НАЦИОНАЛЬНАЯ онкологическая программа {2030}

NOP2030.RU

с. 10
Академик Игорь Решетов: «У стоматолога и отоларинголога должна быть экономическая заинтересованность в канцеропревенции»

№4
2020

информационно-аналитический журнал

2 Несