулы 10 мг и одна капсула 4 мг); гепатоцеллюлярный рак - 8 мг (две капсулы 4 мг) для пациентов с массой тела <60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) для пациентов с массой тела ≥60 кг; распространенный почечно-клеточный рак (ПКР) - 18 мг (одна капсула 10 мг и две капсулы 4 мг) в комбинации с 5 мг эверолимуса один раз в сутки; рак эндометрия (РЭ) - составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг пембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Суточная доза может быть пересмотрена в соответствии с планом управления доза/токсичность. 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, повышение уровня ТТГ в крови, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия, кровотечения, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, дисфония, диарея, боль в животе, рвота, тошнота, воспаление полости рта, 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 активности ГГТ, ЩФ, ТТГ, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, 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, расслоение аорты, транзиторная ишемическая атака, панкреатит, пневмоторакс, остеонекроз челюсти, нефротический синдром, нарушение заживления ран, повреждение клеток печени/гепатит.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Ленвима® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 02.11.2020.)

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.

MSI-H = высокая микросателлитная нестабильность, VEGF = фактор роста эндотелия сосудов

Литература

1. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482. **2.** Glen H. Future Oncol. 2016 Oct;12(19):2195-204. doi: 10.2217/fon-2016-0215. **3.** Kudo M et al. Lancet 2018;391:1163-1173. **4.** Makker V et al. J Clin Oncol. 2020. [published online ahead of print] doi: 10.1200/JCO.19.02627.**5.** Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®: РУ ЛП 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 02.11.2020

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

RU-LENA-20-00306, декабрь 2020

реклама

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Современный взгляд на проблему кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ): от клинических исследований к реальной практике

В рамках XV Международного конгресса Российского общества онкоурологов состоялся сателлитный симпозиум компании «Байер» «Современный взгляд на проблему КРРПЖ: от клинических исследований к реальной практике». В симпозиуме участвовали ведущие российские онкоурологи. Эксперты обсудили результаты исследований новых препаратов для лечения КРРПЖ и индивидуализацию плана лечения заболевания.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ): выбор метода лечения во второй линии терапии с точки зрения эффективности и безопасности

Всеволод Борисович МАТВЕЕВ,
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов (Москва)

В начале доклада В.Б. Матвеев отметил, что при распространенных стадиях РПЖ основная проблема для пациентов – болевой синдром, возникающий при метастазировании в кости. Висцеральные метастазы встречаются реже, чаще всего в легких и печени. В 90% случаев метастазами поражаются кости: либо только они, либо в сочетании с метастазами в лимфоузлы и висцеральные органы.

Костные метастазы не только резко ухудшают качество жизни пациентов, но и снижают общую

выживаемость (ОВ). Среди пациентов с костными метастазами только 3% доживают до пятилетнего наблюдения.

Для лечения мКРРПЖ у врачей имеются различные опции: андрогены нового поколения, цитотоксическая химиотерапия (ХТ) – доцетаксел и кабазитаксел. И уже несколько лет в клинической практике для лечения пациентов с КРРПЖ и метастазами в кости применяется радиофармпрепарат радий-223, который представляет собой альфа-эмиттер. По своей структуре радий-223 близок к кальцию, поэтому активно накапливается в костной ткани и включается в структуру поврежденной метастазами костной ткани.

Радий-223 – источник альфа-частиц высокой энергии, характеризующихся коротким излучением, поэтому препарат таргетно воздействует на клетки метастазов с минимальным воздействием на костный мозг. Это отличает препарат от бета-эмиттеров, влияющих на состояние костного мозга. Как правило, после применения бета-эмиттеров проведение цитотоксической ХТ уже невозможно. Одно из преимуществ радия-223 заключается в возникновении летальных невосстанавливаемых двухцепочечных разрывов ДНК в пораженных опухолевых клетках.

Докладчик отметил, что бета-частицы, помимо большей токсичности, вызывают одноцепочечные разрывы ДНК, которые не являются летальными. Возможно, поэтому бета-эмиттеры не улучшают показатели выживаемости. Альфа-частицы, напротив, вызывают необратимые изменения в опухолевой клетке.

Зарегистрировать радий-223 для лечения КРРПЖ с метастазами в кости позволило исследование III фазы ALSYMPCA. В нем участвовали пациенты с костными метастазами, но без висцеральных метастазов. Больные получали радий-223 в дозировке 50 кБк/кг один раз в четыре недели, было запланировано максимально шесть введений. Эта группа больных сравнивалась с пациентами, которые получали плацебо. Первичная цель – оценка ОВ, вторичные точки – время до повышения щелочной фосфатазы (ЩФ), ответ ЩФ, время до первого костного осложнения, время до нормализации ЩФ, время до повышения ПСА, безопасность и качество жизни. Допускалось включение пациентов, которые получали ХТ доцетакселом, а также пациентов со статусом ECOG больше 2. По градации болевого синдрома включались как пациенты с болью легкой степени тяжести, так и с болью тяжелой степени, которая требует приема неопиоидных или сильных опиоидных анальгетиков. По распространенности заболевания пациенты стратифицированы на больных с менее чем шестью метастазами, имеющих от шести до 20 и более 20 метастазов, а также на больных с тотальным поражением скелета (superscan). Разрешалось проведение лучевой терапии в течение последних 12 месяцев наблюдения.

Профессор Матвеев подчеркнул, что радий-223 – первый и пока единственный радиофармпрепарат, не просто оказывающий паллиативный эффект, уменьшая болевой синдром, но и увеличивающий ОВ пациентов. Исследование показало снижение риска смерти при РПЖ на 30% по сравнению с пациентами, которые не получали радий-223. Поданализ подгрупп пациентов показал, что практически во всех группах пациенты получали выгоду от лечения радием-223. У больных с маленьким числом метастазов эта польза выражена меньше, чем у пациентов с большим числом. У больных, ранее получавших доцетаксел, также было показано преимущество показателя ОВ в группе радия-223. Таким образом, предшествующее применение доцетаксела не влияло на эффективность радия-223.

Преимущество ОВ было особенно выражено у пациентов, получивших пять и более инъекций радия-223. Медиана ОВ составила 17,9 месяца, а у пациентов, которые получили менее пяти введений, медиана выживаемости существенно ниже – только 6,2 месяца.

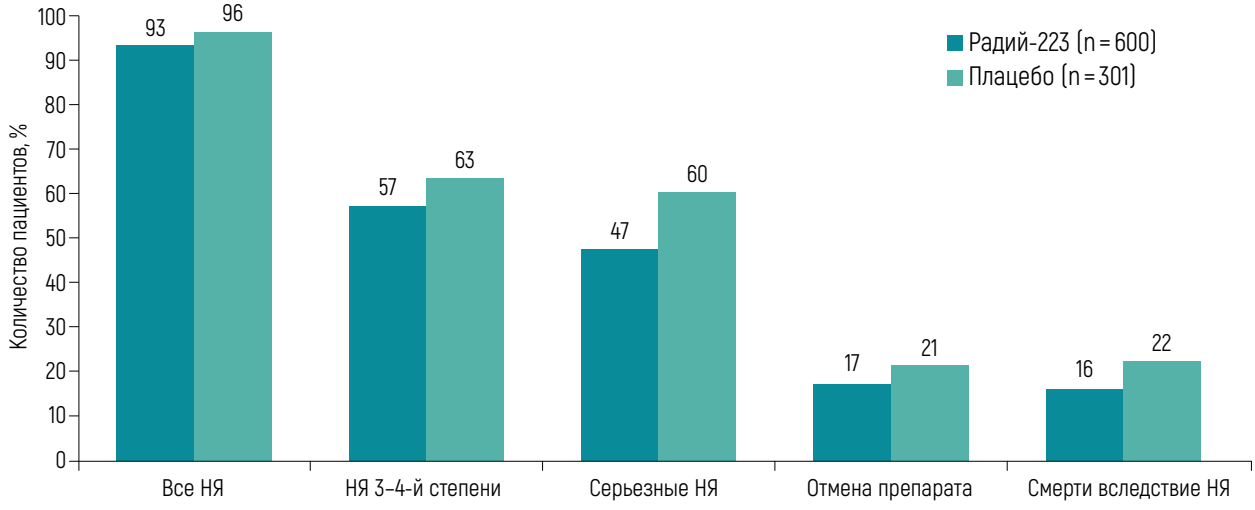
Снижение ЩФ к 12-й неделе терапии – предиктор эффективности лечения и увеличения ОВ. У тех, у кого отмечалось снижение ЩФ к 12-й неделе, выживаемость выше – медиана составила 17,8 месяца по сравнению с 10,4 месяца у пациентов без снижения ЩФ.

В исследовании ALSYMPCA отмечено увеличение времени до первого костного осложнения: у пациентов, получавших радий, на шесть месяцев увеличивается время до появления первого костного осложнения, которое было определено необходимостью применения лучевой терапии либо хирургической операции. Радий-223 увеличил время до первого костного осложнения во всех группах пациентов: у тех, кто получал доцетаксел, у тех, кто не получал его, и вне зависимости от параллельного применения остеомодифицирующих агентов, которое было разрешено продолжать, если пациент получал их до включения в протокол.

Применение препарата радий-223 также показало увеличение времени до повышения уровня ЩФ: медиана в два раза выше у пациентов, получавших радий, – 7,4 против 3,8 месяца в группе плацебо. Время до начала биохимической прогрессии также было достоверно выше в группе больных, получавших радий-223.

Таким образом, по вторичным конечным точкам исследования ALSYMPCA отмечено достоверное преимущество в группе пациентов, получавших радий-223. При этом число осложнений в этой группе пациентов было идентично нежелательным явлениям (НЯ), которые наблюдались у пациентов, получавших плацебо, – разница небольшая. Отмена препарата потребовалась у 17% больных в группе радия и у 21% больных в группе плацебо, следовательно, токсичность не является причиной отмены препарата.

Выступающий отметил, что радий-223 незначительно увеличивает гастроинтестинальные осложнения,



ALSYMPCA: радий-223 не повышает частоту осложнений

что также является очень хорошим результатом: в сравнении с плацебо нет практически никакого различия. Гематологическая токсичность радия-223 тоже оказалась низкой: по анемии никакого различия, а по тромбоцитопении и нейтропении наблюдалось небольшое увеличение осложнений при применении радия, но процент низкий – 5% нейтропении и 12% тромбоцитопении.

Среднее изменение баллов по результатам заполнения опросников FACT-P от базового уровня до 16-й недели терапии в группе пациентов, которые получали радий-223, составило -2,7, а в группе плацебо -6,8. Таким образом, радий-223 оказывает положительное влияние на показатель качества жизни.

23% пациентов в группе радия и 21% в группе плацебо получили ХТ уже после завершения исследования ALSYMPCA. Это говорит о том, что проведение терапии радием-223 не отрезает пути для проведения цитотоксической ХТ, состояние костного мозга после терапии радем-223 у больных было вполне хорошим. Гематологические показатели при проведении ХТ в отношении лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина показали несущественное отличие между группами пациентов, получавших ранее радий-223 и плацебо.

Таким образом, у пациентов с КРРПЖ с метастазами в кости в первой линии терапии и после доцетаксела радий-223 показал достоверное преимущество ОВ в 3,6 месяца, увеличение времени до первого костного осложнения на 5,8 месяца, увеличение времени до ПСА-прогрессирования на 0,2 месяца, увеличение времени до повышения ЩФ как предиктора выживаемости и прогрессирования на 3,6 месяца. Препарат хорошо переносится больными и улучшает качество их жизни. По шкале клинических преимуществ ESMO, оценивающей методы лечения на основе ОВ, безопасности и качества жизни, среди препаратов для лечения КРРПЖ радий-223 – единственный препарат, который получил наивысшую оценку 5 баллов.

Профессор Матвеев заявил, что в эпоху пандемии COVID-19 важно прибегать к методам лечения, избегающим токсичности. При лечении КРРПЖ применение радия-223 не вызывает осложнений в отличие от цитотоксической ХТ и потому предпочтительно.

Но возникает вопрос: когда проводить лечение радием-223 – во второй или в третьей линии терапии, уже после двух линий терапии КРРПЖ? Вопрос непростой, потому что опций лечения много. В.Б. Матвеев обратил внимание на то, что ограничение к проведению терапии радием-223 – появление висцеральных метастазов. Они развиваются по мере прогрессирования заболевания, причем значительно позже, чем костные. Но терапевтическое окно для назначения радия-223 небольшое. И если ждать слишком долго, то у пациента появляются висцеральные метастазы, и в этом случае больной лишается дополнительной опции лечения. В.Б. Матвеев считает, что раннее назначение радия-223 – во второй линии терапии – вполне оправданно.

Подводя итог докладу, специалист напомнил, что диссеминированный рак простаты составляет 20% от всех впервые выявленных случаев. Практически все пациенты с костными метастазами страдают от болевого синдрома, и рано или поздно все пациенты переходят в стадию кастрационной рефрактерности. В.Б. Матвеев заявил, что радий-223 – единственный безопасный радиофармпрепарат для пациентов с мКРРПЖ, который позволяет добиться максимального выигрыша ОВ у больных с шестью и более костными метастазами без висцеральных. Радий-223 следует назначать скорее раньше, чем позже. Для достижения максимального выигрыша от назначения радия-223 необходимо проведение пяти и более циклов терапии, что возможно при использовании препарата скорее во второй, чем в третьей линии, когда состояние больных значительно хуже. Терапия радием не ухудшает переносимость ХТ в дальнейшем.

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: настоящее и будущее радиофармтерапии. Результаты исследований в реальной клинической практике

Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов (Москва)

Профессор Б.Я. Алексеев рассказал о нескольких крупных исследованиях в реальной клинической практике. Один из этих протоколов iEAP – это 696 больных, получавших в реальной клинической практике препарат Ксофиго® (радий-223) в стандартном режиме. Отличие группы больных в этом наблюдательном исследовании от исследования ALSYMPCA в том, что в нее включались пациенты с бессимптомным течением КРРПЖ (20%). Больные могли получать до радия не только доцетаксел, но и препараты с антиандрогенной активностью – абиратерон и энзалутамид (когда было включение больных в исследование ALSYMPCA, эти препараты еще не использовались в рутинной практике). Также были пациенты, которые одновременно с участием в исследовании могли принимать абиратерон (40%), энзалутамид (8%) и деносумаб.

Профессор сообщил, что в реальной клинической практике медиана ОВ даже несколько выше по сравнению с исследованием ALSYMPCA (16 и 14,9 месяца). Медиана времени до роста ЩФ составила восемь месяцев, при том что этот маркер лучше, чем ПСА, отражает эффективность радионуклидной терапии радием-223. У 47% больных, то есть почти у половины, уровень ЩФ через три месяца лечения снижался более чем на 30%, а у 24%, то есть у каждого четвертого пациента, более чем на 50%.

Специалист отметил, что наибольшую выгоду от радионуклидной терапии радием-223 получили больные с хорошим функциональным статусом: чем лучше статус, тем выше эффективность лечения и тем дольше выживаемость. Больные с отсутствием болевого синдрома показали аналогичные результаты.

Наблюдательное исследование iEAP показало, что большее число инъекций препарата (пять или шесть) ведет к значительному увеличению продолжительности жизни больных по сравнению с теми пациентами, которые получили от одного до четырех введений препарата.

Говоря о токсичности лечения, профессор сообщил, что больше всего проблем доставляет тромбоцитопения. Исследование iEAP показало, что при использовании радия-223 тромбоцитопения любой степени тяжести наблюдалась менее чем у 10% пациентов, при этом тромбоцитопения 3-й степени – у 2%, 4-й степени – у 1% больных (у 7 пациентов). Анемия 3-й степени наблюдалась у 12% пациентов, 4-й степени – 0. Нейтропения 3-й степени – у 2%, 4-й степени – менее чем у 1%. Другие НЯ 3-й степени встречались очень редко, что еще раз подтвердило хорошую переносимость радия-223 в реальной клинической практике.

Таким образом, этот протокол подтвердил результаты регистрационного исследования по эффективности и безопасности радия-223 и продемонстрировал, что наилучшие результаты можно получить у больных со слабовыраженным болевым синдромом или отсутствием такового и с хорошим соматическим статусом. И чем больше введений радия-223 получает пациент, тем лучше результаты терапии.

Профессор Б.Я. Алексеев рассказал также о REASSURE – международном обсервационном исследовании применения радия-223 у больных мКРРПЖ. В нем основными конечными точками были не только супрессия костного мозга и профиль безопасности при кратковременном и длительном применении радия-223, но и частота выявления вторичного онкологического процесса. Последняя – особенно интересная конечная точка, потому что системная радионуклидная терапия теоретически может способствовать развитию вторичных опухолей других локализаций.

По безопасности применения радия НЯ оценены у 1465 больных. При этом меньше чем у половины (48%) больных наблюдались любые НЯ, но 3-я степень выявлена только у 11% пациентов, а побочные эффекты, которые привели к отмене лечения радием-223, зарегистрированы лишь у 6% пациентов. Из всех НЯ выявлены только диарея (11%), тошнота (9%) и анемия (8%) – ни нейтропении, ни тромбоцитопении в лидирующих позициях не было. То есть это действительно первый препарат, обладающий такой низкой гематологической токсичностью.

В этом протоколе больные до начала терапии радием получали абиратерон (45%), доцетаксел (38%), энзалутамид (35%), даже кабазитаксел (9%), то есть две линии ХТ. Сопутствующую терапию больные могли получать не только до применения радия, но и в комбинации с радием: 17% – энзалутамид, 15% – абиратерон и остеомодифицирующие агенты – бисфосфонаты и деносумаб. После терапии радием 14% больных получили доцетаксел, 11% – энзалутамид, 8% – абиратерон, 8% – кабазитаксел. Результаты показали, что радий абсолютно не исключает возможности для последующей

цитотоксической ХТ и после применения радия можно спокойно провести даже две линии ХТ.

Медиана ОВ в этом наблюдательном исследовании составила 15,5 месяца, то есть была не хуже, а даже несколько выше, чем в исследовании ALSYMPCA. И только у 14 больных (1%) выявлены вторичные опухолевые очаги, при этом 71% (10 из 14) ранее получали дистанционную лучевую терапию, поэтому возможная причина развития этих опухолей – не радионуклидная терапия.

Профессор заявил, что по результатам исследования можно сделать вывод: лечение радием-223 не приводит к риску развития вторичного онкологического процесса, и в реальной клинической практике супрессии спинного мозга и переломы наблюдаются очень редко. Даже несмотря на то что до начала радионуклидной терапии и вместе с радием пациенты могли получать другие варианты лечения, частота НЯ и токсичности не увеличивается.

Еще одно исследование – анализ базы данных FLATIRON. Протокол включил 625 пациентов, которые получали радий-223 с 2013 по 2017 г. Помимо выживаемости оценивали прежде всего частоту симптоматических скелетных событий: патологических переломов, компрессии спинного мозга, необходимость проведения лучевой терапии на область костных метастазов или хирургических вмешательств по поводу костных метастазов. Пациенты также получали гормональные препараты абиратерон и энзалутамид до, после или даже одновременно с радием.

Исследования показали, что при последовательном назначении энзалутамида частота скелетных осложнений увеличивается. Это скорее всего говорит о том, что при одновременном назначении абиратерона и радия именно абиратерон способствует увеличению частоты скелетных осложнений. У пациентов, которые получали сопутствующие остеомодифицирующие препараты, частота возникновения патологических переломов меньше. ОВ в исследовании еще выше – до 30 месяцев и даже больше, поскольку лечение было и комбинированное, и последовательное.

По данным регистра FLATIRON показано, что применение радия-223 возможно и последовательно с антиандрогенными препаратами, и даже в комбинации. И хотя подобная схема на сегодняшний день не рекомендована, частота осложнений при последовательном или даже одномоментном применении радия-223 с абиратероном и энзалутамидом не увеличивается, а применение костно-модифицирующих агентов деносумаба или бисфосфонатов снижает частоту патологических переломов и других осложнений, связанных с метастатическим поражением скелета.

Подводя итог, профессор Алексеев заявил, что четыре крупных исследования, в которых наблюдались пациенты с различными вариантами лечения до и после радиотерапии, а также одновременно с радием-223, показали, что выживаемость больных оказалась не только не хуже, а даже лучше, чем в исследовании III фазы, что подтверждает клиническую эффективность и безопасность препарата Ксофиго® в реальной клинической практике.

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ): современные медикаментозные методы лечения и результаты исследования ARAMIS*

Мария Игоревна ВОЛКОВА,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник урологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

В докладе М.И. Волковой были освещены современные подходы к лечению нмКРРПЖ и представлены результаты исследования ARAMIS. М.И. Волкова отметила, что пациенты с нмКРРПЖ – особая популяция больных, количество которых возрастает в клинической практике. Это связано с повышением активности радиологов и хирургов в лечении неметастатического гормоночувствительного РПЖ у больных высокого риска прогрессирования, с высоким уровнем ПСА и местнораспространенными опухолями. Закономерно растет частота местных рецидивов. Такие пациенты начинают получать андрогендепривационную терапию, в результате чего заболевание переходит в кастрационно-резистентную фазу. В настоящее время существует небольшая субпопуляция пациентов, которые не получают радикального лечения по поводу первичного нмРПЖ – им сразу назначается кастрационная терапия, и заболевание постепенно переходит в нмКРРПЖ. Неметастатический КРРПЖ может быть диагностирован у пациента с кастрационным уровнем тестостерона, биохимическим прогрессированием по определению PCWG или AUA и отсутствием метастазов при сцинтиграфии костей и компьютерной томографии (КТ). Больные нмКРРПЖ – неоднородная группа пациентов. Есть популяция, требующая ранней интенсификации те-

*Информация содержит данные о не зарегистрированном в РФ препарате.

рапии. Это пациенты, у которых время удвоения ПСА 10 месяцев и менее, риск появления метастазов и смерти от прогрессирования РПЖ возрастает более чем в три раза. (М.И. Волкова напомнила, что время удвоения ПСА не рассчитывается путем деления на два – это логарифмическая функция и выводится по специальной формуле или с использованием калькулятора.)

Ранняя интенсификация терапии нмКРРПЖ изучалась в трех крупных рандомизированных исследованиях: SPARTAN, PROSPER и ARAMIS. Каждое включило более 1000 пациентов с неметастатической формой КРРПЖ и временем удвоения ПСА 10 месяцев и менее. Исследования имели одинаковую первичную цель – выживаемость без метастазов. Дизайн исследований также сходен: больных рандомизировали на кастрацию в сочетании с антиандрогенами второго поколения – апалутамидом, энзалутамидом или даролутамидом**, а в группе контроля использовалась кастрация в сочетании с плацебо.

Все три исследования достигли первичной конечной точки. Таким образом, все три препарата относятся к одной фармакологической группе. Но одинаковы ли они? Могут ли специалисты в разных клинических ситуациях сделать индивидуальный выбор в пользу того или иного антиандрогена второго поколения? М.И. Волкова сообщила, что структура препаратов различается: у энзалутамида и апалутамида ригидное ядро, в то время как ядро даролутамида отличается более высокой полярностью и гибкой структурой, которая мешает его молекуле проникать через биологические мембраны.

В доклинических моделях даролутамид блокировал рост клеток РПЖ за счет связывания с андрогенными рецепторами и ингибирования ядерной транслокации андрогенных рецепторов так же, как энзалутамид и апалутамид. При этом даролутамид блокирует андрогенные рецепторы дикого типа и мутантные андрогенные рецепторы, в том числе при мутациях, ассоциированных с резистентностью к энзалутамиду и апалутамиду. Кроме того, даролутамид показал гораздо более высокую связывающую способность, чем другие антагонисты андрогенных рецепторов. Трансактивация андрогенных рецепторов также менее частая при использовании даролутамида в сравнении с энзалутамидом и апалутамидом.

Еще одно отличие даролутамида от других антиандрогенов второго поколения – низкая проникающая способность для гематоэнцефалического барьера. Исследования показали, что соотношение концентрации даролутамида в головном мозге и крови намного меньше, чем у апалутамида и энзалутамида.

М.И. Волкова отметила, что проведен метаанализ, цель которого выявление различий в максимальной эффективности андрогенной блокады с антиандрогенами второго поколения (даролутамидом, энзалутамидом и апалутамидом) при нмКРРПЖ. Метаанализ исследований ARAMIS, PROSPER и SPARTAN показал, что назначение антиандрогенов второго поколения по данному показанию достоверно снижает риск метастазирования и смерти по сравнению с плацебо, однако значимых различий в эффективности препаратов внутри группы нет. В ОВ также не зарегистрировано существенных различий.

Частота НЯ на фоне максимальной андрогенной блокады с антиандрогенами второго поколения при нмКРРПЖ во всех трех исследованиях значимо выше в группе исследования, чем в группе контроля, потому что использовались комбинации препаратов. При этом достоверных различий в частоте НЯ всех степеней тяжести при использовании разных антиандрогенов второго поколения не зарегистрировано. Во всех трех исследованиях частота НЯ 3–4-й степени тяжести также достоверно выше в группе исследования (в группе максимальной андрогенной блокады с включением даролутамида, апалутамида и энзалутамида) по сравнению с группой контроля. Но при сравнительном анализе частоты НЯ 3–4-й степени тяжести, ассоциированных с максимальной андрогенной блокадой с включением антиандрогенов второго поколения, разницы результатов в зависимости от использованного антиандрогена метаанализ не выявил.

Во всех трех исследованиях структура НЯ на фоне антиандрогенов второго поколения, применяющихся вместе с кастрацией при нмКРРПЖ, сходная. Чаще регистрировались усталость, гипертензия, сыпь, диарея. Дальше шли редкие НЯ – снижение веса, артралгия, падения, переломы, головокружение, гипотиреоз и судороги.

Тем не менее индивидуальный профиль токсичности препаратов в отношении частоты НЯ различается. Метаанализ показал, что энзалутамид и апалутамид чаще, чем даролутамид, вызывают развитие усталости, которая крайне редко достигает 3–4-й степени тяжести: 33 и 30% для энзалутамида и апалутамида соответственно по сравнению с 12% для даролутамида в регистрационном исследовании.

Для апалутамида более характерно развитие артериальной гипертензии (АГ), чем для других препаратов из этой группы, – 24,8%, при этом АГ на фоне терапии апалутамидом достигает 3–4-й степени тяжести у 14% больных. Также достаточно специфично для апалутамида появление сыпи, редко достигающей 3-й степени тяжести (у 5% пациентов).

Результаты всех трех регистрационных исследований показали: ранняя терапия нмКРРПЖ с использованием антиандрогенов второго поколения не снижала качество жизни в сравнении с плацебо в сочетании с кастрацией. Исследования использовали опросники FACT-P, и все три препарата (даролутамид, энзалутамид, апалутамид) не приводили к снижению качества жизни при раннем назначении.

М.И. Волкова напомнила, что РПЖ, как правило, болезнь пациентов с тяжелым коморбидным фоном и больные нмКРРПЖ применяют не менее одного препарата для его коррекции. Проблемой современной онкологии стало лекарственное взаимодействие, вызывающее ингибирование или индуцирование клинических субстратов и, как следствие, изменение системного воздействия препарата, влияющее на эффективность или безопасность.

На действии препаратов сказывается концентрация, меняющаяся при изменении их абсорбции, распределения и выведения путем разложения или экскреции. При этом

**Препарат не зарегистрирован в РФ.

основные ферменты, которые участвуют в этих процессах, – цитохромы (прежде всего цитохром 3А4/5) и гликопротеин Е.

Лекарственное взаимодействие ингибиторов андрогенных рецепторов с клиническими ингибиторами, индукторами или субстратами способно изменить уровень ингибитора андрогенного рецептора, а также клинического субстрата в плазме, что в свою очередь может увеличить риск НЯ, ассоциированных как с назначением антиандрогенов второго поколения, так и собственно с субстратом. Кроме того, за счет лекарственного взаимодействия снижается активность как антиандрогенов, так и препаратов, применяемых совместно с ними.

Из-за специфического лекарственного взаимодействия ингибиторы андрогенных рецепторов нельзя применять с клиническим ингибитором (например, с ингибитором CYP2C8), клиническим индуктором (например, с CYP3A4) и клиническим субстратом (например, с CYP2C9). Но таких межлекарственных взаимодействий немного. Можно ожидать лекарственного взаимодействия при совместном назначении антибиотика рифампицина, применяемого при туберкулезе, с энзалутамидом и даролутамидом.

Кроме того, с осторожностью следует назначать энзалутамид и даролутамид с клиническим индуктором карбамазепином, используемым в качестве противосудорожного средства, что актуально при назначении антиандрогенов второго поколения, которые могут вызывать судороги у больных. Ингибиторы ферментов, потенциально способные взаимодействовать с антиандрогенами второго поколения апалутамидом и энзалутамидом, включают хорошо известные и крайне нежелательные для совместного назначения блокаторы кальциевых каналов дилтиазем и верапамил. Антибиотик кларитромицин нежелательно комбинировать с любыми антиандрогенами второго поколения. Антитромботическое средство клопидогрел – это дезагрегант, который нежелательно комбинировать с энзалутамидом.

Потенциальные лекарственные взаимодействия между субстратами ферментов и антиандрогенами второго поколения являются более серьезной проблемой: широкий спектр блокаторов кальциевых каналов, сердечных гликозидов, ингибиторов протонной помпы, анальгетиков, снотворных, антипсихотиков (включая галоперидол), а также статинов и антитромботических препаратов не следует назначать вместе с апалутамидом и энзалутамидом. Из препаратов-субстратов нежелательный для совместного назначения с даролутамидом – статин розувастатин. Но в РФ в клинической практике чаще используется аторвастатин.

М.И. Волкова подчеркнула, что список препаратов, которые с осторожностью следует назначать вместе с апалутамидом и энзалутамидом, достаточно велик, в то время как даролутамид – препарат, достаточно благоприятный для комбинирования с другими лекарственными средствами, которые применяются для коррекции сопутствующих заболеваний. В список препаратов, нежелательных для комбинации с даролутамидом, входят антибиотики кларитромицин и рифампицин, статин розувастатин и противосудорожный препарат карбамазепин.

Исследование ARAMIS продемонстрировало, что даролутамид – это безопасный препарат для сочетанного применения с терапией других заболеваний. В регистрационном исследовании при нмКРРПЖ пациенты, включенные в исследование ARAMIS, практически в 100% случаев получали один и более дополнительных препаратов. Чаще всего дополнительно назначались гипотензивные препараты, анальгетики, статины, а также антикоагулянты и дезагреганты. При этом в группах лечения абсолютно сопоставимы частота НЯ, частота редукции доз и частота прекращения терапии. Но ожидаемое взаимодействие осталось только ожидаемым, потому что дополнительный анализ данных пациентов, принимавших статины в исследовании ARAMIS, не показал различий по НЯ между даролутамидом и плацебо.

Выступающая напомнила, что изменение подходов к лечению местнораспространенного РПЖ привело к росту частоты неметастатической формы заболевания. Время удвоения ПСА 10 месяцев и менее – фактор риска метастазов и смерти от РПЖ. У пациентов с нмКРРПЖ из группы высокого риска метастазирования и смерти доказана эффективность максимальной андрогенной блокады с включением нестероидных антиандрогенов второго поколения апалутамида, даролутамида и энзалутамида.

Подводя итог выступлению, М.И. Волкова заявила, что даролутамид – это новый высокоаффинный антиандроген второго поколения, он вскоре войдет в отечественную клиническую практику. По данным рандомизированного клинического исследования III фазы ARAMIS, даролутамид снижает риск метастазов и смерти на 59%, что сопоставимо с результатами, которые достигнуты в регистрационных исследованиях апалутамида и энзалутамида. Даролутамид имеет благоприятный профиль безопасности, не ухудшает качество жизни пациентов, позволяет безопасно проводить лечение сопутствующих заболеваний.

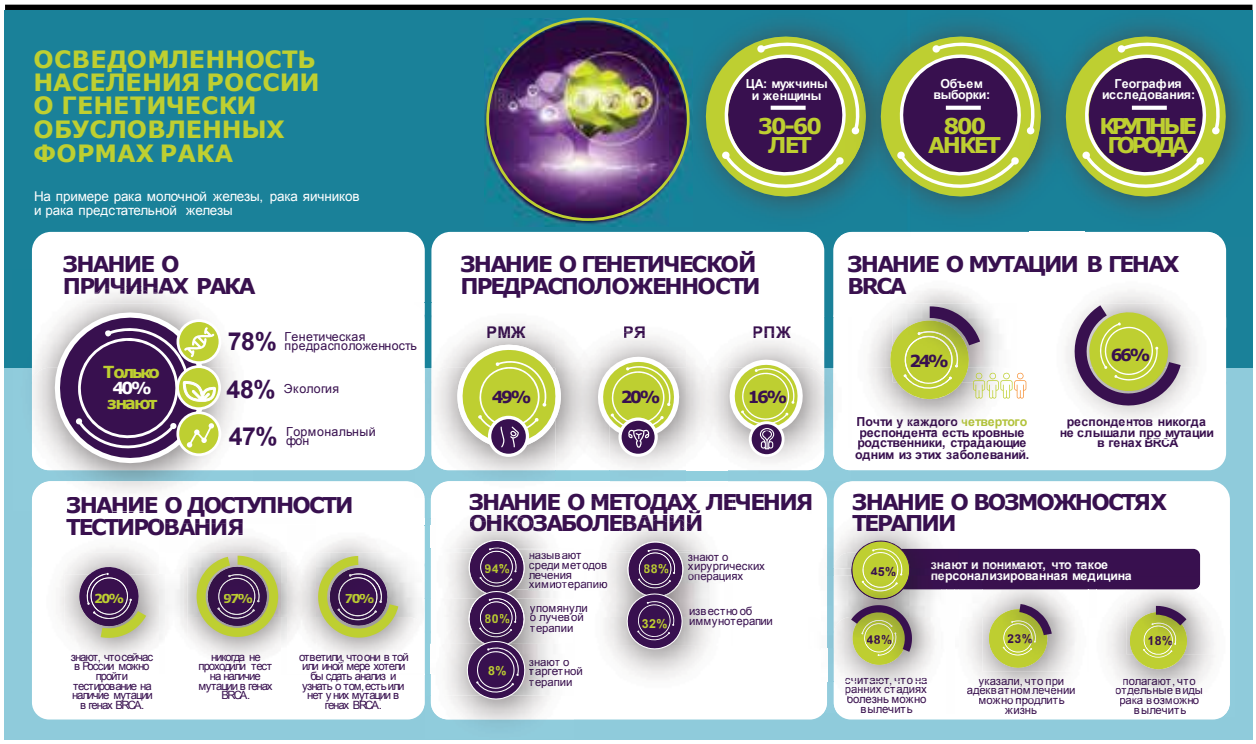
В заключение симпозиума спикеры подвели его итоги. Успехи в лечении метастатического гормоночувствительного РПЖ увеличили разнообразие популяции пациентов с кастрационно-резистентной формой заболевания. Пациенты с костными метастазами и больные с неметастатической формой – особая группа пациентов, им необходимо подбирать лечение индивидуально. КРРПЖ с метастазами только в кости – идеальная модель для назначения системной альфа-радиотерапии радием-223, позволяющим увеличить ОВ этой группы больных, а также снизить частоту скелетных осложнений.

Раннее назначение системной альфа-радиотерапии до момента появления висцеральных метастазов увеличивает суммарную продолжительность жизни без прогрессирования и общую продолжительность жизни пациентов с КРРПЖ, которые получают последовательную терапию разными препаратами.

Неметастатический КРРПЖ – проблема, с которой специалисты все чаще встречаются в клинической практике. Данный вид заболевания – это показание к назначению максимальной андрогенной блокады нового формата – кастрации в сочетании с антиандрогенами второго поколения (апалутамидом, энзалутамидом и даролутамидом, который не зарегистрирован в РФ). Эти препараты снижают риск метастазирования и смерти, не ухудшая качество жизни пациентов групп высокого риска метастазирования, которые нуждаются в интенсификации лечения. НОП [2030]

Россияне не знают о важности определения генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям

Независимое исследовательское агентство IFORS провело социологическое исследование по вопросу осведомленности россиян о генетически обусловленных видах рака и современных методах лечения онкологических заболеваний.

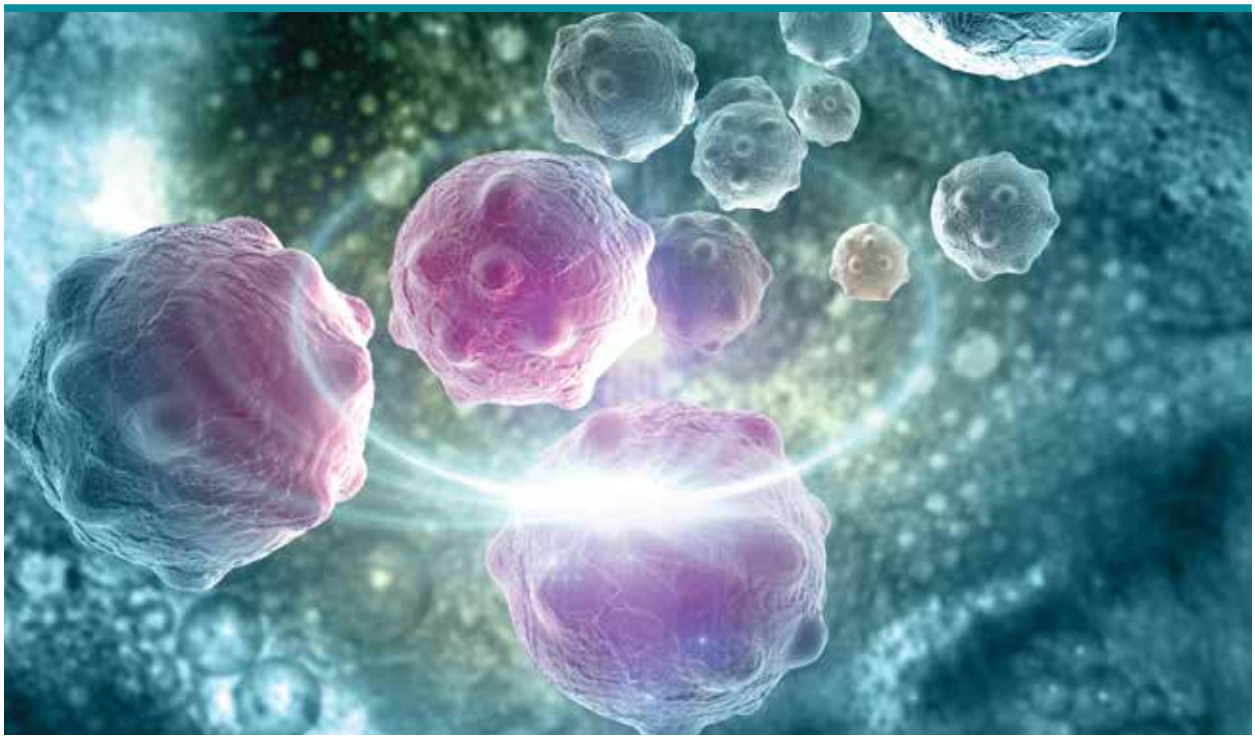


В опросе приняли участие 800 мужчин и женщин трудоспособного возраста 30–60 лет, проживающих в крупных городах по всей стране. Почти половина всех респондентов (49%) знают о генетической обусловленности рака молочной железы (РМЖ), при этом о наследственной природе рака яичников (РЯ) и рака предстательной железы (РПЖ) осведомлены только 20 и 16% соответственно. Более половины респондентов (66%) никогда не слышали про мутации в генах *BRCA*, ответственных за развитие наследственных видов рака, хотя почти у каждого четвертого респондента (24%) есть кровные родственники, страдающие одним из этих заболеваний. О том, что тестирование на наличие генетических мутаций и предрасположенности к определенным видам рака доступно в России, знают лишь 20% опрошенных. Большинство респондентов (97%) никогда не проходили тест на наличие мутации в генах *BRCA*, однако 70% из них хотели бы сдать анализ и узнать свой *BRCA*-статус. Самые известные респондентам методы лечения онкологических заболеваний – химиотерапия (94%), хирургическая операция (88%) и лучевая терапия (80%). Большинство опрошенных не слышали о существовании таких современных видов лечения онкологических заболеваний, как иммунотерапия (32%) и таргетная терапия (8%), а с понятием «персонализированная медицина» знакомы менее половины респондентов (45%). Хорошая новость: почти половина участников исследования (48%) считают, что на ранних стадиях болезнь можно вылечить, еще 23% ответили, что при адекватном лечении рака можно продлить жизнь, а 18% считают, что рак – это тяжелое заболевание, но, несмотря на это, отдельные его виды научились вылечивать.

«Знание о наличии мутации в определенных генах значительно увеличивает шансы на то, что болезнь удастся обнаружить на ранней стадии. Именно поэтому родственники пациентов, у которых были выявлены РМЖ, РЯ и РПЖ, должны относиться к своему здоровью особенно внимательно. Следует отметить, что для онкологических пациентов с 2020 г. тестирование на мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* включено в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам РФ в рамках базовой программы ОМС», – прокомментировала И.А. Демидова, заведующая молекулярно-биологической лабораторией Московской городской онкологической больницы № 62.

И.В. Боровова, президент межрегиональной общественной организации онкологических пациентов «Здравствуй!», отметила: «Мы должны преодолеть табуированность онкологической темы в обществе и повышать осведомленность обо всех возможностях современной медицины, чтобы человек стал более ответственно относиться к своему здоровью». НОП [2030]

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ



Мутации генов гомологичной рекомбинации при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ): от патогенности к эффективности

У онкоурологов появились новые технологии в диагностике, которые позволяют обеспечить персонифицированный подход к лечению больных. О том, как их применять, говорили участники сателлитного онлайн-симпозиума, проходившего в рамках XV Конгресса Российского общества онкоурологов.

Диагностика патогенных мутаций генов гомологичной рекомбинации при мКРРПЖ

Евгений Наумович ИМЯНИТОВ,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, академик Российской академии наук

В начале доклада Е.Н. Имянитов рассказал о том, что опухоли предстательной железы, которые встречаются в общей популяции пациентов, могут обладать некоторыми уникальными свойствами. А точнее, различаются между собой составом мутаций. Наиболее частое нарушение, которое наблюдается в опухолях предстательной железы, – это мутации в генах андрогенного сигнального пути. Это особенно характерно для тех опухолей, которые уже приобрели резистентность к андрогенной депривации, потому что в процессе адаптации и эволюции опухоли возникают мутации в генах, так или иначе связанных с переносом сигнала от андрогенного рецептора к ядру.

Другая характерная группа нарушений находится в генах PI3K и модуля, который обеспечивает этот сигнальный путь и связан в основном с поддержанием

жизнеспособности клетки. Известно, что опухолевые клетки отличаются от нормальных тем, что могут жить и делиться в условиях недостаточной оксигенации и недостаточного доступа к питательным веществам. Опухолевые клетки в целом более жизнеспособны.

Примерно каждая четвертая опухоль имеет нарушения в генах репарации ДНК (генах HRR). В настоящее время именно нарушение репарации ДНК является полноценной молекулярной мишенью для лечения рака простаты и имеется лекарственный препарат, действие которого направлено на данное повреждение в клетке.

Евгений Наумович отметил, что существуют две группы разных мутаций. Первая группа – это наследственные мутации, унаследованные от родителей и предопределяющие патогенез заболевания. Вторая группа – это соматические мутации, возникающие в процессе жизни пациента и способствующие в том числе перерождению нормальной клетки в опухолевую.

Как правило, гены *BRCA1, BRCA2* мы привыкли воспринимать как синонимы, говорит Имянитов. О них и говорят скороговоркой, зачастую просто «гены *BRCA*». Что касается рака молочной железы и рака яичника, такое соединение правомерно, потому что у этих новообразований равноценный план заболеваемости. А вот в патогенезе рака простаты мутации гена *BRCA1* встречаются гораздо реже. Похожий ген *BRCA2* играет доминирующую роль в формировании опухоли простаты.

Когда мы тестируем методом ПЦР, то можем выявить только повторяющиеся мутации в гене *BRCA1,* которые редки при раке предстательной железы.

Получается, что, если онколог назначает пациенту с РПЖ обычный ПЦР-тест на повторяющиеся мутации, это врачебная ошибка. Тест заведомо обречен. Скорее всего, он ничего не найдет.

Далее Е.Н. Имянитов остановился на механизмах повреждения ДНК и точке приложения PARP-ингибитора. В клетке есть целый ряд защитных механизмов, которые созданы для того, чтобы распознавать различные нарушения химической структуры ДНК и устранять их. Наиболее сложный путь восстановления ДНК при возникновении двунитевых разрывов. Терминологически этот процесс носит название «гомологичная рекомбинация ДНК». Евгений Наумович схематично объяснил, что это такое.

У каждого человека двойной набор генов, один получен от отца, другой – от матери. При разрыве молекулы ДНК ее можно исправить, если знать, какую последовательность необходимо восстановить. В качестве матрицы служит другая копия гена. И если произошел двунитевой разрыв, то сначала ответственные ферменты полностью удаляют этот участок, а затем на основе оставшейся копии гена, используя его как прототип, восстанавливается исходная последовательность. В этом процессе принимают участие несколько десятков белков. И соответственно мутация в каждом из этих белков обеспечивает чувствительность опухоли к PARP-ингибиторам.

Как работают PARP-ингибиторы? Ферменты PARP нужны для эффективной репарации однонитевых разрывов ДНК. Для PARP-индуцированной репарации необходимо, чтобы после модификации хроматина PARP самостоятельно видоизменилась и отделилась от ДНК для открытия доступа ферментам репарации к месту разрыва. Когда олапариб связывается с активным участком фермента PARP, соединенного с ДНК, он предотвращает отсоединение PARP и тем самым блокирует репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке репликационной вилки в месте нахождения комплекса «PARP – ДНК» и к возникновению двунитевых разрывов ДНК. В опухолевых клетках, в которых отсутствуют функциональные компоненты репарации, двунитевые разрывы ДНК не могут быть точно и эффективно восстановлены путем гомологичной рекомбинации. Вместо этого репарация проводится альтернативными путями, такими как негомологичное соединение концов, связанными с внесением в ДНК большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких циклов репликаций геномная нестабильность накапливается и приводит к гибели опухолевых клеток.

Когда мы говорим «мутация», то терминологически смешиваем два разных понятия. В одной ситуации патогенный, неправильный, дефектный вариант гена унаследован от родителей и поэтому присутствует в каждой клетке организма. Соответственно тогда вероятность возникновения рака выше, потому что у нас один аллель. Например, ген *BRCA* уже инактивирован во всех клетках простаты, тогда существует высокая вероятность того, что в одной из клеток произойдет инактивация оставшегося аллеля *BRCA* и возникнет терапевтическое окно, возникнет *BRCA*-дефицит. Но то же самое может происходить и у больного, не унаследовавшего патогенных вариантов. Там действует другой механизм, в результате которого инактивируются обе копии гена *BRCA*. У таких опухолей тоже избирательный дефект репарации ДНК. Соотношение наследственных и соматических опухолей примерно 1:1. Если взять все опухоли простаты, которые нуждаются в назначении PARP-ингибитора олапариба, то примерно половину из них составят наследственные, а другую половину – спорадические опухоли с соматической мутацией в гене репарации ДНК.

Чтобы увеличить вероятность обнаружения мутации, нужно обследовать опухолевую ткань, в которой видны и соматические мутации, и наследственные. Это сопряжено с определенными трудностями, потому что именно опухоли простаты плохо доступны для молекулярного анализа. Зачастую метастатический процесс ограничен костными метастазами, при которых биопсию и молекулярный анализ проводить сложно. Анализ ДНК из крови – более надежный и доступный тест. Но подобный тест может оказаться недостаточным, потому что из всех мутаций, которые обнаруживаются в опухолях, наследственные составляют только половину. Когда саму опухолевую ткань для анализа добыть довольно сложно, пытаются брать ДНК-плазму, циркулирующие опухолевые клетки. Но это экспериментальные методы.

Еще один существенный момент. Когда пациенту с РПЖ ставят диагноз, то затем, как правило, его подвергают

эндокринной терапии. И только потом, в результате эволюции, опухоль становится кастрационно-резистентной. Возникает вопрос: когда клетки пригодны для анализа? Статус андрогенного рецептора может меняться в процессе эволюции опухоли. А вот статус генов репарации ДНК – нет. Поэтому получается, что для анализа доступен любой материал, лишь бы в нем были опухолевые клетки.

В регистрационное исследование олапариба включали пациентов, у которых присутствует мишень для PARP-ингибитора, есть дефект репарации ДНК. Дополнительным критерием отбора больных была предварительная терапия новым гормональным препаратом (абиратероном или энзалутамидом) и прогрессия на этой терапии. Больных рандомизировали на две когорты А и В, каждая из которых делилась на две группы: одни получали олапариб, а другие – продолжение терапии новыми гормональными препаратами. В первую когорту входили пациенты с хорошо известными каноническими генами *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM*. Вторая когорта – более разнородная, в нее вошли пациенты с более редкими мутациями в других генах гомологичной рекомбинации ДНК (13 генов).

Исследование было трудоемким. На входе – более 4000 пациентов. Только 70% из них удалось сделать генетический тест, поскольку опухолевая ткань часто оказывалась непригодна для анализа. Самый существенный вопрос – какую ткань для анализа брать и как ее получить? У пациентов, которым удалось ранее сделать простатэктомию, больше образцов опухоли и поэтому легче получить образец. Но, с другой стороны, в некоторых морфологических лабораториях в процессе хранения этих образцов ДНК деградирует. Чем старше образец, тем больше вероятность, что не удастся получить результат. Поэтому надо исходить из того, что если у пациентов есть доступный образец, то надо попытаться направить его на молекулярно-генетический анализ. Если в образце небольшой процент опухолевых клеток или не удалось выделить ДНК, для выбора терапии надо попытаться взять новую ткань и тогда оправданна инвазивная процедура биопсии. У свежесобранной ткани больше шансов получить достоверный тест.

Подводя итог выступлению, Е.Н. Имянитов подчеркнул, что появился новый стандарт терапии мКРРПЖ, требующий персонального подхода. Для этого рекомендуется тестировать пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы на предмет наличия у них мутаций в генах репарации ДНК. Специалист должен не только анализировать возможные варианты терапии пациента, но и задаваться вопросом: наследственный это рак или нет и в каком случае необходимо обследование родственников.

Согласно международным рекомендациям, те пациенты, у которых имеются агрессивные формы рака простаты либо соответствующий наследственный анамнез, должны в обязательном порядке обследоваться на наследственный опухолевый синдром, завершил выступление Е.Н. Имянитов.

Влияние патогенных мутаций генов гомологичной рекомбинации на течение РПЖ и его исходы

Всеволод Борисович МАТВЕЕВ,
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов (Москва)

Мутации в генах гомологичной рекомбинации имеют значительные клинические последствия, включая наличие семейных рисков развития рака, характер течения заболевания, а также ответ на стандартную терапию, которую специалисты проводят пациентам.

Свое выступление В.Б. Матвеев начал с разбора семейного РПЖ. В крупном британском исследовании было показано, что к 65 годам кумулятивный риск его развития увеличивается до 15% у пациентов с мутацией *BRCA2*. РПЖ у кровных родственников в первой линии (братья, отцы, сыновья) ассоциирован с увеличением шанса развития заболевания. Причем, если заболевают братья, то риск существенно выше по сравнению с наличием заболевания у отца. Если больны в семье более двух родственников, то риск увеличивается как минимум в четыре раза.

Рак молочной железы и рак яичников, связанные с мутациями генов *BRCA*, тоже увеличивают риск развития РПЖ у кровных родственников. А если рак молочной железы и рак яичников сочетаются с РПЖ у ближайших родственников, то риск возрастает в 6,5 раза. Поэтому сбор семейного анамнеза крайне важен, в первую очередь для нахождения герминальных мутаций у пациентов.

Однако отсутствие семейного анамнеза не означает, что у пациента нет риска развития наследственного

- BRCA2- и CHEK2-мутации у 19 (25%) из 75 больных мГЧРПЖ
- BRCA1-мутации не выявлены
- Медиана до развития кастрационной резистентности
- У больных с BRCA2- и CHEK2-мутациями (7,9 месяца, 95% ДИ 2,6–13,3)
- Без мутаций (48,7 месяца, 95% ДИ 31,1–68,3, p < 0,001)

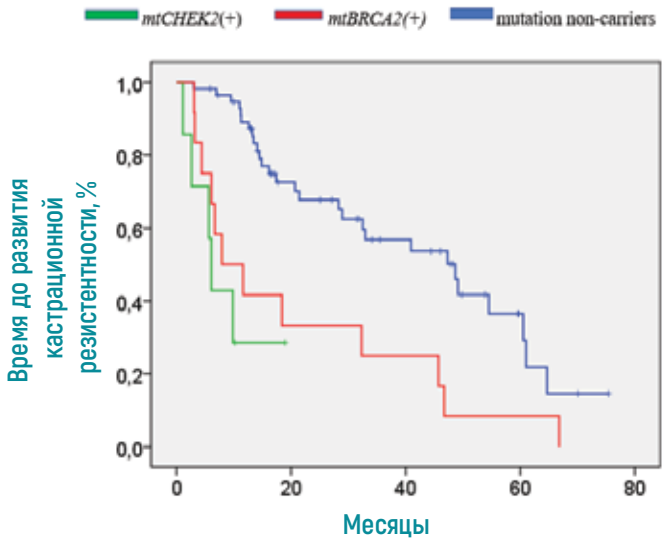


Рис. 1. Влияние герминальных мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* на время до наступления кастрационной резистентности у пациентов с метастатическим РПЖ, ранее не получавших гормональную терапию. Анализ данных РОНЦ им. Н.Н. Блохина

рака. Пациенты – носители мутации *ATM, BRCA1, BRCA2, PALB2* действительно в подавляющем большинстве случаев имеют семейный анамнез. Но более чем в 20% случаев наследственный анамнез может отсутствовать.

На сегодняшний день уже во многих исследованиях показано, что наличие мутаций в генах гомологичной рекомбинации связано с более агрессивным течением заболевания, ассоциировано с поражением лимфатических узлов, отдаленным метастазированием и более высокой стадией опухолевого процесса. Частота обнаружения мутаций у пациентов с наличием метастазов составляет 11,8%, при локализованном заболевании высокого риска – 5,6%, а у пациентов с локализованным раком низкого и промежуточного риска – всего 2,5%. У пациентов с мРПЖ вероятность обнаружения мутации в пять раз выше в гене *BRCA2* и приблизительно в два раза выше в гене *CHEK2* по сравнению с общей популяцией.

Ясно, что мутация в генах гомологичной рекомбинации ассоциирована с более агрессивным течением заболевания. Например, с большим размером опухолевого поражения, более высоким показателем по градации Глисона, более высокой стадией заболевания, более высокой медианой уровня простатического специфического антигена (ПСА). А вероятность поражения лимфатических узлов практически в пять раз выше у пациентов – носителей мутации в гене *BRCA2* по сравнению с пациентами, у которых ее нет. Мутация в гене *ATM* встречается значительно чаще при первичном РПЖ высокой степени злокачественности. Анализ показал, что у пациентов, заболевание которых привело к летальному исходу, мутация в гене *ATM* отмечена в 1,9% случаев в сравнении с 0,4% в общей популяции. Если сравнивать агрессивные и неагрессивные случаи РПЖ при мутации в гене *ATM*, то цифры такие: 2,2% случаев агрессивного течения, 0,7% случаев неагрессивного течения.

В.Б. Матвеев продемонстрировал исследование, которое проводилось в РОНЦ им. Н.Н. Блохина на 75 пациентах с метастатическим РПЖ в запущенной стадии. Частота обнаружения мутаций в генах *BRCA1, BRCA2* и *CHEK2* оказалась очень высокой – 25%. У этих пациентов время до развития кастрационной рефрактерности было достоверно меньше, оно составило 7,9 месяца по сравнению с 48 месяцами у больных, у которых не было мутаций.

Кроме характера течения заболевания можно прогнозировать, как пациенты будут отвечать на стандартную терапию при наличии мутации в генах гомологичной рекомбинации. В ретроспективных исследованиях оценили безметастатическую выживаемость у пациентов – носителей мутации и тех, у кого мутации не были обнаружены, после проведения дистанционно-лучевой терапии и выполнения радикальной простатэктомии. Медиана выживаемости оказалась существенно выше у пациентов, у которых мутации не обнаруживались.

Еще одно исследование оценивало влияние мутации в генах гомологичной рекомбинации на эффективность лечения при применении таксанов. Пациенты с мутацией в гене *BRCA2* плохо отвечали на терапию таксанами. Медиана выживаемости составила 17 месяцев у пациентов с мутациями и 33 месяца у пациентов без мутаций в гене *BRCA2*. Этот результат должен стать критерием для отбора пациентов в практической химиотерапии.

Носители мутаций в генах *ATM, BRCA1* и *BRCA2* имеют достоверно худшую общую выживаемость (ОВ) по сравнению с пациентами, которые не являются носителями этих мутаций. Таким образом, определение мутации является обязательным моментом в лечении пациентов с распространенным раком предстательной железы, которые неизбежно потребуют применения современных препаратов, эффективных при указанных мутациях, сказал В.Б. Матвеев.

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Возможность получить пользу от патогенных мутаций генов гомологичной рекомбинации: новая мишень для терапии

Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов (Москва)

На основании анализа исследования PROfound Б.Я. Алексеев продемонстрировал, что сегодня появились новые варианты терапии мКРРПЖ у пациентов с выявленными мутациями в генах репарации ДНК или генах гомологичной рекомбинации. Сначала докладчик объяснил, почему исследование PROfound имело такой дизайн.

В первой линии лечения при метастатическом процессе есть следующие варианты терапии: так называемые новые гормональные препараты энзалутамид и абиратерон, а также цитостатик – препарат доцетаксел. В реальной клинической практике у подавляющего большинства больных онкоурологи начинают лечение именно с новых гормональных препаратов, а не с химиотерапии, значительно более токсичного метода, который ассоциирован с увеличением частоты осложнений у больных, особенно у пожилых, с большим числом интеркуррентных заболеваний и со сниженным соматическим статусом.

В 2017 г. был проведен опрос ведущих урологов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов: какой препарат они выбирают для первой линии терапии у больных кастрационно-резистентным раком без болевой симптоматики. 86% экспертов выбрали препараты энзалутамид и абиратерон. Даже при наличии болевого синдрома у пациентов больше половины специалистов (52%) выбирали гормональную терапию. Во второй линии, когда уже была проведена химиотерапия с доцетакселом, все равно 90% опрошенных экспертов выбрали гормональные препараты у бессимптомных больных. И даже для больных с наличием болевого синдрома 73% врачей склонились к проведению гормональной терапии и только 19 – к проведению химиотерапии кабазитакселом.

Поэтому дизайн исследования PROfound был продуман с этой точки зрения. В него включали больных с мКРРПЖ, которые уже получили терапию новыми гормональными препаратами.

В когорту А вошли пациенты с мутациями в генах *BRCA1, BRCA2* и *ATM*, патогенность которых была доказана ранее. В когорту В вошли мутации в 12 других генах, относящихся к генам гомологичной рекомбинации.

Каждая когорта разделялась на две группы пациентов. В одной группе больные получали PARP-ингибитор олапариб. В другую группу рандомизировали больных, которые продолжали получать новый гормональный препарат после прогрессии.

Допускалось включение в этот протокол больных, которые уже получили химиотерапию таксанами перед гормональной терапией или после нее. И стратификация пациентов основывалась на том, получили они таксаны перед включением в исследование PROfound или нет.

Больные из группы сравнения – гормональной терапии – при прогрессировании могли начать прием олапариба (изучаемого препарата). И именно потому, что допускался кроссовер, первичной конечной точкой была не ОВ, а выживаемость без рентгенологического прогрессирования (рВБП) (по оценке независимого радиологического комитета с использованием критерия RECIST мягкотканных образований и критерия PCWG3 у больных с костными метастазами).

Вторичными ключевыми точками этого исследования были частота объективных ответов (ЧОО), ОВ, безопасность и переносимость.

Что касается характеристики больных, она была типична для популяции пациентов с мКРРПЖ и по возрасту, и по локализации метастазов. У 35% больных в группе олапариба в когорте А были метастазы в кости, у 28% – висцеральные метастазы, у 30% – неэхогенные метастазы. Средний уровень ПСА был около 60 нг/мл. И 65% больных в анамнезе уже получили химиотерапию таксанами. Причем 45% получили только доцетаксел, а 18% получили две линии терапии – и доцетаксел, и кабазитаксел. То есть это была прогностически неблагоприятная группа пациентов.

В результате исследования олапариб продемонстрировал статистически значимое и клинически убедительное и важное преимущество рВБП: 7,4 месяца в группе олапариба и только 3,5 месяца в группе гормональной терапии. Почти на 4 месяца олапариб увеличил рВБП. В течение года почти 30% больных, которые получали олапариб, оставались без прогрессирования. И только 9,5% больных, которые получали гормональную терапию, не прогрессировали. Таким образом, риск прогрессирования или смерти у больных, которые получали олапариб, снижался

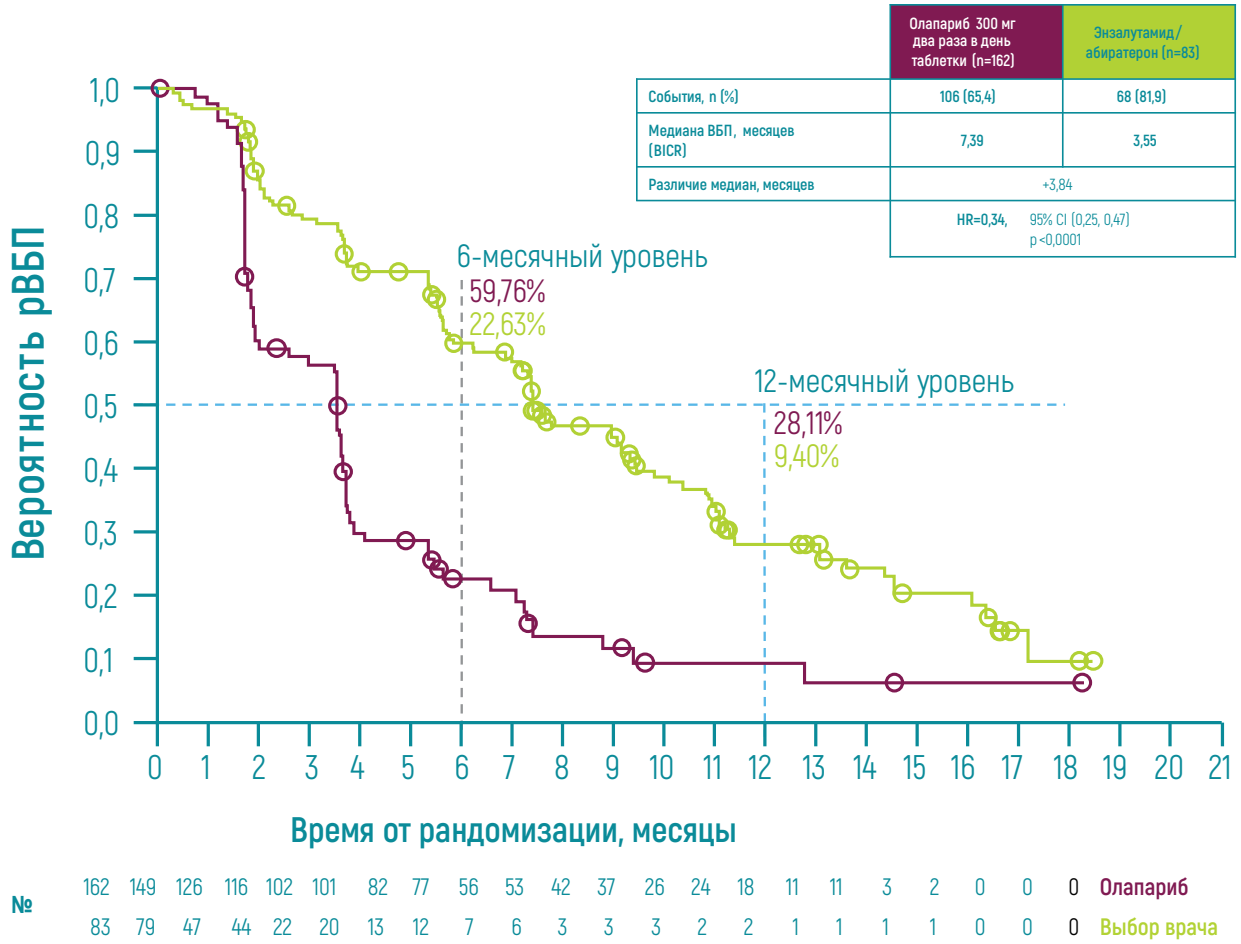


Рис. 2. Олапариб снижает риск прогрессирования или смерти на 66% по сравнению с терапией по выбору врача

на 66% по сравнению с терапией новыми гормональными препаратами по выбору врача.

Ключевые вторичные точки этого исследования были также достигнуты, здесь олапариб убедительно продемонстрировал увеличение эффективности по сравнению с гормональной терапией в отношении достижения ЧОО. У 33,3% больных был зарегистрирован объективный ответ и только у 2,3% – в группе гормональной терапии. То есть в 21 раз чаще был зарегистрирован объективный ответ в группе олапариба по сравнению с группой сравнения. Эти результаты были получены для когорты А, в которую включали пациентов с мутациями в генах *BRCA1, BRCA2* и *ATM*. Но и в общей популяции больных (когорты А + Б) олапариб также демонстрировал преимущество по ЧОО и рВБП. Оно несколько меньше, чем в когорте А, но тоже статистически абсолютно достоверно.

Таким образом, при тестировании мутаций не стоит ограничиваться основными, а нужно определять большую панель мутации генов. Это позволит найти гораздо больше пациентов, которые получат клиническую выгоду при применении олапариба.

Время до усиления болевого синдрома – очень важный параметр, которому специалисты не всегда придают должное значение. А для больного это одна из ключевых позиций. По опросникам оценивалось время до прогрессирования болевого синдрома или время до назначения опиоидных анальгетиков. Олапариб продемонстрировал значительное увеличение этого показателя, существенно влияющего на качество жизни пациентов, которых, к сожалению, нельзя излечить полностью, но которым можно продлить гораздо более комфортный период жизни.

На сегодняшний момент медиана времени до прогрессирования болевого синдрома в группе олапариба еще даже не достигнута, а в группе сравнения она составила 10 месяцев.

Уже при первичном анализе данных исследования PROfound оказалось, что олапариб приводит к увеличению ОВ несмотря на то, что более 80% больных из контрольной группы начали получать олапариб. В этот момент еще не был достигнут тот уровень статистической достоверности, который был запланирован. При анализе зрелых данных в когорте А было достигнуто статистически достоверное преимущество олапариба по показателю ОВ. На 4,5 месяца увеличивалась ОВ пациентов в группе олапариба по сравнению с альтернативной группой. Медиана ОВ в группе олапариба составила 19 месяцев, в группе гормональной терапии – 14,7 месяца. Несмотря на то что в исследовании был кроссовер, ОВ у больных, которые получали терапию препаратом олапариб, была выше.

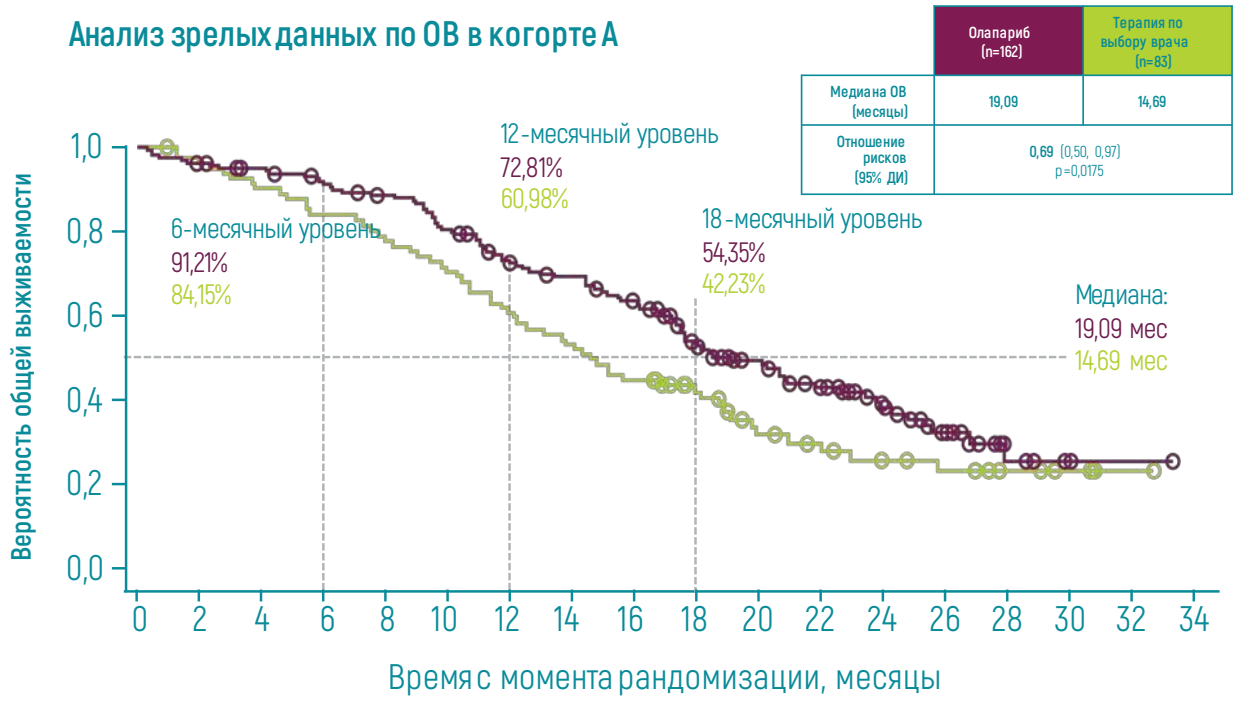


Рис. 3. Анализ зрелых данных по ОВ в когорте А являлся заключительным этапом запланированной процедуры множественного анализа

Исследование PROfound, по данным радиологических методов исследования и по оценке независимых радиологов, продемонстрировало увеличение рВБП при применении олапариба по сравнению с контрольной группой, где использовали энзалутамид или абиратерон.

Кроме того, олапариб показал преимущество в увеличении времени до прогрессирования болевого синдрома. Преимущества безрецидивной выживаемости были не только в основной когорте, но и в общей группе больных с расширенной панелью мутаций в генах репарации ДНК. ОВ, несмотря на то что больные в контрольной группе могли получать при прогрессии олапариб, была тоже статистически достоверно выше в группе пациентов, получавших олапариб. Таким образом, первое исследование III фазы с селективным отбором мужчин с мКРРПЖ на основании изучения биомаркеров мутаций в генах репарации ДНК, которым проводилась таргетная терапия, показало, что на сегодняшний день олапариб является единственным PARP-ингибитором, который привел к статистически достоверному увеличению ОВ в этой группе больных. Выше были и ЧОО, и медиана до прогрессирования боли. Причем общая когорта – это пациенты не только с самыми частыми мутациями, но и с более редкими. Поэтому тестировать больных нужно не только на наличие мутаций в генах *BRCA1, BRCA2, ATM,* но и на расширенную панель генов для того, чтобы еще раз увеличить количество больных, которым применение олапариба принесет реальную пользу. Побочные эффекты в этом исследовании были типичными для препаратов, которые относятся к классу PARP-ингибиторов. В целом частота нежелательных явлений (НЯ) 3-й и 4-й степени была 50,8%, в группе олапариба – 37,7%. У 45% больных терапию олапарибом приходилось приостанавливать из-за развития токсичности. 22% пациентов требовалось снижение дозы. Но полная отмена терапии требовалась только в 18% случаев. Это небольшой процент, если вспомнить, как часто приходится отменять таргетную терапию у больных, например, страдающих раком почки. В исследовании PROfound у 46,5% пациентов была зарегистрирована анемия (у 21,5% – анемия тяжелой степени), у 41,5% – тошнота (но тяжелая тошнота только у 1% пациентов), у 2,5% – тяжелая астенизация. Со стороны желудочно-кишечного тракта – снижение аппетита, диарея, рвота, запор и некоторые другие НЯ, которые наблюдались значительно реже.

В этом исследовании (надо сказать, что в других протоколах с PARP-ингибиторами таких данных не было получено) у 4,3% пациентов, которые получали олапариб, была зарегистрирована тромбоэмболия легочной артерии. Казалось бы, такое тяжелое и иногда фатальное осложнение. Но ни один из этих больных не умер. У большинства пациентов из 11 это была тромбоэмболия мелких ветвей. И опять же восемь из 11 больных продолжали терапию олапарибом. Она не приостанавливалась и не отменялась из-за развития такого осложнения.

В результате данных исследования PROfound, первого исследования по применению персонифицированного подхода терапии больных РПЖ, у онкоурологов появилась новая, эффективная опция терапии с помощью PARP-ингибитора олапариба у больных мКРРПЖ с наличием мутации в генах репарации ДНК, которые получили терапию абиратероном или энзалутамидом в анамнезе. Препарат Линпарза был зарегистрирован по этому показанию в Российской Федерации в августе 2020 г., сказал Б.Я. Алексеев. НОП [2030]

Применение прапарата ЛИНПАРЗА® меняет парадигму лечения пациентов с мКРРПЖ и мутациями в генах HRR после прогрессирования на терапии новыми гормональными препаратами[1–3]

HRR – гены репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации; мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; PARP – поли(АДФ-рибоза)полимераза.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата: Линпарза®. **Международное непатентованное название:** олапариб. **Регистрационный номер:** ЛП-005941 от 26.11.2019. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** *Рак яичников*. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. *Рак молочной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA* , ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. *Аденокарцинома поджелудочной железы.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. *Рак предстательной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); Нарушение функции почек тяжелой степени. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда – Пью); Дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. **Способ применения и дозы:** Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней CTCAE представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфопения – нечасто; Со стороны иммунной системы: сыпь, гиперчувствительность – редко; Нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто; Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто; Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто; Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея - часто; боль в верхней части живота, стоматит - нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) – часто. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов. **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com , заполнить веб-форму https://aereporting.astrazeneca.com или связаться с нами по телефону: 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019 с изменениями от 10.08.2020) с учетом изменения 1. **2.** de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091–2102. **3.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.2.2020. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed June 2020. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

LYN- RU-8446. Дата одобрения: 24.09.2020. Дата истечения: 24.09.2022.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

Реклама

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ): актуальные научные и клинические аспекты

На Третьем международном форуме онкологии и радиологии в рамках IV Конгресса РАТРО состоялся сателлитный симпозиум, организованный компанией «Байер». Эксперты обсудили результаты исследований новых препаратов для лечения КРРПЖ, современные возможности диагностики и другие актуальные проблемы, связанные с терапией заболевания.

Новые возможности лечения пациентов с нмКРРПЖ. Результаты исследования ARAMIS

Мария Игоревна ВОЛКОВА,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник урологического отделения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Доклад М.И. Волкова начала с того, что аденокарцинома простаты – это опухоль, уникально чувствительная к стимуляции андрогенами, которые приводят к росту, размножению и метастазированию опухолевых клеток, поэтому андрогендепривационная терапия в течение долгих лет является основой системного лечения гормоночувствительного РПЖ. Однако длительная андрогенная депривация приводит к развитию кастрационной резистентности рака предстательной железы.

Помимо привычных механизмов развития рефрактерности к проводимому противоопухолевому лечению андрогенная депривация стимулирует приобретение опухолевой клеткой способности к эндокринному синтезу андрогенов. Кроме того, в данном случае происходит амплификация андрогенных рецепторов и их мутации,

позволяющая рецепторам возбуждаться при соединении со следовыми количествами андрогенов, а также других веществ, которые даже по строению не имеют ничего общего со стероидами. Это так называемый *кос-сигналинг.* Также следует учитывать возможность появления так называемых сплайс-вариантов андрогенных рецепторов, которые, теряя акцептирующую верхушку, постоянно находятся в возбужденном состоянии. Все эти события, связанные с андрогенной осью передачи сигнала, приводят к развитию рефрактерности к андрогендепривационной терапии.

У мужчин с КРРПЖ синтез андрогенов происходит не только в яичках и надпочечниках, но и в клетках опухоли. При этом андрогенная депривация блокирует синтез андрогенов только в яичках. Антиандрогены второго поколения подавляют связывание избытка андрогенов с рецепторами, и эффективность андрогенной депривации в сочетании с антиандрогенами второго поколения доказана в рандомизированных исследованиях. К классу нестероидных антиандрогенов второго поколения относятся три агента – энзалутамид, апалутамид и даролутамид*.

Даролутамид – это новый нестероидный антиандроген второго поколения, показавший в рамках клинических исследований крайне высокую аффинность к андрогенным рецепторам не только дикого типа, но и к мутантным рецепторам, в том числе при мутациях, ассоциированных с резистентностью к энзалутамиду и апалутамиду. В доклинических исследованиях также была установлена низкая способность даролутамида проникать через гематоэнцефалический барьер.

В течение последних лет проводились исследования, направленные на выявление причин судорог у больных, получающих антиандрогены второго поколения – энзалутамид и апалутамид. Развитие таких осложнений связывают в том числе и с тем, что их молекулы способны проникать через гематоэнцефалический барьер в достаточно большой концентрации. Несмотря на сходство даролутамида с другими антиандрогенами второго поколения, у него есть существенное отличие: это подвижная молекула, гибкая структура позволяет не проникать через гематоэнцефалический барьер. Для пациентов с высоким риском развития судорожных припадков это свойство может быть важно в клинической практике.

В настоящее время даролутамид активно изучается как при метастатическом гормоночувствительном, так и – в рамках рандомизированного исследования III фазы ARAMIS – при неметастатическом КРРПЖ. Исследование ARAMIS направлено на сравнение максимальной андрогенной блокады с включением даролутамида и только андрогенной депривации в сочетании с плацебо при неметастатическом КРРПЖ.

Неметастатическая форма РПЖ встречается редко, но интерес специалистов к ней растет. Повышение хирургической активности и агрессивность лучевых методов в отношении лечения местнораспространенных форм РПЖ привели к тому, что участилось количество местных рецидивов, служащих показанием к назначению длительной андрогенной депривации, и, как следствие, увеличилось количество больных с неметастатическим КРРПЖ. Пациентам с кастрационным уровнем тестостерона, биохимическим прогрессированием и отсутствием метастазов можно установить этот диагноз по данным сцинтиграфии скелета с технецием и компьютерной томографии (КТ) трех уровней – грудная клетка, брюшная полость с забрюшинным пространством и таз. М.И. Волкова отметила, что неметастатический КРРПЖ – это весьма неоднородная группа опухолей. До последнего времени единственной лечебной опцией, зарегистрированной для этой категории пациентов, являлось продолжение кастрации до появления метастазов. Но больные неметастатическим КРРПЖ с быстрым временем удвоения простатического специфического антигена (ПСА) нуждаются в ранней интенсификации противоопухолевой терапии, направленной на подавление кастрационной резистентности.

Выступающая рассказала об исследовании ARAMIS. Оно включило более 1500 больных неметастатическим КРРПЖ с временем удвоения ПСА 10 месяцев и менее и удовлетворительным соматическим статусом. При этом допускалось включение в протокол пациентов с увеличенными тазовыми лимфоузлами, размеры которых не превышают 2 см. Стратификация пациентов производилась по времени удвоения ПСА – пограничном значении 6 месяцев, а также по применению остеомодифицирующих агентов. Больных рандомизировали в соотношении 2:1 в группы максимальной андрогенной блокады с включением даролутамида в дозе 1200 мг в сутки или только андрогендепривационной терапии в сочетании с плацебо.

Первичной конечной точкой исследования ARAMIS являлась выживаемость без метастазов, при этом событиями считались как появление отдаленных метастазов, так и смерть от любой причины. К вторичным конечным точкам относились общая выживаемость (ОВ), время до прогрессирования боли, первого скелетного осложнения и химиотерапии (ХТ). В исследовании ARAMIS были также заложены многочисленные исследовательские точки, к которым относилось время без прогрессирования (ВБП), время до инвазивного лечения рака простаты, время до последующей терапии, до ПСА-прогрессирования, ПСА-ответа, снижения соматического статуса и, конечно, качество жизни.

В группу даролутамида было включено 955 пациентов, в группу плацебо – 554. Группы были сопоставимы по медиане возраста и времени от исходного диагноза до старта лечения в рамках исследования. Увеличенные лимфоузлы имелись у 20 и 30% пациентов, вошедших в группу даролутамида и плацебо соответственно. Медиана ПСА на момент старта терапии составляла около 9 нг/мл.

У большинства больных было очень низкое время удвоения ПСА, то есть это были пациенты с высоким риском метастазирования и смерти от РПЖ. Медиана данного показателя составила около 4,5 месяца в группах включения, при этом почти у 70% пациентов в каждой

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

группе время удвоения ПСА было 6 месяцев и менее. Большинство больных, включенных в исследование ARAMIS, имели хороший соматический статус (от 3 до 6%) и получали остеомодифицирующую терапию.
При добавлении в схему лечения препарат даролутамид достоверно увеличивал выживаемость без метастазов, снижая риск метастазирования и смерти от любой причины на 59% по сравнению с группой контроля. Эта закономерность сохранялась в большинстве подгрупп пациентов независимо от времени удвоения ПСА и абсолютных значений ПСА до старта лечения.
Особое значение имеет тот фактор, что максимальная андрогенная блокада с включением даролутамида была равно эффективна у пациентов с увеличенными и неувеличенными тазовыми лимфоузлами.
Недавно были опубликованы данные, что даролутамид достоверно снижал риск смерти на 31%. 36-месячная ОВ в группе даролутамида составила 83%, что было достоверно больше, чем в группе плацебо – 77%. Несмотря на то что сроки наблюдения в исследовании пока еще невелики, кривые ОВ показали убедительное расхождение начиная с 12-го месяца наблюдения за пациентами.
Кроме этого, даролутамид продемонстрировал тенденцию к увеличению времени до прогрессии болевого синдрома: медиана показателя составила 40 месяцев в группе даролутамида, при том что в группе плацебо она была 25,5 месяца. Даролутамид позволил увеличить время до начала первой цитотоксической ХТ и, что особенно значимо для больных РПЖ, увеличивал время до первого симптомного скелетного события у больных неметастатическим КРРПЖ.
В исследовательских конечных точках даролутамид также показал преимущество по сравнению с плацебо. Прежде всего препарат увеличивал ВБП с 14,8 до 36,8 месяца, а также увеличивал время до прогрессии ПСА с 7 до 33 месяцев. Даролутамид также увеличивал время до первой инвазивной процедуры для лечения осложненного течения РПЖ и время до начала последующей противоопухолевой терапии.
Ранняя интенсификация лечения у больных с неметастатической формой заболевания потенциально может ухудшить качество жизни у больных с бессимптомным течением опухолевого процесса. Тем не менее даролутамид, согласно опросникам, снижал боль и не ухудшал качество жизни, особенно в отношении мочевых симптомов и симптомов со стороны толстой кишки.
Профиль безопасности даролутамида оказался сопоставим с плацебо. Частота любых нежелательных явлений (НЯ), а также серьезных НЯ, достигших 3–4-й степени тяжести, была сопоставима в группах даролутамида и плацебо и составила 83 и 24% и 78 и 20% соответственно. Большинство НЯ в группе даролутамида имели 1–2-ю степень тяжести.
Наиболее распространенными НЯ являлись утомляемость, боль в спине, артралгия, диарея и артериальная гипертензия. При этом частота данных НЯ была сопоставима в группах: наблюдался некий дисбаланс в пользу плацебо в отношении частоты утомляемости, однако все перечисленные НЯ крайне редко достигали 3–4-й степени тяжести в группе даролутамида.
Даролутамид продолжает изучаться, в том числе и при метастатическом гормоночувствительном РПЖ, в исследовании III фазы ARASENS, которое сравнивает доцетаксел в сочетании с даролутамидом и андрогенной депривацией и без него. Результаты данного исследования ожидаются в 2023 г.
В заключение М.И. Волкова заявила, что даролутамид – это новый высокоаффинный нестероидный антиандроген второго поколения, способный ингибировать дикий и ряд мутантных вариантов андрогенных рецепторов. В исследовании III фазы ARAMIS у больных неметастатическим КРРПЖ высокого риска прогрессирования даролутамид в сочетании с андрогенной депривацией в сравнении с только кастрационной терапией увеличивал выживаемость без метастазов, обеспечивал преимущество по вторичным исследовательским конечным точкам, показал благоприятный профиль безопасности и не ухудшал качество жизни пациентов.

Методы диагностики костных метастазов и скелетных осложнений у пациентов с мКРРПЖ

Илья Александрович ЗЕЛЬСКИЙ,
кандидат медицинских наук, ГАУЗ СО «СООД» (Екатеринбург)

В своем докладе И.А. Зельский рассказал о том, какие пути метастазирования встречаются при РПЖ и какие возможности дают специалистам современные методы диагностики костных метастазов и скелетных осложнений у пациентов с мКРРПЖ: рентгенография и КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), остеосцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).
Рассказывая о путях метастазирования РПЖ, И.А. Зельский пояснил, что есть лимфогенные и гематогенные пути диссеминации. Среди лимфогенных путей на первом месте стоят забрюшинные, внутритазовые

и внутригрудные лимфоузлы. Среди гематогенных путей диссеминирования 90% метастазов попадают в кости, а оставшиеся 10% – в легкие, печень, плевру и надпочечники. Таким образом, чтобы выявить висцеральные метастазы, специалистам необходимо оценить эти органы.

При распространенном метастатическом поражении рентгеновский снимок позволяет выйти на правильный диагноз, но не оценивает размер лимфатических узлов. Поэтому все равно будет необходимо выполнить КТ.

Метастазы в печени можно выявить по данным ультразвукового исследования. У худого пациента удастся оценить и размеры забрюшинных лимфоузлов. Однако в большинстве случаев более достоверно оценить забрюшинные лимфоузлы позволяет только КТ, она же при использовании внутривенного контрастного усиления выявит наличие метастазов в печени. КТ также позволяет обнаружить метастазы в плевре и надпочечнике.

И.А. Зельский сообщил, что костные метастазы РПЖ отличаются от большинства других опухолевых поражений тем, что в большей степени стимулируется дифференцировка остеобластов. При попадании метастатических клеток в костную ткань они стимулируют либо дифференцировку остеокластов, либо дифференцировку остеобластов, и при РПЖ в большей степени происходит размножение остеобластов.

Специалист рассказал о возможностях дополнительного лечения таких пациентов с использованием остеотропного радионуклида радия-223, механизм которого связан именно с активацией остеобластов. Клон опухолевых клеток с помощью ряда сигнальных молекул взаимодействует с окружающей костной тканью, в результате чего происходит увеличение количества остеобластов в окружающей костной ткани. Те продуцируют остеоид – вещество, которое после соединения с кальцием и фосфором станет костной тканью. Если в этот момент в организм будет введен радий, конкурентно взаимодействующий с фосфором вместо кальция, то остеоид накопит его. Если радий попадает в остеоид, он там сосредотачивается и начинает с помощью альфа-излучения убивать окружающие клетки.

Для использования этого метода необходимо выяснить, есть ли точка для приложения радия – остеоиды. Это бластические склеротические очаги, плотная костная ткань. Подходит ли в данном случае для диагностики рентгеновский снимок? При диссеминированном процессе проблем обычно не возникает. Но при диагностике анатомически сложной зоны часть очагов можно пропустить. К тому же на рентгеновском снимке неотчетливо видно метастатическое поражение.

Мультипланарная реконструкция, полученная при КТ, позволяет рассмотреть множество очагов, не видных на рентгенограмме. При диссеминированном процессе проблем с диагностикой не возникает, но при одиночных очагах эностоз и бластический метастаз на снимках настолько похожи, что очень сложно по морфологическим признакам понять, метастаз это или нет.

Эностоз – это доброкачественная костная опухоль. Он локализуется в любом месте и клиники не дает. Эностоз крупного размера бывает вытянут по оси продольной кости, а мелкого размера имеет округлый или овальный вид. Характерной особенностью эностозов является их лучистый контур. Лучики вплетаются в окружающие трабекулы и ориентированы так же, как трабекулы материнской окружающей костной ткани, что является одним из отличий эностоза от бластического метастаза. Но оценить это удается не всегда, потому что недоступно изображение высокого качества, к тому же бывают очень крупные эностозы и очень мелкие метастазы. В этом случае помогают архивные снимки: эностоз в динамике не меняет свой размер, а метастаз со временем увеличивается. Ориентироваться можно и на наличие или отсутствие метаболической активности в бластических метастазах. Следует обратить внимание и на распространенность поражения в скелете: при метастатическом страдает осевой аксиальный скелет (позвонки, кости таза, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей, ребра, грудина, лопатки, ключицы), а на дистальные, коленные и локтевые суставы поражение, как правило, не распространяется. В отличие от метастазов эностозы встречаются и в костях стоп, и в костях кистей. При большом количестве эностозов состояние называется остеопойкилией, но оно не является признаком метастатического поражения.

Еще один фактор, помогающий в диагностике, – плотность склеротического очага. При высокой плотности (среднее значение выше примерно 900 и максимальное значение выше 1060) с большой долей вероятности можно считать, что это эностоз. И.А. Зельский отметил, что он в своей практике регулярно измеряет плотность метастатических очагов и считает, что эти цифры следует увеличить примерно на 100 единиц. Его опыт показывает, что метастазы практически никогда не бывают плотнее: если брать среднюю величину, то она составляет около 1000 единиц; если брать максимальное значение, то около 1150 единиц Хаунсфилда.

Рассматривая возможности МРТ, специалист заявил, что метод выигрывает у рентгенографии и КТ, но не позволяет определить по стандартным последовательностям, имеем ли мы дело с литическими метастазами, со смешанными или бластическими. А если решается вопрос о том, можно ли применять у пациента радионуклидную остеотропную терапию, важно увидеть именно бластические метастазы. В принципе, используя дополнительную последовательность, например, оценку магнитной восприимчивости, можно определить характер структуры метастаза у пациента. Но на практике, чтобы выяснить, литический это метастаз или бластический, специалистам бывает гораздо проще сделать рентген или КТ. Таким образом, у МРТ есть ограничение: данный метод диагностики не помогает при выборе пациентов на остеотропную радионуклидную терапию. Не поможет МРТ определить, метастаз это или эностоз.

В данном случае на помощь приходит сцинтиграфия. Одним из ее типов является остеосцинтиграфия – метод оценки костной ткани. Фосфор участвует в построении новой костной ткани и вместе с кальцием или радием накапливается в новообразованном остеоиде, поэтому

при введении меченого фосфора в организм видны места формирования новообразованных остеоидов, где в дальнейшем и будет накапливаться радий. Ни в каких других местах организма радий накапливаться не будет. Остеосцинтиграфия бывает в двух вариантах: первый – это получение двухмерного планарного изображения, второй – это сцинтиграфия, совмещенная с КТ (данный метод называется ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография). ОФЭКТ/КТ позволяет получить помимо двухмерного снимка еще и полноценное КТ-изображение. Таким образом можно увидеть не только места нахождения бластических метастазов, формирующих новообразованный остеоид, но и другие процессы, не связанные с опухолью, при которых тоже идет формирование остеоида. Это прежде всего периостальная пластика при мозолях: костная мозоль – это новообразованный остеоид. Переломы могут быть не только травматические, но и стрессовые, а также может быть фиброзная дисплазия, обызвествление капсул суставов, обызвествление связок и сухожилий при хронических воспалительных процессах, что часто встречается у пожилых пациентов.

ОФЭКТ/КТ дает изображение значительно лучшего качества, чем планарная остеосцинтиграфия, и четко указывает места расположения очагов с накоплением фосфора. Дополнительная КТ позволяет увидеть линию, по которой происходит сращение костных отломков. В этом месте формируется остеоид, и он активно накапливает фосфор, то есть это не метастатическое поражение, а обычный перелом. Отдифференцировать бластические метастазы, где идет накопление фосфора, от множественных стрессовых переломов без КТ-изображения невозможно.

При проведении остеосцинтиграфии могут быть и другие проблемы. «Суперскан» – состояние, когда вся костная ткань активно накапливает радиофармпрепарат. Это бывает не только при диссеминированном метастатическом поражении, но и при миелопролиферативном или лимфопролиферативном заболевании, когда происходит склерозирование костной ткани. В таком случае плотность костной ткани позвонков и плотность подвздошных костей будет повышена, а там, где костная ткань должна быть более разрежена, может наблюдаться диффузное уплотнение, которое вызывает повышенное накопление фосфатов.

И.А. Зельский рассказал также об особенностях диагностики пациентов, принимающих стероидные гормоны. Они приводят к формированию аваскулярных некрозов. Эти участки будут накапливать фосфаты, и на остеосцинтиграмме подобные уплотнения сложно отдифференцировать.

Еще одной проблемой, затрудняющей диагностику, является хроническое воспаление. У пожилых пациентов часто наблюдаются серонегативные спондилоартропатии – поражения межпозвонковых суставов. В этом случае очаги деструкции отграничиваются склерозом, который будет накапливать фосфаты, и КТ позволяет это понять. А на сцинтиграфическом изображении отличить эти очаги от метастатического поражения сложно.

При лечении пациента радионуклидными остеотропными препаратами важно оценить его динамику по данным остеосцинтиграфии. Но облучение костей с помощью радиотропного препарата может вызвать реактивное костеобразование, которое приведет к повышенному накоплению фосфатов в этом участке, то есть будет псевдопрогрессирование. Примерно у четверти пациентов на фоне остеотропной радионуклидной терапии возникает симптом вспышки, то есть возникают новые очаги, которые проходят при последующем исследовании. Поэтому при оценке эффективности остеотропной радионуклидной терапии используется принцип «2+2»: нужно, чтобы на последующем исследовании, после того как были выявлены новые очаги накопления фосфатов, появилось не менее двух новых очагов. Тогда можно считать, что происходит действительно прогрессирование процесса. Но примерно у четверти пациентов встречается псевдопрогрессирование, и примерно у 1/5 из них действительно выявляются новые опухолевые очаги, что может создать сложности в оценке динамики.

У специалистов может возникать вопрос: делать ли ПЭТ/КТ? На сегодняшний день ПЭТ/КТ делается с тремя радиофармпрепаратами, в основном это глюкоза, холин и простатспецифический мембранный антиген (ПСМА). И.А. Зельский отметил, что для диагностики пациентов с КРРПЖ идеально подходит ПЭТ/КТ с ПСМА, поэтому ПСМА считается биомаркером РПЖ. ПСМА – это мембранный протеин, который экспрессируется в клетках предстательной железы, и в очень большом количестве именно в клетках КРРПЖ.

ПЭТ/КТ с ПСМА позволяет увидеть метастазы в висцеральных органах, лимфоузлах, опухолевые очаги в костях (в том числе и рентген-негативные) и даже те морфологические изменения, которые только начали появляться.

Специалист рассказал также и о терапии доцетакселом. Он отметил, что по морфологическим очагам оценить динамику лечения сложно, но изображение ПЭТ показывает, что количество очагов уменьшается даже несмотря на то, что анатомически изменения могут оставаться практически в изначальном объеме. И.А. Зельский также отметил, что с ПСМА есть и проблемы: бывают ложноположительные результаты, хотя большинство альтернативных диагнозов можно отсечь по данным КТ, которая проводится параллельно с ПЭТ.

Подводя итог, И.А. Зельский заявил, что для отбора пациентов с костными метастазами, подходящих на радионуклидную терапию, нужно использовать остеосцинтиграфию, а для исключения висцеральных метастазов и вторичного поражения лимфоузлов – КТ с внутривенным контрастированием. Прекрасным альтернативным вариантом является ПЭТ/КТ с ПСМА. Но при оценке динамики по остеосцинтиграфии нужно соблюдать определенную осторожность и помнить о том, что может быть псевдопрогрессирование за счет репаративного костеобразования. По ПЭТ/КТ с ПСМА оценить динамику можно более достоверно, потому что на реактивное костеобразование ПСМА не реагирует.

мКРРПЖ и Ra-223: что нового в научных исследованиях и исследованиях реальной клинической практики?

Кирилл Михайлович НЮШКО,
доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

Выступающий К.М. Нюшко напомнил, что РПЖ чаще всего метастазирует в костную ткань и проявляется болевым синдромом, а прогрессия болезни с увеличением объема метастатического поражения ухудшает качество жизни больных и требует применения методик паллиативной терапии и коррекции негативных проявлений метастатического РПЖ. Пациенты с РПЖ чаще всего умирают от прогрессии болезни и от наличия костных очагов поражения, но те, у которых не выявлено костных и висцеральных очагов, имеют благоприятный прогноз и ожидаемо высокую продолжительность жизни.

Специалист отметил, что механизм применения препаратов, направленных на костную ткань, основан на том, что кальций, входящий в состав костной ткани, и радий стоят в таблице Менделеева в одном столбце, обладают общим свойством накапливаться в очагах ремоделирования костной ткани. Плюсы применения изотопа радия-223 заключаются не только в том, что он избирательно накапливается в зоне костного очага поражения. Обладая высокой мощностью ионизирующего излучения, альфа-частицы неглубоко проникают в окружающие ткани, не вызывают повреждения костного мозга и порождают гораздо меньше побочных эффектов, чем бета-излучатели.

Альфа-частицы – это потоки ядер атома гелия. Кроме большой массы, малого пробега и малой глубины ионизирующего излучения они обладают большой повреждающей способностью, и их действие направлено на повреждение ДНК – на образование двухцепочечных разрывов ДНК и провоцирование клеточного апоптоза.

Бета-частицы – это электроны, которые намного легче альфа-частиц и обладают большей глубиной пробега, поэтому применение таких изотопов, как стронций и самарий, которые являются бета-излучателями, сопровождается большей вероятностью развития побочных эффектов, в том числе со стороны костного мозга.

К.М. Нюшко рассказал, что клиническая эффективность радия-223 рассматривалась в крупном рандомизированном исследовании третьей фазы ALSYMPCA, в котором сравнивалась терапия радием в стандартной дозе у больных с наличием костных очагов поражения, рефрактерным к кастрации РПЖ и отсутствием висцеральных метастазов с плацебо. Результаты исследования продемонстрировали значимое преимущество терапии препаратом Ксофиго – увеличение показателей ОВ пациентов по сравнению с режимом наилучшей поддерживающей терапии. При этом преимущество терапии радием-223 было более значимым во всех подгруппах пациентов, которые получали лечение, и не зависело от дифференцировки опухоли, количества очагов поражения и предшествующего лекарственного лечения.

Кроме того, анализ исследования ALSYMPCA показал, что эффективность терапии радием-223 не зависит от того, получал пациент ранее ХТ или нет: преимущество в ОВ было значимым в обеих подгруппах пациентов – как до ХТ, так и после получения доцетаксела.

Исследование ALSYMPCA также продемонстрировало, что показатель ОВ был лучше у пациентов, получивших пять-шесть инъекций. Конечные точки исследования также были достигнуты, при этом преимущество терапии Ксофиго отмечалось во всех когортах больных. Также были достигнуты преимущества ВБП, радиологической, ПСА-прогрессии и по динамике маркеров костной резорбции.

Кроме того, было показано, что терапия радием-223 никак не увеличивает побочные эффекты проводимого лечения: в группе пациентов, которые не получали данный препарат, они были даже несколько выше. Это могло быть связано с прогрессией болезни и ухудшением состояния пациента за счет прогрессирования РПЖ. Токсичность терапии на фоне лечения радием-223 тоже была минимальной.

Условия проведения рандомизированных клинических исследований все-таки отличаются от реальной клинической практики, поэтому последние вызывают особый интерес. Одним из протоколов, которые оценивали эффективность радия-223 в реальной клинической практике, был протокол iEAP, который включил 696 больных с метастатическим КРРПЖ. Большинство пациентов имели в анамнезе системную противоопухолевую терапию, большая часть пациентов получили доцетаксел, а часть больных в качестве первой линии лекарственного лечения получили либо абиратерон, либо энзалутамид. Были больные с достаточно агрессивным заболеванием, с высокими маркерами костной резорбции и уровнем ПСА. Эффективность терапии была отмечена снижением уровня ПСА: динамика более 50% отмечена у 24% больных.

Специалист подчеркнул, что в процессе терапии радием-223 динамика ПСА не является ключевым параметром и сам факт повышения уровня ПСА не говорит об отсутствии эффективности лечения. При лечении

радием-223 нужно оценивать общее состояние пациента и его клиническое самочувствие, а также учитывать все признаки радиологического прогрессирования.

Исследование iEAP продемонстрировало преимущество по ОВ, которое было сопоставимо с теми же данными исследования ALSYMPCA, проведенного ранее. ОВ во многом зависела от соматического статуса пациента: наибольшее преимущество имели больные с удовлетворительным соматическим статусом.

Количество инъекций в исследовании также играло роль: максимальная польза в виде ОВ отмечалась у тех пациентов, которые получали не менее пяти инъекций. Результаты, которые получило это ретроспективное исследование в реальных клинических условиях, были сопоставимы с рандомизированным регистрационным исследованием.

К.М. Нюшко рассказал также о протоколе REASSURE, который включил более 1000 больных КРРПЖ. Частота НЯ, на которых был сделан акцент в этом исследовании, была сопоставима с результатами, полученными в регистрационном исследовании. Специалист отметил, что токсичность лечения радием-223 была минимальна и, как правило, не требовала лечения, отсрочки терапии, снижения дозировки либо пропуска инъекции. При этом ОВ также была сопоставима с протоколом ALSYMPCA: медиана составила 15,6 месяца и демонстрировала достаточно высокую эффективность терапии радием-223.

Было также проведено рандомизированное исследование, которое сравнивало различные режимы дозирования радия-223. Оно помогло ответить на важный вопрос: если пациент ощущает пользу от не менее чем пяти инъекций препарата, стоит ли ожидать эффективности от повышения дозы введения либо от увеличения продолжительности данного режима? Исследование II фазы включило 391 пациента, которые были разделены на три группы: терапия в стандартной дозе 55 кБк/кг, в увеличенной дозировке 80 кБк/кг в виде шести инъекций и длительная терапия радием-223 в стандартной дозировке 55 кБк/кг с периодичностью раз в месяц на протяжении 12 инъекций.

Специалист сообщил, что исследование не продемонстрировало значимых преимуществ как в группе увеличения дозировки, так и в группе большего количества инъекций. Тем не менее было показано, что время до наступления первого симптоматического события, первого костного события было сопоставимо в этих группах пациентов. ОВ больных также не показала значимых различий в группе с увеличенной дозировкой и в группе с большим количеством инъекций. Тем не менее токсичность терапии, которая также анализировалась в данном исследовании, была значимо выше как в группе пациентов, которые получали более высокую дозу радия-223, так и в группе пациентов с большим количеством инъекций.

К.М. Нюшко сделал вывод, что на основании результатов регистрационного исследования и данных из исследований в реальной клинической практике остается стандартная рекомендация: применение не менее пяти-шести введений радия-223 с периодичностью раз в месяц в стандартной дозировке. Но специалист отметил, что исследования продолжаются и в будущем ожидаются новые результаты по комбинациям радия-223 с препаратом энзалутамид по сравнению с монотерапией энзалутамидом (протокол PEACE-3), по комбинации радия-223 с химиотерапией доцетакселом (протокол DORA). Но пока нет новых данных, в настоящее время радий-223 является препаратом второй линии лечения больных с метастатическим КРРПЖ с отсутствием висцеральных метастазов. Более раннее назначение радия-223 позволит пациентам получить максимальную выгоду от лечения и использовать данную опцию до развития висцерального поражения. При этом максимальную пользу от терапии радием получат пациенты с удовлетворительным соматическим статусом, отсутствием висцеральных метастазов, с шестью и более костными метастазами, а также те пациенты, которые смогут получить не менее пяти инъекций препарата. НОП [2030]

Новое отделение реабилитации после лучевой терапии в МНИОИ им. П.А. Герцена

Проявления ранних и поздних лучевых повреждений встречаются не менее чем у 20–30% пациентов после лучевой терапии. Проведение эффективного восстановления и реабилитации позволяет не только значительно сократить тяжесть их течения, но и повысить качество жизни пациентов, восстановив их трудоспособность в более ранние сроки.

Постлучевая реабилитация сегодня становится крайне актуальной темой, с каждым годом сфера применения разных видов лучевой терапии в лечении онкологических заболеваний становится все шире. Реабилитация требуется пациентам с ранними лучевыми повреждениями 2-й, 3-й и 4-й степени. По словам заведующей открывшимся отделением Н.А. Федоренко, большую группу пациентов, которым необходима специальная восстановительная терапия, составляют женщины с заболеванием молочных желез. «Многие из них приходят уже с имеющимся ограничением подвижности плечевого сустава, с отеками верхней конечности после проведенной операции на молочной железе. Еще одна группа – пациенты, которым была проведена лучевая или химиолучевая терапия опухолей головы и шеи. Они испытывают острую боль, не могут полноценно питаться. С этими же сложностями сталкиваются и больные с заболеванием пищевода и легких, прошедшие курсы лучевой терапии. У пациентов с заболеваниями прямой кишки, анального канала, перианальной кожи, предстательной железы, шейки матки, вульвы и эндометрия после облучения органов малого таза часто возникают ректиты, циститы, лучевые повреждения кожи и слизистых, требующие проведения реабилитационных мероприятий».

Проведение подобной восстановительной терапии возможно только на базе специализированных отделений лучевой терапии, специалисты которых в наибольшей степени подготовлены к всестороннему лечению ранних и поздних повреждений.

Для помощи пациентам в отделении применяются самые передовые методики – пневмокомпрессии, различные способы физического и современного лекарственного воздействия, нутритивная поддержка, дезинтоксикационная, десенсибилизирующая и общеукрепляющая терапия. Кроме того, используются различные виды ингаляций, орошения ротовой полости, физические методы воздействия на кожу и слизистые. «Мы используем комплексный подход в реабилитации пациентов. Нам важно не просто вылечить больного, но и в максимально короткие сроки вернуть его к полноценной жизни», – комментирует Наталья Анатольевна.

Запись на консультацию и лечение в отделение реабилитации после лучевой терапии проводится по телефону единого контакт-центра 8 (495) 150-11-22. НОП [2030]

Новые горизонты возможностей лекарственной терапии распространенного рака тела матки: что изменилось в клинической практике уже сегодня?

На сегодняшний день рак тела матки (РТМ) является одной из самых частых онкогинекологических патологий, занимая значимое место в структуре заболеваемости и смертности женского населения нашей страны и мира. Наиболее сложную проблему онкогинекологии представляет собой лечение распространенного и метастатического рака эндометрия, характеризующегося неблагоприятным прогнозом. Обсуждению перспективных возможностей терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом при распространенном РТМ был посвящен симпозиум «Новые горизонты возможностей лекарственной терапии распространенного рака тела матки: что изменилось в клинической практике уже сегодня?», организованный при совместной поддержке компаний Eisai и MSD в рамках конференции RUSSCO «Онкогинекология», проведенной в онлайн-формате.

Нерешенные вопросы в лечении пациентов с распространенным раком эндометрия

Светлана Викторовна ХОХЛОВА,
доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Выступающая напомнила, что, согласно современному представлению о раке эндометрия (РЭ), выделяют I и II типы РЭ.

Канцерогенез I типа РЭ (эндометриоидный), который выявляется в 70–80% случаев, обусловлен ожирением и высокими уровнями эстрогенов. Пациенты с I типом РЭ имеют избыточную массу тела, гиперплазию эндометрия, молекулярно-генетические нарушения (PI3K, PTEN, MSI, K-ras и др.).

Рак эндометрия II типа (серозный) выявляется в 20% случаев. Пациентки с II типом РЭ – это высокие и худые женщины, у которых канцерогенез развивается на фоне атрофии эндометрия.

Подход к лечению рака эндометрия зависит от принадлежности пациентки к той или иной группе риска. Согласно классификации РЭ по степени риска, группа высокого риска (15% случаев) представлена стадией I

(Gr. 3), стадиями II–IV, серозной или светлоклеточной карциномой; группа промежуточного риска (30%) – стадией IB (Gr. 1–2) и эндометриоидным гистотипом; группа низкого риска (55%) – стадией IA (Gr. 1–2) и эндометриоидным гистотипом.

Наиболее неблагоприятной в плане прогноза является группа высокого риска, для лечения которой можно использовать дистанционную лучевую терапию, химиотерапию (ХТ) и их сочетание. Для больных РЭ III–IV стадий предпочтительной считается ХТ на основе режима «паклитаксел + карбоплатин» с возможным добавлением брахитерапии.

Эффективность первой линии ХТ при распространенном или рецидивирующем РЭ изучалась в ряде рандомизированных клинических исследований III фазы, включающих комбинации цисплатина и доксорубицина (GOG 107), паклитаксела и карбоплатина (GOG 209), доксорубицина, цисплатина и паклитаксела (GOG 177). Преимущество трехкомпонентной терапии «доксорубицин + цисплатин + паклитаксел» (ТАР) по сравнению с комбинацией «доксорубицин + цисплатин» (АР) при распространенном/рецидивирующем РЭ было продемонстрировано в исследовании GOG 177. Медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в группе ТАР составили 8,3 и 15,3 месяца по сравнению с 5,3 и 12,3 месяца в группе АР. Однако в группе ТАР лечение осложнялось высокой токсичностью режима.

В настоящее время предпочтительным режимом первой линии ХТ у пациенток с распространенным РЭ или его рецидивами после локального лечения является комбинация «паклитаксел + карбоплатин» (ТС), поскольку сравнение данной комбинации с триплетом ТАР в исследовании GOG 209 не выявило статистически значимых различий в медиане ВБП (13,3 и 13,5 месяца соответственно) и медиане ОВ (36,5 и 40,3 месяца соответственно).

В исследовании II фазы GOG 129 оценивалась эффективность применения цитостатиков (этопозид, доцетаксел, топотекан, элоксатин, иксабепилон и др.) во второй линии ХТ при рецидивах РЭ. Результаты продемонстрировали весьма умеренную активность препаратов – максимально достигнутая ОВ составила 10,9 месяца.

Был проведен ряд клинических исследований II фазы по определению роли таргетной терапии (гефитиниб, лапатиниб, бевацизумаб, темсиролимус и др.) в лечении РЭ, результаты которых не продемонстрировали значительных успехов. В исследовании MITO END-2 оценивалась эффективность комбинации бевацизумаба с карбоплатином и паклитакселом в лечении распространенного РЭ в сравнении с комбинацией «карбоплатин/паклитаксел». Согласно полученным данным, добавление бевацизумаба к комбинации «карбоплатин/паклитаксел» позволило увеличить медиану ВБП по сравнению с терапией «карбоплатин/паклитаксел» (13 и 8,7 месяца соответственно). На сегодняшний день бевацизумаб входит в стандарты лечения РЭ с достаточно низким уровнем доказательности.

Изучение роли гормонотерапии РЭ имеет давнюю историю. Между тем достигнутые успехи оказываются нестойкими с медианой ВБП порядка трех месяцев. Согласно результатам исследований, при распространенном РЭ предпочтительной группой для гормонотерапии являются пациентки с эндометриоидными карциномами высокой степени дифференцировки.

Ингибиторы ароматазы также не продемонстрировали значимых результатов. В исследовании GOG 3007 оценивалась эффективность комбинации летрозола и эверолимуса в сравнении с комбинацией тамоксифена и медроксипрогестерона (Провера) при распространенном/рецидивирующем РЭ. Комбинация «летрозол + эверолимус» показала большую эффективность в увеличении времени до прогрессирования по сравнению с комбинацией «тамоксифен + медроксипрогестерон» – 6,3 против 3,8 месяца. Результаты ОВ при применении данной комбинации еще не достигнуты. Комбинация «летрозол + эверолимус» сегодня рекомендована для лечения высокодифференцированного РЭ.

Установлено, что при серозном РЭ достаточно часто выявляется гиперэкспрессия HER-2/neo. В исследовании A.N. Fader и соавт. (2018 г.) оценивалась эффективность применения трастузумаба в комбинации с ХТ при серозном РЭ. Было показано, что добавление трастузумаба к карбоплатину и паклитакселу способствует увеличению медианы времени до прогрессирования в два раза у пациентов со стадиями III–IV или рецидивирующим HER-2/neo-позитивным серозным РЭ.

На протяжении длительного времени стандартом лечения карциносаркомы эндометрия считалась комбинация паклитаксела с ифосфамидом. Однако исследование GOG 261, в котором сравнивалась эффективность комбинаций «паклитаксел/карбоплатин» и «ифосфамид/паклитаксел» при карциносаркоме матки (I–IV стадия/рецидивы), продемонстрировало равнозначную эффективность двух комбинаций в увеличении ВБП и ОВ.

Несомненно, очень важной тенденцией является изучение воздействия на молекулярно-генетические мишени при РЭ. С учетом современных данных о молекулярно-генетических нарушениях пришло понимание, что РЭ представляет собой гетерогенное заболевание, классификация которого основана на молекулярном профиле опухоли. Многообещающие предварительные результаты новых иммуноонкологических опций при РЭ позволяют надеяться на успехи в будущем.

Пока же стандартом первой линии ХТ распространенного/метастатического РЭ являются платиносодержащие режимы (паклитаксел + карбоплатин), HER-2-серозного РЭ – паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб, карциносаркомы – паклитаксел + ифосфамид. В качестве второй линии применяется монохимиотерапия препаратами платинового ряда, антрациклинами, монотерапия таргетными препаратами (бевацизумаб, темсиролимус), гормонотерапия и др.

Однако терапия первой и второй линий РЭ не обладает высокой эффективностью. Эффективность ХТ первой линии составляет порядка 40%, максимальная выживаемость – до 40 месяцев. Эффективность второй линии терапии достигает лишь 25%, а выживаемость не превышает 10 месяцев. Столь низкие результаты диктуют необходимость улучшения лечебных подходов к ведению пациенток с распространенным или рецидивирующим раком эндометрия.

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

Эффективность и переносимость комбинации Ленвимы и Китруды в лечении пациентов с распространенным раком эндометрия: результаты регистрационного исследования

Vicky MAKKER,
профессор онкологического центра Memorial Sloan Kettering (Нью-Йорк, США)

«Известно, что карцинома эндометрия, диагностированная на ранней стадии, неплохо поддается лечению, – так начала выступление профессор V. Makker, – но для прогрессирующего заболевания варианты эффективных способов фармакотерапии весьма ограниченны». Стандартом первой линии терапии распространенного РЭ является комбинация паклитаксела и карбоплатина. В случае прогрессирования заболевания после первой линии терапии пациентам с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ДНК (dMMR) рекомендована анти-PD-терапия пембролизумабом.

А что же делать в случае отсутствия микросателлитной нестабильности (MSS) у пациентов с РЭ?

В доклинических исследованиях был найден синергизм иммунопрепарата пембролизумаба в комбинации с ленватинибом. Ленватиниб – пероральный ингибитор мультикиназы, избирательно блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1–3-го типов (VEGFR 1–3), рецепторы фактора роста фибробластов 1–4-го типов (FGFR 1–4), тирозинкиназные рецепторы (RET, c-KIT), рецептор фактора роста тромбоцитов β (PDGFR-β).

В исследовании II фазы монотерапии ленватинибом при прогрессирующем, ранее подвергавшемся лечению раке эндометрия частота объективного ответа (ЧОО) составила 14,3% (по результатам независимой экспертной оценки методов диагностической визуализации по критериям RECIST, версия 1.1), медиана ВБП – 5,4 месяца.

Для оценки эффективности терапии ленватинибом в комбинации с пембролизумабом у больных с прогрессирующим метастатическим РЭ было проведено клиническое исследование KEYNOTE-146/исследование-111 (Ib–II фазы). Промежуточный анализ данных (на 15.12.2017) показал, что к 24-й неделе наблюдения ЧОО достигала 39,6% независимо от статуса микросателлитной нестабильности.

Окончательные результаты исследования KEYNOTE-146/исследования-111 были представлены на конгрессе ESMO (2019 г.). В исследование были включены 108 пациенток старше 18 лет (медиана возраста 65 лет) с метастатическим РЭ, статус EGOC соответствовал ≤ 1, с ожидаемой продолжительностью жизни 12 недель. Примерно половина пациенток получила две и более линий терапии. Больные получали ленватиниб в дозе 20 мг внутрь ежедневно плюс пембролизумаб в дозе 200 мг в/в каждые три недели. Первичной конечной точкой была ЧОО через 24 недели наблюдения. Вторичные конечные точки включали длительность ответа (ДО), ВБП, ОВ, медиану ВБП и общей продолжительности жизни, токсичность. Оценка размеров опухоли проводилась исследователями по критериям иммуноассоциированного RECIST (immune-related RECIST, irRECIST).

Из 108 участниц исследования микросателлитно стабильные опухоли диагностированы у 94 (87%), MSI-опухоли – у 11 (10%) пациенток и у трех пациенток статус стабильности определить не удалось. Гистологически они распределялись следующим образом: эндометриоидная аденокарцинома диагностирована у 54%, серозный рак – у 32%, светлоклеточный – у 5%, другие морфологические варианты – у 8%.

Среди 94 пациенток без MSI-H/dMMR эндометриоидную аденокарценому имели 48,9% больных, среди 11 пациенток с MSI-H/dMMR эндометриоидная аденокарцинома выявлялась в 72,7% случаев. Позитивный статус PD-L1 определялся у 48,9% пациенток с микросателлитно стабильными опухолями и у 63,6% с MSI-опухолями.

Объективный ответ на 24-й неделе по критериям irRECIST составил 36,2% в группе больных без MSI-H/dMMR и 63,6% в группе с MSI-H/dMMR. Объективный ответ и продолжительность ответа по независимому радиологическому анализу согласно RECIST-1.1 были: 38,3% и продолжительность ответа не достигнута в группе без MSI-H/dMMR, 63,6% и продолжительность ответа не достигнута в группе пациентов с MSI-H/dMMR. Для всей когорты медиана продолжительности ответа составила 14,8 месяца.

Полный ответ опухолей по RECIST-1.1 был получен: при эндометриоидном раке – в 2,2% случаев, при неэндометриоидном – в 18,8%, при серозном – в 21,2%, при светлоклеточном – в 40% случаев. На фоне проведенного лечения уменьшение размера опухоли более чем на 50% отмечалось в 31% случаев. При медиане наблюдения 18,7 месяца медиана ОВ 108 пациентов составила 16,7 месяца, в группе больных без MSI-H/dMMR – 16,4 месяца, в группе пациентов с MSI-H/dMMR она не была достигнута. Эффект терапии не зависел от экспрессии PD-L1 и гистологии опухоли.

Первичная конечная точка – ЧОО через 24 недели составила 38%. Из 102 пациенток с оцениваемыми по критериям irRECIST опухолями сумма диаметров целевых очагов поражений уменьшилась (любого размера) по сравнению с исходным уровнем у 86 (84,3%), у 31 (30,4%) пациентки наблюдалось максимальное снижение 50% и более, у 13 (12,7%) – 75% и более. Что касается вторичных конечных точек, ЧОО у пациенток, ранее получавших лечение рака эндометрия, составила 38,9%, а медиана ДО – 21,2 месяца. У ответивших на лечение пациенток оценка вероятности ДО ≥ 6 месяцев по методу Каплана – Мейера составила 87%, а ДО ≥ 12 месяцев – 63%. Медиана ВБП составила 7,4 месяца, медиана ОВ – 16,7 месяца. Ответы опухолей были одинаковыми независимо от оценки исследователем или IIR и критериев опухолевого ответа. Следует отметить, что 35,8% пациенток с PD-L1-позитивными опухолями и 39,5% пациенток с PD-L1-негативными опухолями имели объективные ответы по оценке исследователя согласно критериям irRECIST. У пациенток с MSS/pMMR-опухолями ЧОО при оценке исследователем по критериям irRECIST составила 37,2%. У пациенток с MSI-H/dMMR-опухолями ЧОО составила 63,6%. Медиана ДО не оценивалась у пациенток с MSS/pMMR-опухолями и составила 21,2 месяца у пациенток с MSI-H/dMMR.

Частота нежелательных явлений (НЯ) составила 97%. Запланированное лечение по причине токсичности было прекращено досрочно в 18,5% случаев. Редукция дозы ленватиниба понадобилась 64% пациентов. Серьезные побочные эффекты, обусловленные лечением, отмечались у 69% больных. Были зафиксированы два летальных исхода. Наиболее частыми побочными явлениями 3–4-й степени тяжести были гипертензия (32%), слабость (8%) и диарея (6,5%). Наиболее частой иммуноопосредованной токсичностью был гипотиреоз (47,2%), серьезным НЯ – кожные реакции (4,6%). Средняя продолжительность терапии ленватинибом в комбинации с пембролизумабом составила 8,5 месяца (8,2 месяца для ленватиниба и 7,3 месяца для пембролизумаба). У 120 (96,8%) пациенток наблюдались НЯ любой степени тяжести, связанные с лечением. У 83 (66,9%) больных зарегистрированы НЯ 3-й или 4-й степени тяжести, связанные с лечением. В целом 22 (17,7%) участницы прекратили применение одного или обоих исследуемых препаратов из-за НЯ, связанных с лечением, 19 (15,3%) пациенток прекратили прием ленватиниба, 15 (12,1%) – пембролизумаба, 11 (8,9%) – обоих исследуемых препаратов. НЯ, связанные с лечением, привели к временной отмене ленватиниба и/или пембролизумаба у 87 (70,2%) пациенток и снижению дозы ленватиниба у 78 (62,9%). Средняя доза ленватиниба была 14,4 мг/сут, а средняя доля ленватиниба от запланированной дозы составила 71,9%. 11 (8,9%) пациенток продолжали принимать ленватиниб в течение шести месяцев и более после первого дня первого цикла без снижения дозы. У 71 (57,3%) пациентки зарегистрированы ожидаемые НЯ, связанные с терапией пембролизумабом. Гипотиреоз был наиболее частым из этих НЯ и встречался у 59 (47,6%) больных.

На основании результатов исследования профессор V. Makker сформулировала следующие выводы:

- комбинация «ленватиниб + пембролизумаб» показывает высокую противоопухолевую активность в терапии больных с прогрессирующим после предыдущего лечения распространенным РЭ, независимо от статуса MSI, экспрессии PD-L1 и гистологии опухоли;
- комбинация «ленватиниб + пембролизумаб» демонстрирует стойкий длительный эффект;
- профиль безопасности комбинированной терапии «ленватиниб + пембролизумаб» сопоставим с профилем безопасности монотерапии каждым из препаратов, за исключением гипотиреоза, частота которого в исследовании была выше;
- исследование III фазы комбинации «ленватиниб + пембролизумаб» в сравнении с доксорубицином или еженедельным паклитакселом в поздних линиях лечения РЭ тоже показало хорошие результаты.

Столь впечатляющие данные позволили FDA (Food and Drug Administration), Австралийской администрации лекарственных средств (Australian Therapeutic Goods Administration) и Министерству здравоохранения Канады (Health Canada) вынести решение о регистрации комбинации ленватиниба с пембролизумабом для терапии пациентов с распространенным РЭ без наличия MSI-H или dMMR, заболевание которых прогрессирует после предшествующей системной терапии и не подлежит излечивающему хирургическому лечению или лучевой терапии.

Программа клинических исследований III фазы комбинации «ленватиниб + пембролизумаб» при РТМ продолжается. В настоящее время проводится мультицентровое рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-775 по оценке эффективности терапии комбинацией «ленватиниб + пембролизумаб» в сравнении со стандартной ХТ при лечении рецидивов РТМ после первой линии системной терапии препаратами платины.

Исследование MK-7902-001 (LEAP-001) посвящено оценке эффективности лечения комбинацией «ленватиниб + пембролизумаб» в сравнении с первой линией ХТ комбинацией «паклитаксел + карбоплатин» у пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РЭ. В настоящее время для участия в исследовании проводится набор кандидатов.

По словам профессора V. Makker, накопленный клинический опыт позволяет утверждать, что эффективность и профиль токсичности комбинации ленватиниба и пембролизумаба при лечении распространенного РЭ в условиях рутинной практики сопоставимы с показателями эффективности и токсичности, которые были продемонстрированы в исследовании KEYNOTE-146.

V. Makker особо подчеркнула, что важно уметь грамотно осуществлять редукцию дозы препарата по

причине токсичности, чтобы иметь возможность продолжить запланированное лечение. Во время проведения первых двух циклов терапии необходимо еженедельно встречаться с пациентом и обсуждать ход лечения, приглашая к обсуждению профильных специалистов.

Безусловно, клинические подходы нужно разрабатывать с учетом отличительных особенностей пациента, наличия коморбидных патологий, гипертонической болезни, прежде всего у больных старше 70 лет, и по возможности их корректировать до начала противоопухолевой терапии. Только слаженная работа мультидисциплинарной команды с участием химиотерапевта, хирурга-онколога, радиолога, лучевого терапевта, гастроэнтеролога, дерматолога, нефролога, эндокринолога, морфолога, а также медсестры, работника социальной службы позволяет добиться успеха, отметила выступающая.

Микросателлитная нестабильность: важный тест в рутинной практике онколога

Никита Александрович САВЕЛОВ,
заведующий патологоанатомическим отделением Московской городской онкологической больницы № 62

Эффективность MSI как предиктивного теста актуальна для опухолей желудочно-кишечной трубки и тела матки, так начал выступление Н.А. Савелов. Это тот спектр опухолей, для которых определение MSI является предиктивным тестом для назначения монотерапии пембролизумабом, а добавление ленватиниба открывает новые перспективы.

MSI в опухоли является отражением дефицита системы MMR. Ее уникальность как особого патогенетического механизма развития опухолей, базирующегося на гипермутабельности и иммуногенности, нашла отражение в молекулярной классификации РТМ.

Традиционно РТМ разделяли на два типа в зависимости от патоморфологического варианта опухоли (эндометриоидный и неэндометриоидный). В большинстве случаев наличие MSI характерно для эндометриоидной аденокарциномы. Более современной считается классификация РТМ, основанная на молекулярном профиле опухоли, в которой выделяют четыре типа: POLE-ультрамутированный, MSI-гипермутированный (MSI-H), с низким числом копий и высоким числом копий (серозоподобный). Самым неблагоприятным является серозоподобный, несущий мутации TP53.

Молекулярная характеристика РЭ имеет большое практическое значение для обоснования выбора фармакотерапевтического подхода, особенно если патоморфолог является членом мультидисциплинарной команды. Как отметил докладчик, именно патолог может четко определить необходимость применения тех или иных молекулярных тестов при разных типах РТМ и никогда не посоветует клиницистам проводить тестирование на MSI при эндометриоидной аденокарциноме тела матки с плоскоклеточной метаплазией Gr. 1.

MSI оценивают двумя основными методами – иммуногистохимическим (ИГХ) и полимеразно-цепной реакции (ПЦР). В первом случае в клетках опухоли производится оценка четырех генов: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Любой из четырех возможных вариантов отсутствия экспрессии данных генов (*MSH6*, *PMS2*, *MLH1*/*PMS2*, *MSH2*/*MSH6*) свидетельствует о дефиците системы MMR. Панель из этих четырех генов считается наиболее оптимальной для скрининга, поэтому начальный скрининг нельзя выполнять, используя только два антитела – *PMS2* и *MSH6* [21].

ПЦР-диагностика MSI построена на выявлении специфических последовательностей микросателлитов. Заключение о высоком уровне MSI (MSI-H) делается при наличии несоответствия в двух и более маркерах. Заключение о стабильном уровне (MSS) делается, когда стабильны все маркеры.

Какой из методов предпочтительнее? Чувствительность и специфичность обеих методик высоки. По оценкам, ИГХ-тест может оказаться ложноотрицательным в случаях некоторых миссенс-мутаций или метилирования промоутера MLH1. ПЦР-диагностика MSI может не определить часть больных с мутациями *MSH6*, *MSH2*.

По мнению Н.А. Савелова, чаще всего причина неправильного диагноза кроется в непрофессионализме самих исследователей. В качестве примера он привел результаты двух исследований, проведенных в локальной и центральной лабораториях. Патологи локальной лаборатории методом ИГХ выявили дефицит системы репарации неспаренных оснований в опухоли, хотя образец был некачественный, с выраженным нарушением антигенной сохранности. Специалисты французской центральной лаборатории сделали верное заключение об отсутствии дефицита системы MMR – при определении методом ПЦР опухоль оказалась микросаттелитно стабильной. «Если хорошая команда, то она вытягивает даже плохие случаи и дает клиницистам надежную и достоверную информацию», – пояснил он.

Безусловно, оба метода являются дополняющими друг друга. Впрочем, у ИГХ перед ПЦР есть ряд существенных преимуществ – это возможность прово-

дить тестирование в той же лаборатории, сразу после получения гистологического диагноза и использовать значительно меньше биоптатного материала и опухолевых клеток для корректной интерпретации данных. Кроме того, иммуногистохимический тест позволяет вычленить когорту пациентов, которым нужен медицинский генетик для выявления синдрома Линча в их семье, особенно с учетом того, что до 20% семей имеют феномен ложного отцовства.

Согласно рекомендации ESMO (European Society for Medical Oncology, 2019), начинать тестирование относящихся к синдрому Линча опухолей (колоректальный рак, рак желудка, РТМ и др.) на MSI следует с иммуногистохимического теста. ПЦР-диагностику можно применять на втором этапе для сомнительных случаев при иммуногистохимическом тестировании, а также при изолированном нарушении экспрессии *PMS2* и *MSH6*.

Завершая выступление, Н.А. Савелов представил образец собственного патологоанатомического исследования фрагмента яичника с ростом эндометриоидной карциномы методом ИГХ с целью определения потери экспрессии ферментом репарации ДНК, особо подчеркнув значение правильно сформулированного заключения. Согласно иммуногистохимическому заключению, в опухоли была обнаружена потеря экспрессии *MLH1* и *PMS2*, что характерно для MSI.

Место новой комбинации в алгоритме лечения больных РЭ

Александра Сергеевна ТЮЛЯНДИНА,
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Выступающая кратко охарактеризовала методы лечения больных РЭ, обозначив основные позиции для назначения терапии комбинацией «пембролизумаб + ленватиниб».

Сегодня в распоряжении онкологов имеются шесть опций лечения РЭ: хирургическое лечение, лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ), гормонотерапия (ГТ), иммунотерапия (ИТ) и сочетание иммунотерапии с таргетной терапией.

Хирургическое лечение является наиболее эффективным методом при РТМ I и II стадий, тактика которого определяет тактику последующей адъювантной ЛТ, применяющейся и при рецидивах заболевания. ХТ используется в качестве адъювантной терапии и системной терапии первой, второй и последующих линий при РТМ III–IV стадий. ГТ рассматривают в качестве метода лечения диссеминированного РЭ. ИТ показывает эффективность при наличии микросателлитной нестабильности РЭ. Иммунотерапия в комбинации с таргетной терапией демонстрирует противоопухолевую активность у пациентов с микросателлитно стабильным РЭ.

Тактика лечения распространенного рака тела матки после адекватного хирургического стадирования предусматривает проведение адъювантной ХТ с последующей брахитерапией или дистанционной ЛТ.

Стандартом первой линии ХТ считается комбинация паклитаксела с карбоплатином, а при серозном РЭ с наличием позитивного HER2neu – тройная комбинация «паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб». Показаниями к назначению ХТ в качестве первой линии являются рецидив или диссеминированная форма болезни, низкая степень дифференцировки, быстрый рост опухоли, поражение висцеральных органов.

ГТ может использоваться в качестве первой линии терапии распространенного РЭ при положительном гормональном статусе опухоли, степени дифференцировки Gr. 1–2, при вялотекущем прогрессировании болезни с отсутствием поражения висцеральных органов. С этой целью рекомендованы к применению медроксипрогестерон, ингибиторы ароматазы, тамоксифен.

Лечение РЭ начинают с хирургического вмешательства, по результатам которого принимается решение о необходимости проведения адъювантной ЛТ или ХТ. При прогрессировании заболевания план дальнейшего лечения определяется индивидуально. По возможности осуществляется операция. Если она невозможна, рассматривается вероятность применения ЛТ или ГТ. При отсутствии показаний к хирургическому лечению, ЛТ и ГТ в качестве терапии первой линии назначают ХТ.

При последующем прогрессировании РТМ целесообразно определять MSI. Во второй линии лечения пациентам с MSI показана иммунотерапия пембролизумабом. Больным с микросателлитно стабильными опухолями с прогрессированием после первой линии ХТ рекомендуется назначать комбинацию пембролизумаба с ленватинибом.

Для того чтобы назначить комбинацию «пембролизумаб + ленватиниб», необходимо учитывать ряд факторов. К обязательным факторам относятся проведенный курс системной ХТ, отсутствие необходимости в ЛТ и хирургическом лечении, а также отсутствие MSI-H/dMMR. Не имеют значения такие

факторы, как стадия заболевания, гистологический тип, степень злокачественности, какой рецидив/ прогрессирование по счету.

Следует учитывать, что прогрессирование опухолевого процесса чаще всего наблюдается при РТМ III–IV стадий. Пациентам с РЭ III–IVA стадий в случае прогрессирования после хирургического лечения, адъювантной ЛТ/ХТ вновь проводят хирургическое лечение либо ЛТ или ГТ. Пациентам с РЭ IVB стадии после прогрессирования при отсутствии показаний к хирургическому лечению, ЛТ и ГТ сразу назначают ХТ.

В случае дальнейшего прогрессирования больным определяется статус MSI, наличие которого является показанием к назначению терапии пембролизумабом, а отсутствие MSI-H/dMMR – показанием к назначению терапии комбинацией «пембролизумаб + ленватиниб».

Каждый раз, уточняя ситуацию с ведением больных РЭ III–IV стадий, важно принимать во внимание срок начала прогрессирования заболевания после окончания адъювантной терапии. В случае агрессивного развития опухолевого процесса и прогрессирования РЭ менее чем через шесть месяцев от момента окончания адъювантной ХТ рекомендовано сразу, без назначения первой линии ХТ, провести определение статуса MSI и при его отсутствии провести терапию комбинацией «пембролизумаб + ленватиниб».

Завершая выступление, А.С. Тюляндина представила портрет больной РЭ, являющейся кандидаткой для терапии комбинацией «пембролизумаб + ленватиниб».

Ситуация 1. Пациентка после первичного хирургического лечения не получала адъювантную терапию. Прогрессирование опухолевого процесса дает основание назначить ей первую линию ХТ комбинацией «паклитаксел + карбоплатин». В случае дальнейшего прогрессирования при отсутствии показаний к хирургическому лечению, ЛТ и ГТ, а также при отсутствии MSI-H/dMMR пациентке можно назначить терапию комбинацией «пембролизумаб + ленватиниб».

Ситуация 2. Пациентка с РЭ III или IVA стадии после оперативного вмешательства получала адъювантную системную ХТ. Однако по окончании ХТ через шесть месяцев началось прогрессирование опухолевого процесса. В таком случае пациентке проводят определение статуса MSI и при отсутствии MSI-H/dMMR пациентка становится кандидаткой для перспективной терапии комбинацией «пембролизумаб + ленватиниб».

Ситуация 3. Пациентка с РЭ III или IVA стадии получала неоадъювантную ХТ до хирургического лечения и адъювантную ЛТ или ХТ после оперативного вмешательства. Как правило, это пациентка с неблагоприятным прогнозом и быстрым (менее шести месяцев) прогрессированием опухолевого процесса после ХТ. В случае такого прогрессирования заболевания пациентке определяют статус MSI. Отсутствие MSI-H/dMMR дает основание назначить больной терапию комбинацией «пембролизумаб + ленватиниб».

Что определяет эффективность новой комбинации? Разбор клинических ситуаций

Елена Александровна УЛЬРИХ,

доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Для того чтобы продемонстрировать возможность применения комбинации пембролизумаба с ленватинибом в условиях рутинной практики, Е.А. Ульрих привела в пример два клинических случая.

Первый – серозный рак эндометрия.

У пациентки 59 лет появились жалобы на кровянистые выделения из половых путей на фоне 12-летней менопаузы. Имела две беременности, перенесла два аборта. По результатам проведенного в ноябре 2018 г. раздельного диагностического выскабливания полости матки на основании гистологического заключения (опухолевые клетки экспрессируют p53, p16, ER, Ki-67 80%, PR, WT 1 – фокальная экспрессия; рецепторы эстрогенов, %: 80 (5+) = 5; рецепторы прогестерона, %: 5 (2+) = 2, Ki-67 80%, P53 90%) был установлен диагноз «серозный рак эндометрия».

При проведенном обследовании было показано, что всю полость матки занимает опухолевое образование, инфильтрирующее миометрий до серозы. Общая протяженность опухолевых изменений – 85 × 53 × 46. Увеличенные подвздошные/парааортальные лимфоузлы.

Лечение началось с хирургического вмешательства. Были выполнены лапаротомия, гистераднексэктомия, подвздошная/парааортальная лимфаденэктомия, оментэктомия.

Заключение. Серозная карцинома тела матки high grade с инвазией в миометрий на всю его толщину и инвазией в серозную оболочку тела матки; опухоль распространяется на шейку матки с инвазией на строму на всю толщину. Метастазы: в парааортальных, наружных тазовых лимфоузлах слева и внутренних тазовых лимфоузлах справа, без выхода за

пределы капсульных узлов. Большой сальник обычного строения. ER, PR (-), p53 (+), Ki-67 76%, HER2 (-). Диагноз: рак эндометрия III C2 pT3aN2MOG3. Пациентке были проведены послеоперационная химиолучевая терапия (48 Гр) и четыре курса химиотерапии. Через пять месяцев после лечения зарегистрирован рецидив болезни. Были выявлены метастазы в области промежности (задняя спайка вульвы), множественные метастазы в легкие, метастазы в кости (остеосцинтиграфия).

По данным профессора Е.А. Ульрих, среди всех форм РТМ частота встречаемости серозного рака эндометрия составляет 6%. Результаты post-hoc-анализа исследования PORTEC-3 подтвердили необходимость назначения пациенткам со столь агрессивным раком, каковым является серозный РЭ, комбинированного адъювантного лечения, включающего ЛТ и системную ХТ. Однако, несмотря на проведенную после оперативного вмешательства химиолучевую терапию и несколько курсов ХТ, у пациентки через пять месяцев после терапии было выявлено прогрессирование опухолевого процесса.

Какой вариант лечения будет наиболее эффективным для пациентки с рецидивирующим раком эндометрия III C2 pT3aN2MOG3? Серозный рак плохо реагирует на монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек. Однако улучшить ответ можно с помощью комбинации ингибитора контрольных точек пембролизумаба с мультикиназным ингибитором ленватинибом. Результаты исследования KEYNOTE-146/исследования-111 показали высокую противоопухолевую активность комбинации «пембролизумаб + ленватиниб» у больных серозным раком эндометрия. «Я считаю, что наша пациентка является кандидатом для проведения терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом», – констатировала докладчик.

Клинический случай 2. Эндометриоидная карцинома G1.

Пациентка 53 лет обратилась с жалобами на нарушение менструального цикла. По результатам биопсии эндометрия на основании гистологического заключения был поставлен диагноз «эндометриоидная карцинома G1». Проведенная МРТ показала: опухоль матки с признаками инвазии миометрия более ½, солидные опухоли обоих яичников, карциноматоз. По данным КТ были обнаружены метастатически измененный большой сальник, асцит и карциноматоз.

Для того чтобы увеличить резектабельность опухолей, пациентке А. были проведены три курса неоадъювантной ХТ. По мнению профессора Е.А. Ульрих, при столь распространенном опухолевом процессе такой подход может быть оправдан. Это подтверждают и результаты ряда клинических исследований, хотя их статистическая достоверность несколько варьирует. Например, в исследовании I. Wilkinson-Ryan и соавт. (2015 г.) показано, что оптимальная циторедукция после неоадъювантной терапии имела место в 70% случаев по сравнению с 32% в группе без предшествующей неоадъювантной терапии (p = 0,23).

Таким образом, пациентке были проведены три курса трехкомпонентной неоадъювантной ХТ. По данным КТ выявлено увеличение карциноматоза, асцита. МРТ показала уменьшение инфильтрации миометрия и размеров опухоли правого яичника, а также увеличение размеров опухоли левого яичника и асцита в малом тазу.

Затем пациентке А. было проведено хирургическое вмешательство – выполнены лапаротомия, гистераднексэктомия, частичная перитонэктомия, подвздошная, парааортальная лимфаденэктомия и оментэктомия.

Были получены следующие результаты морфологического исследования: эндометриоидная карцинома G2, инвазия в ½ миометрия, инвазирующая в строму, с метастазами в брюшину, большой сальник. ER 90%, PR 90%, Ki-67 40%, p16 – focal positive. Данные ИГХ показали: PMS2 – negative, MLH1 – negative, PTEN – negative, PD-L1 – positive 1%, p53 – 20%, MSI-H/dMMR – negative.

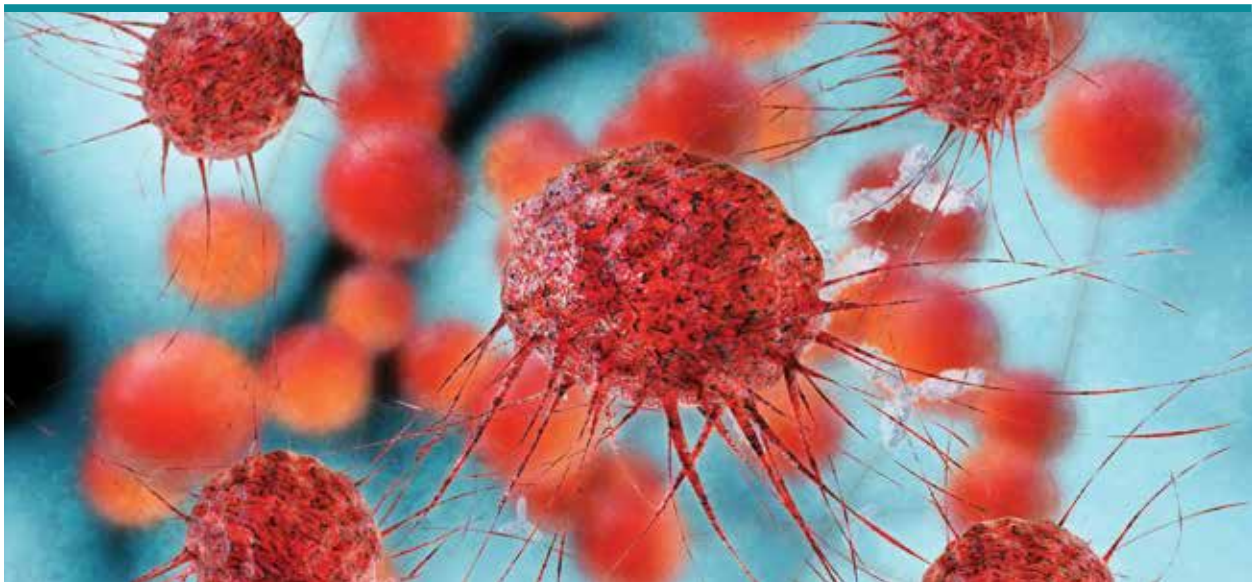
Заключительный диагноз: рак эндометрия IV стадии pT1bN2M1G2, состояние после неоадъювантной химиотерапии (три курса CAP), циторедуктивной операции.

Контрольное обследование с помощью КТ через полтора месяца после лечения выявило асцит и карциноматоз в области малого таза. По словам профессора Е.А. Ульрих, пациентка является кандидаткой для терапии комбинацией «пембролизумаб + ленватиниб».

Завершая выступление, Е.А. Ульрих подчеркнула, что частота встречаемости распространенных форм РЭ составляет 20% и нередко они представлены агрессивными гистологическими типами, основным методом лечения которых является хирургическое вмешательство. Однако плохой прогноз заболевания диктует необходимость дополнительных методов лечения.

Последовавшая за выступлениями экспертов дискуссия показала значимый интерес участников симпозиума к затронутым в ходе его работы вопросам. Подводя итоги, модератор симпозиума А.С. Тюляндина отметила, что лечение распространенного РЭ является трудноразрешимой задачей, требующей мультидисциплинарного подхода. Определенные перспективы в лечении больных РЭ с прогрессированием после первой линии терапии ХТ связаны с комбинацией ленватиниба и пембролизумаба, которая продемонстрировала в исследованиях высокую противоопухолевую активность. Этот эффект особенно ценен для больных с микросателлитно стабильными опухолями, доля которых остается очень высокой. Комбинация «ленватиниб + пембролизумаб» зарегистрирована в США, Австралии, Канаде и России для терапии пациентов с распространенным РЭ без MSI-H/dMMR, заболевание которых прогрессирует после предшествующей системной терапии и не подлежит излечивающему хирургическому вмешательству или облучению. НОП [2030]

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ



Ранняя интенсификация гормонального лечения распространенного рака предстательной железы

За последние пять лет стандарты гормонального лечения распространенного рака предстательной железы (РПЖ) сильно изменились. Ранняя интенсификация гормонального лечения стала основным трендом в терапии. Концепция комбинированной терапии с использованием химиотерапии или антиандрогенов нового поколения вышла за рамки кастрационной резистентности и пришла на смену ранее широко применявшейся максимальной андрогенной блокаде при метастатическом гормоночувствительном РПЖ (мГЧРПЖ). У пациентов с кастрационно-резистентным статусом лекарственное лечение показано теперь не только при наличии отдаленных метастазов, но и при отсутствии метастазов. О возможностях комбинированной гормонотерапии мГЧРПЖ, о том, когда следует начинать комбинированную гормональную терапию при наступлении кастрационной резистентности у больных РПЖ без отдаленных метастазов, и о современных стандартах последовательного лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) – в обзоре выступления экспертов-онкоурологов на сателлитном симпозиуме компании Astellas, прошедшем 30 сентября 2020 г. в рамках XV Международного конгресса Российского общества онкоурологов.

Выбор комбинированной терапии для пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Антонио Алькарас,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением урологии
Hospital Clínic de Barcelona (Испания)

О современных стандартах лечения больных мГЧРПЖ в своем выступлении рассказал профессор Антонио Алькарас. Лечение этой категории пациентов не менялось на протяжении почти 70 лет. Кастрация, фармакологическая или хирургическая, остается основой лечения, но более не

является единственной лечебной опцией. Вектором новых рекомендаций является комбинация кастрации с другими лекарственными препаратами, которые уже знакомы специалистам при КРРПЖ, теперь доказана их эффективность при мГЧРПЖ. Андрогендепривационная терапия (АДТ) в монорежиме может применяться только при наличии противопоказаний или отсутствии возможности проведения комбинированного лечения (уровень рекомендаций С). Согласно современным рекомендациям, АДТ следует сочетать либо с коротким курсом химиотерапии, либо с применением антиандрогенов нового поколения (абиратерон, апалутамид, энзалутамид).

Рекомендована одна из следующих схем лекарственного лечения мГЧРПЖ:

- АДТ + 6 курсов химиотерапии доцетакселом (уровень рекомендаций А);
- АДТ + абиратерон и преднизолон (уровень рекомендаций А);
- АДТ + апалутамид (уровень рекомендаций А);
- АДТ + энзалутамид (уровень рекомендаций А);
- АДТ + лучевая терапия на область предстательной железы (при малом объеме метастатического поражения) (уровень рекомендаций В).

Наличие нескольких лечебных опций всегда предусматривает дифференцированный подход к каждому пациенту при выборе терапии. В этом случае следует вспомнить не только о наличии противопоказаний у конкретных препаратов, но и о различии между пациентами, имеющими разные локализации и объем метастатического поражения. Известно, что стадии M1a (метастазы в нерегиональные лимфатические узлы), M1b (метастазы в кости) и M1c (другие локализации отдаленных метастазов) по классификации TNM 2017 г. имеют различный прогноз. Также очень важным является определение объема метастатического поражения, которое получено в крупных клинических исследованиях, поменявших рутинную клиническую практику.

Критерии CHAARTED определяют **большой объем метастатического поражения** как:

1) наличие висцеральных метастазов;
1) ≥ 4 костных метастазов (хотя бы один метастаз за пределами позвоночника и таза).

Критерии LATITUDE* определяют **мГЧРПЖ высокого риска** как:

1) наличие висцеральных метастазов;
2) ≥ 3 костных метастазов любой локализации;
3) сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8.

В клиническом исследовании III фазы GETUG-2015 были валидированы факторы риска прогностической модели Glass, разработанной в 2003 г., на современной популяции пациентов. Было включено 385 больных мГЧРПЖ, которые получали АДТ с и без химиотерапии доцетакселом. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе хорошего прогноза (49%) составила 69,0 месяцев, промежуточного прогноза (29%) – 46,5 месяца, неблагоприятного прогноза (22%) – 36,6 месяца ($p = 0{,}001$). Пятилетняя общая выживаемость больных для перечисленных трех групп прогноза составила 60,7, 39,4 и 32,1% соответственно ($p = 0{,}001$). По данным однофакторного анализа, наиболее значимыми факторами риска являлись уровень щелочной фосфатазы, выраженность болевого синдрома, уровень гемоглобина, лактатдегидрогеназы и наличие метастазов в кости скелета. Щелочная фосфатаза имела наибольшее прогностическое значение, позволяя выявить пациентов с плохим и хорошим прогнозом. Медиана ОВ больных с уровнем щелочной фосфатазы в пределах нормы и выше нормы составила 69,1 и 33,6 месяца, а пятилетняя ОВ – 62,1 и 23,2% соответственно.

Принимая во внимание критерии Glass, можно стратифицировать пациентов на группы прогноза. При хорошем прогнозе ожидается более высокая продолжительность жизни, примерно 60 месяцев, у 60% больных. Это отличает данную группу от группы с неблагоприятным прогнозом, где выживаемость составляет менее трех лет. Таким образом, чтобы упростить оценку прогноза по критериям Glass, можно использовать только уровень щелочной фосфатазы. При нормальном уровне щелочной фосфатазы у пациента будет более длительная ожидаемая продолжительность жизни, при измененных показателях щелочной фосфатазы – неблагоприятный прогноз. Все эти данные также поддерживаются фундаментальными исследованиями. Показано, что экспрессия микроРНК-200c может быть предиктором олиго- и полиметастатического поражения при РПЖ.

Антонио Алькарас напомнил, что за последние 15 лет у специалистов появилось много новых возможностей для лечения мКРРПЖ, а революция в терапии мГЧРПЖ произошла относительно недавно. Только в 2015 г. была доказана эффективность доцетаксела в комбинации с АДТ у этой категории больных. Эксперт рассказал о трех наиболее значимых клинических исследованиях препарата, совокупно включавших более 3000 больных. Первое – американское исследование CHAARTED, в котором пациенты ($n = 790$) были стратифицированы в зависимости от объема метастатического поражения. Доказано, что проведение шести циклов доцетаксела 75 мг/м^2 на фоне АДТ приводило к достоверному улучшению выживаемости больных по сравнению с АДТ без химиотерапии. Пациенты с большим объемом метастатического поражения (критерии CHAARTED представлены выше) в группе доцетаксела продемонстрировали значительно более высокую медиану выживаемости (51,2 месяца), чем в контрольной группе – только 34,4 месяца ($p < 0{,}001$). У пациентов с малым объемом метастатического поражения различия в ОВ были недостоверны. Таким образом, преимущество от добавления доцетаксела в начале АДТ следует ожидать у больных мГЧРПЖ с большим объемом метастатического поражения, который может быть определен по критериям CHAARTED. При малом объеме метастатического поражения раннее начало химиотерапии не дает преимущества.

Второе исследование GETUG-AFU-15 опубликовали французские специалисты. Это открытое рандоми-

* Необходимо наличие двух из трех факторов риска.

зированное исследование III фазы. В нем изучалась эффективность проведения уже девяти циклов доцетаксела в комбинации с АДТ по сравнению с АДТ в моноварианте. В результате получено улучшение времени до прогрессирования, но не ОВ. Отмечается, что в исследовании GETUG-AFU-15 большинство пациентов имели малый объем метастатического поражения, а подгруппы пациентов с большим объемом метастатического поражения, получавшие разную терапию, были относительно малы для статистического анализа, в связи с чем различия между группами лечения могли быть недостоверны. Около 80% пациентов из группы АДТ получали спасительную терапию доцетакселом при наступлении кастрационной резистентности, что также оказало влияние на результаты ОВ.

Таким образом, имеется одно исследование с положительными результатами и одно с отрицательными: CHAARTED показало преимущество в ОВ, а в GETUG-AFU-15 его не было. Финальную точку в этом вопросе поставило исследование STAMPEDE, в котором пациенты, получившие шесть циклов доцетаксела, так же как и в исследовании CHAARTED, продемонстрировали улучшение ОВ, которое составило примерно 1,5 года – так же, как в CHAARTED. В исследовании STAMPEDE преимущество от назначения доцетаксела сохранялось при длительном периоде наблюдения и не зависело от объема метастатического поражения. Антонио Алькарас отметил, что в исследовании CHAARTED преимущество получили только пациенты с большим объемом метастатического поражения. Это означает, что нишей доцетаксела является высокий риск и большой объем метастатического поражения. После публикации результатов этих исследований в 2015 г. европейские и американские рекомендации были обновлены. Доцетаксел является препаратом выбора у пациентов с диагнозом мГЧРПЖ, не имеющих противопоказаний для химиотерапии.

В 2017 г. по итогам исследования LATITUDE была доказана эффективность абиратерона. Это было крупное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы, включившее 1199 пациентов с диагнозом мГЧРПЖ высокого риска. Предшествующая химиотерапия являлась критерием исключения для участия в исследовании. Было показано, что добавление абиратерона к АДТ достоверно увеличивало ОВ больных и выживаемость без радиологического прогрессирования (рВБП). Отношение рисков составило 0,62, то есть на фоне абиратерона относительный риск смерти от заболевания уменьшался на 38%. Доктор Алькарас выразил сожаление, что это показание препарата пока не зарегистрировано в России, хотя абиратерон продемонстрировал преимущества в двух клинических исследованиях и с успехом применяется при мКРРПЖ.

В 2019 г. были получены данные клинических исследований сразу по двум антиандрогенам нового поколения – энзалутамиду и апалутамиду. Это блестящие результаты исследований TITAN и ENZAMET.

В исследовании TITAN 1052 пациента были рандомизированы между апалутамидом и плацебо, дополнявшими АДТ. Важно, что 10,7% больных получали предшествующую химиотерапию доцетакселом (не более шести циклов), 62,7% имели большой объем метастатического поражения и 37,3% – малый объем метастатического поражения. По результатам исследования у пациентов, получавших апалутамид, практически в два раза лучше было время до радиологического прогрессирования (отношение рисков 0,48), а риск смерти снизился на 33% в группе апалутамида (отношение рисков 0,67). Таким образом, эффект от терапии апалутамидом был примерно такой же, как при терапии доцетакселом и абиратероном. Выживаемость без радиологического прогрессирования в группе апалутамида не зависела от объема метастатического поражения или предшествующего применения доцетаксела. ОВ при терапии апалутамидом также достоверно не отличалась в зависимости от объема метастазов, хотя при малом объеме метастатического поражения преимуществ было все-таки меньше. В подгруппе предшествующей терапии доцетакселом ОВ больных, получавших апалутамид, была ниже по сравнению с плацебо, поэтому, по мнению профессора Алькараса, не следует применять два препарата одновременно.

Что же касается профиля безопасности, то апалутамид похож на другие антиандрогены и в целом хорошо переносится. Полученные данные даже лучше, чем были получены по этому препарату при КРРПЖ, что представляется логичным, так как эти пациенты не получали предшествующего лечения. Доктор Алькарас отметил, что апалутамид имеет два основных специфических нежелательных явления (НЯ), не характерных для всех антиандрогенов: сыпь (примерно у 25%, то есть у каждого четвертого пациента) и гипотиреоз (около 6%). Об этом следует помнить при ведении пациентов.

В 2019 г. на конгрессе ASCO в Чикаго были представлены данные исследования ENZAMET, которое показало эффективность энзалутамида при мГЧРПЖ. Это было абсолютно независимое рандомизированное исследование III фазы, которое провели австралийские и новозеландские специалисты. В исследование было включено 1125 пациентов, получавших вместе с АДТ энзалутамид или терапию нестероидными антиандрогенами (бикалутамид, флутамид или нилутамид). В этом исследовании пациенты были также стратифицированы по объему метастатического поражения и по предшествующей терапии доцетакселом. Полученные данные были однозначны: снижение летальности на треть и удвоение времени до прогрессирования. Трехлетняя ОВ составила 80% в группе энзалутамида и 72% в группе контроля (отношение рисков 0,67, $p = 0,002$). Результаты энзалутамида по выживаемости без ПСА или клинического прогрессирования были даже более впечатляющими, чем результаты по ОВ больных (отношение рисков 0,39 и 0,40 соответственно; $p < 0,001$). Относительный риск прогрессирования снижался на 60%, то есть пациентов без прогрессирования было на 60% больше при применении энзалутамида. Он хорошо показал себя как в группе пациентов с малым объемом метастазов, так и в группе с большим объемом. И если пациенты с малым объемом метастатическо-

го поражения ранее могли прожить шесть лет, то при удвоении этой выживаемости пациенты могут дотянуть до 12 лет! Кроме того, предшествующая терапия доцетакселом в данном случае не давала выраженных преимуществ, но и не было явного ухудшения результатов, как в случае апалутамида. С точки зрения нежелательных явлений препарат также оказался безопасным при мГЧРПЖ. Слабость чаще встречалась в группе энзалутамида, составив всего 6%. Такое специфичное для энзалутамида НЯ, как судороги, зарегистрировано у 7 (1%) пациентов в группе энзалутамида, преимущественно получавших предшествующую терапию доцетакселом.

Антонио Алькарас также ознакомил аудиторию с первыми результатами протокола ARCHES, соавтором которого он является. Промежуточные результаты этого исследования были представлены на конгрессе ASCO в 2019 г., так же как и результаты ENZAMET. В ARCHES эффективность энзалутамида сравнивалась с плацебо. Данные по ОВ больных, которая является вторичной конечной точкой в этом исследовании, еще не были получены. Первичная конечная точка – выживаемость без радиологического прогрессирования – дает обнадеживающие результаты. Риск радиологического прогрессирования или смерти снижается на 61% по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,39). Медиана рВБП не достигнута в группе энзалутамида и АДТ, в группе плацебо и АДТ составила 19,0 месяцев ($p < 0,001$). Преимущество энзалутамида наблюдается во всех подгруппах пациентов, вне зависимости от объема метастатического поражения и предшествующей терапии доцетакселом.

Подводя итог, Антонио Алькарас сообщил, что для мГЧРПЖ с большим объемом метастатического поражения в исследованиях получены впечатляющие данные по доцетакселу, но также получены хорошие результаты по апалутамиду (исследование TITAN) и энзалутамиду (два клинических исследования – ENZAMET и ARCHES). По мнению Антонио Алькараса, эти препараты действуют гораздо мягче химиотерапии и безопасны для применения. Экспертом было отмечено, что для пациентов с малым объемом метастазов нет опции доцетаксела – они не получают от него преимуществ. Опциями для терапии таких пациентов остаются энзалутамид и апалутамид. Также при малом объеме метастатического поражения в дополнение к АДТ может быть назначена лучевая терапия на область предстательной железы. Для абиратерона показание к применению при мГЧРПЖ в РФ пока не зарегистрировано, но тем не менее он может быть также потенциально рекомендован, преимущественно при высоком риске. Небольшое количество пациентов могут получать АДТ в монорежиме, особенно пациенты, имеющие хороший прогноз.

КРРПЖ: необходимость раннего начала гормональной терапии

Всеволод Борисович МАТВЕЕВ,
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов (Москва)

Еще совсем недавно не существовало четких стандартов лечения неметастатического КРРПЖ (нмКРРПЖ). Лечение сводилось к малоэффективным вариациям гормональной терапии и ожиданию появления отдаленных метастазов, так как весь арсенал современных препаратов был предназначен исключительно для метастатического КРРПЖ. КРРПЖ M0 в основном возникает при прогрессировании после локальных методов лечения. Если после радикальной простатэктомии или лучевой терапии регистрируется биохимический рецидив, по поводу которого назначается АДТ, то в конечном итоге эти пациенты становятся кастрационно-резистентными. Также в категорию M0 могут попасть пациенты с недиагностированными отдаленными метастазами.

Сегодня таких пациентов становится больше, потому что все чаще заболевание выявляется на ранней стадии и местное лечение тоже соответственно проводится чаще. В результате появляется больше больных с кастрационно-рефрактерной формой заболевания, но без развития метастазов. Помимо увеличения продолжительности жизни основной целью лечения этих пациентов является сохранение высокого качества жизни за счет увеличения времени до появления отдаленных метастазов и симптомов заболевания.

Для установления диагноза КРРПЖ у пациента в первую очередь должен быть кастрационный уровень тестостерона (менее 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л) и биохимическое прогрессирование с последующим повышением простатического специфического антигена (ПСА) в трех последовательных анализах, выполненных с разницей не менее чем в неделю, и с увеличением на 50% выше надира в двух измерениях, при уровне ПСА > 2 нг/мл. По рекомендациям Европейской ассоциации уроло-

гов и критериям RADAR, отсутствие отдаленных метастазов должно быть подтверждено компьютерной томографией грудной клетки, живота и таза, а также при радиоизотопном сканировании скелета. Диагностику целесообразно проводить у пациентов с уровнем ПСА > 2 нг/мл. У пациентов без симптомов заболевания при отрицательных результатах диагностики повторить исследования следует при повышении ПСА более 5 нг/мл и далее после каждого удвоения ПСА при его контроле каждые три месяца.

Пациентов, у которых быстро повышается уровень ПСА на фоне кастрационной терапии без отдаленных метастазов, относят к группе высокого риска, который определяется по времени удвоения ПСА. Уровень ПСА и время удвоения ПСА влияют на время до появления отдаленных метастазов и ОВ больных. К группе высокого риска относят пациентов со временем удвоения ПСА < 10 месяцев. В этом случае риск смерти в четыре раза выше, чем при времени удвоения ПСА ≥ 10 месяцев. Медиана выживаемости до появления метастазов пациентов с высоким риском отличается вдвое по сравнению с пациентами с низким риском прогрессирования (то есть при времени удвоения ПСА ≥ 10 месяцев) и составляет всего 15,2 месяца против 30,5 месяца (p < 0,0001). Следовательно, пациенты с нмКРРПЖ с высоким риском быстро прогрессируют до мКРРПЖ. По современным стандартам, изменение схемы лечения показано только пациентам с диагнозом КРРПЖ M0 и высоким риском прогрессирования заболевания. Раннее начало терапии до появления отдаленных метастазов у пациентов из группы высокого риска ассоциировано с максимальным преимуществом. На примере мКРРПЖ известно, что у пациентов с меньшим числом костных метастазов отмечается более высокая эффективность энзалутамида. При наличии ≤ 4 костных метастазов энзалутамид снижает риск смерти на 38%, а при количестве метастазов > 4 – только на 25%. Можно сделать вывод, что чем больше метастазов, тем позднее пациентов начали лечить и, соответственно, тем хуже результат лечения.

Новая эра в лечении нмКРРПЖ началась в 2018 г. с момента опубликования результатов двух крупных рандомизированных исследований III фазы SPARTAN (n = 1200) и PROSPER (n = 1401) по апалутамиду и энзалутамиду. Через год, в 2019 г. были представлены данные по еще одному новому антиандрогену – даролутамиду в исследовании ARAMIS (n = 1509). Дизайн этих исследований аналогичен. Все три антиандрогена второго поколения сравнивались с плацебо на фоне АДТ у пациентов с нмКРРПЖ высокого риска метастазирования, который определялся как время удвоения ПСА < 10 месяцев. Первичной конечной точкой всех протоколов была оценка выживаемости без метастазов, так как увеличение ОВ не является основной целью более раннего начала лечения в отличие от увеличения времени до метастатической стадии заболевания.

В исследовании PROSPER энзалутамид обеспечивал снижение риска появления метастазов на 71%, то есть в 2,5 раза по сравнению с плацебо. Медиана времени до появления метастазов составила 36,6 месяца при терапии энзалутамидом и 14,7 месяца в группе плацебо (p < 0,001). Следовательно, два дополнительных года пациенты жили без отдаленных метастазов с относительно лучшим качеством жизни. Если говорить об ОВ, то снижение риска смерти от РПЖ составило 27%, и это с учетом того, что часть больных перешла из группы плацебо в группу энзалутамида. Энзалутамид снижал риск биохимического прогрессирования на 93%, что в девять раз больше по сравнению с плацебо. Медиана времени до ПСА-прогрессирования составила 37,2 и 3,9 месяца соответственно (p < 0,001). Профессор В.Б. Матвеев отметил, что рост ПСА негативно действует на психическое состояние пациента: когда он видит увеличение ПСА, он впадает в депрессию.

Что касается частоты ответов по ПСА у больных с нмКРРПЖ в исследовании PROSPER, то снижение ПСА ≥ 50% было отмечено у 76% пациентов, снижение ПСА ≥ 90% – у 55% пациентов, получавших энзалутамид. Таким образом, более чем у половины пациентов ПСА снизился больше чем на 90%. Время до первого применения следующего противоопухолевого препарата было в 3,5 раза дольше при применении энзалутамида по сравнению с группой плацебо, а медиана времени до следующей терапии увеличивалась почти на четыре года.

Применение энзлутамида не исключает и не ограничивает возможность последующего противоопухолевого лечения. После прогрессирования на энзалутамиде в исследовании PROSPER пациенты получали последующие линии терапии, включавшие абиратерон, доцетаксел, бикалутамид и другие варианты лечения. Как известно, энзалутамид обладает благоприятным профилем безопасности. В этом исследовании у пациентов с нмКРРПЖ частота НЯ также была минимальна, частота НЯ 3–4-й степени практически не отличалась от плацебо (31 и 23% соответственно). Следует отметить некоторые НЯ, которые представляют особый интерес, но не обязательно связаны с лечением. По сравнению с плацебо в группе энзалутамида частота гипертензии была на 7% выше, нарушения памяти – на 3%, сердечно-сосудистых осложнений – всего 2%, нарушения функций печени – на 1%, судорог – менее 1%.

Все три клинических исследования – SPARTAN, PROSPER и ARAMIS – показали, что антиандрогены второго поколения достоверно увеличивают безметастатическую выживаемость и ОВ больных нмКРРПЖ. Снижение риска появления метастазов в случае энзалутамида составило 71%, апалутамида – 72%, даролутамида – 59%. Все современные клинические рекомендации, в том числе рекомендации Ассоциации онкологов России, говорят о том, что у пациентов высокого риска прогрессирования, а именно при времени удвоения ПСА < 10 месяцев, показано назначение энзалутамида 160 мг/сут или апалутамида 240 мг/сут перорально в комбинации с андрогендепривационной терапией. Даролутамид в РФ пока не зарегистрирован. В случае времени удвоения ПСА ≥ 10 месяцев возможно назначение андрогендепривационной терапии, динамическое наблюдение или смена гормонального препарата.

Профессор В.Б. Матвеев отметил, что сегодня пациенты могут жить достаточно долго даже при КРРПЖ. Однако в случае метастатического рака заболевание протекает гораздо более агрессивно, больные КРРПЖ М1 живут менее трех лет и начинают прогрессировать в течение 12–18 месяцев. При применении гормональных препаратов до появления отдаленных метастазов мы получаем более длительный и выраженный ответ на лечение, поэтому именно у больных нмКРРПЖ высокого риска целесообразно назначение антиандрогенов нового поколения. Энзалутамид на сегодняшний день является единственным антиандрогеном, одобренным для лечения больных КРРПЖ независимо от наличия метастазов. Своевременное лечение больных нмКРРПЖ дает возможность отложить возникновение отдаленных метастазов и ассоциированных с ними осложнений на максимально больший срок при сохранении качества жизни пациента.

Современные возможности комбинированного лечения больных мКРРПЖ

Борис Яковлевич Алексеев,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов (Москва)

В своем выступлении профессор Б.Я. Алексеев рассказал о современных препаратах для лечения мКРРПЖ и о том, как раннее начало гормональной терапии влияет на эту стадию заболевания. Сегодня есть много возможностей для лекарственной терапии при мРПЖ. Доказана значительно большая эффективность сочетания АДТ с доцетакселом, абиратероном, апалутамидом и энзалутамидом по сравнению с АДТ в виде монотерапии. Именно комбинированному подходу следует отдавать предпочтение у больных мГЧРПЖ. Однако со временем наступает прогрессирование заболевания и переход к стадии мКРРПЖ. В отличие от других злокачественных новообразований в России смертность от РПЖ пока еще растет. Сейчас это одна из лидирующих опухолей у мужчин, которая имеет прирост смертности почти 1% в год.
Профессор Б.Я. Алексеев отметил, что существенный вклад в улучшение результатов лечения вносит комбинированная терапия, в частности с применением энзалутамида при мГЧРПЖ. Энзалутамид, как показано в исследовании ARCHES, значимо увеличивает время до развития кастрационной резистентности и снижает риск развития этой стадии на 72% по сравнению с кастрацией как монотерапией. Но возникает вопрос: не уменьшаются ли возможности лечения больных мКРРПЖ, если сразу при выявлении метастазов еще на стадии ГЧРПЖ назначается энзалутамид или другой вариант гормональной терапии или химиотерапии? Ответ на этот вопрос дан в исследовании ENZAMET, в котором оценивалась эффективность энзалутамида при мГЧРПЖ. Раннее назначение энзалутамида в сочетании с АДТ не уменьшало количество последующих линий терапии по сравнению с плацебо. После наступления прогрессирования пациенты получали другие варианты лечения: абиратерон, доцетаксел, радий-223, кабазитаксел. Таким образом, назначение энзалутамида при мГЧРПЖ совершенно не ограничивает возможности последующего лечения при мКРРПЖ. Напротив, увеличение выживаемости пациентов дает больше опций и больше возможностей для реализации последующих линий терапии уже при развитии метастатического кастрационно-резистентного процесса.
Профессор Б.Я. Алексеев напомнил, что в основе КРРПЖ лежит прогрессирование заболевания на фоне кастрационного уровня тестостерона. Известно, что у 10–20% больных РПЖ в течение пяти лет развивается КРРПЖ. На момент установления диагноза примерно 15% больных имеют нмКРРПЖ, а 85% – КРРПЖ с отдаленными метастазами. Точных данных по количеству таких пациентов нет. На 2019 г. в России на учете состоят 258 794 пациента с диагнозом РПЖ, 111 228 из них – пять лет и более. Можно предположить, что около 22 200 больных имеют кастрационно-резистентную стадию РПЖ. Из них немногие имеют неметастатический процесс, таких больных может быть около 3300, а остальные 18 900 составляют пациенты с мКРРПЖ.
По последовательности развития кастрационно-резистентную форму рака предстательной железы можно разделить на три стадии: неметастатическая, метастатическая в первой линии терапии, вторая и последующая линии терапии. Препаратом, который может быть назначен при любой стадии этого заболевания как в отсутствие метастазов, так и при наличии метастазов в первой и во второй линии, является энзалутамид. Профессор Б.Я. Алексеев отметил, что все препараты были зарегистрированы,

потому что увеличивали продолжительность жизни больных КРРПЖ. Но очень важным показателем является качество жизни пациентов.

Согласно современным рекомендациям, в первой линии терапии мКРРПЖ можно назначать три препарата: абиратерон, доцетаксел, энзалутамид (в алфавитном порядке). По результатам регистрационных исследований, данные препараты уменьшают риск смерти примерно на 20% по сравнению с группой сравнения. При этом в разных популяциях больных были разные показатели выживаемости. Клинические рекомендации, одобренные Минздравом России, говорят о том, что при развитии мКРРПЖ энзалутамид одинаково эффективен и имеет хорошую переносимость у пациентов старше 75 лет, а также у пациентов с висцеральными метастазами и без них. Доцетаксел особенно рекомендован в подгруппе больных с висцеральными метастазами, коротким периодом эффективности АДТ и выраженным болевым синдромом. При терапии энзалутамидом в отличие от абиратерона и доцетаксела не требуется сопутствующая терапия преднизолоном.

Еще в 2017 г. был проведен консенсус (St Gallen APCCC, 2017), где специалисты различного профиля (урологи, химиотерапевты, лучевые терапевты) голосовали за тот или иной вариант лечения, опираясь на реальную клиническую практику. Для большинства бессимптомных больных мКРРПЖ, не получавших доцетаксел при ГЧРПЖ, в первой линии 86% специалистов рекомендовали назначение гормональной терапии энзалутамидом или абиратероном. После доцетаксела 90% врачей также рекомендовали гормональную терапию. Возможно, выбор экспертов во многом также обусловлен переносимостью препаратов. По данным регистрационных исследований, энзалутамид показал гораздо лучшую переносимость, чем абиратерон или доцетаксел. НЯ 3–4-й степени тяжести при применении энзалутамида регистрировались у 43%, при применении абиратерона – у 54%, доцетаксела – у 69% пациентов. Отмена терапии энзалутамидом по причине НЯ потребовалась в 6% случаев, а при применении абиратерона в два раза чаще – в 13%, при применении доцетаксела – в 11% случаев. Таким образом, антиандрогены нового поколения, к которым относится энзалутамид, в наименьшей степени влияют на качество жизни больных, и в наименьшей степени требуется их отмена вследствие непереносимости.

Б.Я. Алексеев напомнил, что андрогены первого поколения бикалутамид и флутамид более не рекомендованы при развитии кастрационной резистентности. Напротив, их применение ухудшает результаты лечения. Так, в ретроспективном анализе 3174 больных мКРРПЖ, получавших абиратерон или энзалутамид, показано, что предшествующее лечение бикалутамидом приводило к ухудшению выживаемости больных. Если абиратерон применяется с самого начала развития метастатического кастрационно-резистентного процесса, то ОВ пациентов увеличивается на три месяца по сравнению с теми, кто получал абиратерон после бикалутамида. А если сразу назначать энзалутамид, то преимущество выживаемости составляет шесть месяцев. Следовательно, при метастатической кастрационно-резистентной стадии необходимо сразу назначать те препараты, которые увеличивают продолжительность жизни больных КРРПЖ.

Во второй линии сейчас есть пять лечебных опций: гормональная терапия абиратероном и энзалутамидом, кабазитаксел, радий-223 и олапариб, зарегистрированный только в 2020 г. по результатам исследования PROFOUND. Все эти препараты привели к достоверному снижению риска смерти примерно на 30% или даже больше, а энзалутамид – на 37% по сравнению с группой контроля. В российских клинических рекомендациях указано, что во второй линии терапии мКРРПЖ после предшествующей терапии доцетакселом препаратом выбора может быть абиратерон у больных с отсутствием висцеральных метастазов и минимально выраженным болевым синдромом. Энзалутамид можно также назначать после доцетаксела, в том числе и при наличии висцеральных метастазов, потому что он работает в этой группе больных. Предпочтение кабазитакселу следует отдавать во второй линии, особенно у больных с висцеральными метастазами, коротким периодом эффективности доцетаксела и выраженным болевым синдромом. Применение радия-223 возможно только у пациентов с распространенными костными метастазами, но при отсутствии висцеральных метастазов. PARP-ингибитор олапариб, показавший преимущества ВБП и ОВ после абиратерона или энзалутамида по сравнению с другим гормональным препаратом, назначается только при наличии мутаций генов репарации ДНК.

Но что касается выбора препарата в третьей линии терапии, то пока вопрос остается открытым. Возможно применение радия или кабазитаксела, потому что, если уже применялся гормональный препарат (например, энзалутамид) и доцетаксел, абиратерон работать не будет или будет, но гораздо хуже, чем кабазитаксел. Исследование CARD продемонстрировало, что кабазитаксел достоверно увеличивает рВБП и ОВ больных мКРРПЖ по сравнению с абиратероном или энзалутамидом в третьей линии терапии. Если проведена одна линия одним гормональным препаратом и была линия химиотерапии доцетакселом, лучше назначать кабазитаксел, чем другой гормональный препарат.

Профессор Б.Я. Алексеев подчеркнул, что возможностей лечения сейчас очень много, но выбор сделать не так просто. Одним из универсальных препаратов является энзалутамид, который официально зарегистрирован в РФ для применения сразу при трех показаниях: мГЧРПЖ, КРРПЖ М0 и мКРРПЖ – как до, так и после химиотерапии доцетакселом. НОП [2030]

Кстанди
энзалутамид

ТЕПЕРЬ ОДОБРЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (мГЧРПЖ)[1]

Если у вашего пациента мГЧРПЖ или КРРПЖ[1]...

Нет причины ждать.

НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ.

КСТАНДИ — первый и единственный* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, одобренный для лечения 3 типов распространённого рака предстательной железы — мГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ[1]

Применение КСТАНДИ у больных РПЖ изучено в шести рандомизированных контролируемых клинических исследованиях[2-4]

По данным клинических исследований[3,4], назначение КСТАНДИ достоверно увеличивало общую выживаемость пациентов с мГЧРПЖ и КРРПЖ

*По данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на май 2020 г. **мГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы. **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нмКРРПЖ** – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. **Ссылки: 1.** Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grls.rosminzdrav.ru **2.** Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. **3.** Sternberg C.N. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2019 May; 15(13): 1437–1457. **4.** Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(2): 121–31.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

XTD _2020_ 0046_R U_SEP _2020 _POSTSCRIPTUM

astellas

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

реклама

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-003605. **Торговое название препарата:** Кстанди. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Энзалутамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения:** Кстанди показан для лечения: кастрационно-резистентного рака предстательной железы; метастатического гормночувствительного 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). 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 внимание, 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 пероронального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалутамида увеличилась на 326%, тогда как Cmax энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит AUC увеличилась на 77%, в то время как Cmax снизилась на 19%. Во время лечения 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 Cmax не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит AUC увеличилась на 27%, тогда как Cmax 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 Cmax 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 Cmax кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как Cmax снизилась на 18%. AUC и Cmax 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 не сопровождаемые 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.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

astellas

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

реклама

Операция на мировом уровне

Российские онкологи провели инновационную операцию по химиоперфузии рака печени

Химиоперфузия изолированной печени как метод борьбы с множественными метастазами уже описана в мировой и отечественной литературе, однако редко применяется в современной онкологии из-за крайне сложной техники исполнения. Чтобы добиться нужного результата – уничтожения метастазов путем промывания изолированной печени высокодозным раствором химиопрепарата нужной температуры, требуется слаженность работы врачей высокого класса сразу нескольких специальностей и набор соответствующей аппаратуры.

Десант специалистов-онкологов во главе с генеральным директором ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России академиком РАН Андреем Каприным приехал к коллегам в Костромской онкологический диспансер (КОД), где успешно провел совместную операцию с применением данной редкой технологии лечения. Семидесятилетняя пациентка пока в реанимации, показатели в норме, дыхание самостоятельное, и она готовится к переводу в обычную палату. «Операция прошла в штатном режиме, самочувствие нашей пациентки соответствует тяжести проведенного оперативного вмешательства», – прокомментировал событие главный врач КОД Владимир Унгурян.

«Конечно, мы надеемся на оптимальный результат, который может дать этот метод, – добавил академик РАН Андрей Каприн. – Мы использовали препарат в десять раз большей концентрации, что, с одной стороны, увеличивает мощность удара на опухоль, с другой – исключает агрессивное воздействие на весь организм. До сих пор в мире лишь два онкоцентра обладали опытом использования подобного препарата – в США и Германии. Теперь мы планируем сделать Костромской онкодиспансер опорным центром с практикой использования такой методики в России».

У пациентки Натальи Васильевны из Костромы 15 лет назад была обнаружена и удалена опухоль на глазу – увеальная меланома. Очень редкое заболевание, которое встречается в 3% зарегистрированных случаев меланомы. Однако печень часто становится местом появления вторичной опухоли – метастазов из других очагов (из желудка, кишечника, груди) и крайне трудно лечится. В случае с Натальей Васильевной из-за большой распространенности процесса ни операция, ни стандартная химиотерапия уже не были возможны. Консилиум под руководством главного врача диспансера и главного онколога Костромской области Владимира Унгуряна предложил пациентке редкий способ – химиоперфузию.

Наталью Васильевну оперировали шесть часов две бригады хирургов. Работа получилась слаженной и эффективной.

В перспективе, как считает главный онколог ЦФО Сергей Иванов, также принимавший участие в костромской операции, возможности метода можно расширить за счет использования радионуклидов.

В целом врачи уверены, что использование этого метода позволит добиться увеличения показателя общей выживаемости у пациентов с неоперабельным первичным или метастатическим раком печени.

«Метод требует очень высокой профессиональной подготовки врачей сразу нескольких специальностей – абдоминальных хирургов, химиотерапевтов, перфузиологов, анестезиологов, слаженной, командной работы и соответствующей оснащенности клиники, – подчеркнул академик Каприн. – И, конечно, желания врачей искать что-то новое, что поможет справиться с болезнью безнадежным еще вчера пациентам. В Костроме такой коллектив есть».

Целью поездки в Кострому для главного онколога Минздрава России было не только обменяться опытом, но и оценить реальное состояние онкологической помощи в регионе. В ходе рабочего визита гости из Москвы и Обнинска посетили строительство нового корпуса, ознакомились с планом развития диагностической и радиологической службы региона, создания ЦАОП и модернизации системы онкопомощи в целом. НОП [2030]

СОБЫТИЯ, ЦИФРЫ, ФАКТЫ

Как лечат домашних животных

В Клинике ветеринарной радиологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск) прошел День открытых дверей. Он был посвящен лечению онкологических заболеваний домашних животных методом лучевой терапии – одним из самых эффективных и высокотехнологичных способов лечения онкологических и других патологий зверей.

«Все жизненные процессы у животных происходят не так, как у нас, на другой скорости, – объясняет Максим Родионов, ветеринарный врач-радиолог МРНЦ им. А.Ф. Цыба. – В том числе и рост злокачественных опухолей. У кошек они развиваются в четыре раза быстрее, чем у людей, у собак – в два раза. И если для людей есть скрининговые программы по раннему выявлению онкологических заболеваний, то для животных их нет. А значит, обычно к нам попадают больные питомцы уже на поздних стадиях заболевания. И, как правило, это возрастные животные».

Обычно лечение проходит без присутствия хозяев, но в День открытых дверей специалисты центра организовали специальную трансляцию из «каньонов», где установлены ускорители, чтобы можно было воочию увидеть весь процесс подготовки и проведения сеанса лучевой терапии.

Одним из героев дня стал кот Рататуй. У него плоскоклеточный рак, и ему предстоял сеанс облучения нейтронами. Рататуя уложили на большой стеклянный куб с подогревом, чтобы животное располагалось как можно ближе к источнику излучения. Сеанс длился около семи минут.

При воздействии на живую ткань нейтроны производят вторичные частицы – протоны и тяжелые ионы, которые вызывают множественные разрывы ДНК опухолевых клеток. «Такая методика лечения плоскоклеточного рака кошек не используется сейчас нигде, кроме нашего центра, – ни в России, ни в мире», – поясняет доктор Родионов.

В лабораториях экспериментального радиологического сектора МРНЦ им. А.Ф. Цыба проводятся научные исследования в области ядерной медицины, доклинические исследования новых и воспроизведенных лекарственных средств и радиофармпрепаратов, апробация новых методов лечения на лабораторных животных. Небольшие домашние животные – следующий этап исследований после лабораторных грызунов (мышей, крыс, лагоморфов). Кошки и собаки по особенностям физиологии ближе к людям, чем грызуны, но, разумеется, есть и масса различий. Специалисты центра уверены, что достаточно скоро нейтронная лучевая терапия будет применяться и в лечении людей.

А вот и еще один пациент – китайская хохлатая собачка после сеанса терапии электронами. Она отлично перенесла наркоз и полностью пришла в себя. Благодарная хозяйка прижимает ее к груди. Питомице уже 13 лет, она настоящий член семьи. И, конечно, хозяйка готова сделать все, чтобы продлить жизнь своей любимице. Слова благодарности можно было услышать и от других участников Дня открытых дверей. НОП [2030]

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

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

Стиварга®
(регорафениб) таблетки

реклама

Ксофиго® показан для лечения взрослых пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов

Ксофиго® демонстрировал значимое увеличение показателей общей выживаемости и времени до наступления первых костных осложнений, а также благоприятный профиль безопасности[1-4]

Ксофиго® первый и единственный одобренный альфа-эмиттер

Двойной механизм действия Ксофиго® — способствует подавлению метастазов рака предстательной железы и снижению активности клеток опухоли в костной ткани.[1,4]

Ксофиго® показан для лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов.

Ксофиго®. Международное непатентованное или группировочное наименование: Радия хлорид [223Ra]. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. 1 мл раствора для внутривенного введения содержит радия хлорид [223Ra], в пересчете на радий-223 (в референтную дату) 1100 кБк (0,58 нг). **Показания к применению:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет (информация об эффективности и безопасности применения препарата Ксофиго® у детей отсутствует). **С осторожностью:** у пациентов со снижением функции костного мозга; раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей; риском возникновения компрессии спинного мозга или состоявшейся компрессией спинного мозга; переломами костей; болезнью Крона и язвенным колитом; нарушением функции печени; нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин). **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения. Также часто встречались: нейтропения, панцитопения, лейкопения и реакции в месте введения. **Регистрационный номер:** ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от **24.01.2020. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Институт Энергетических Технологий, Норвегия. **Выпускающий контроль качества:** Байер АС, Норвегия. Отпуск только для специализированных лечебно-диагностических учреждений. Не подлежит реализации через аптечную сеть. *Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозе) содержится в инструкции по применению.*

АР = андрогеновый рецептор; мКРРПЖ = метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; ОВ = общая выживаемость.

References: ***1.*** Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al*. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3): 213-223. ***2.*** Инструкция по медицинскому применению препарата Ксофиго®. ***3.*** Nilsson S, Cislo P, Sartor O, *et al*. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868-874. ***4.*** Saad F, Carles J, Gillessen S, *et al*. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1306-16.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,
ул. 3-я Рыбинская д.18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 234 20 00, факс: +7(495) 234 20 01
www.bayer.ru

PP-XOF-RU-0048-1

Регистрационный номер: ЛП-004060. Актуальная версия инструкции от 24.01.2020.

реклама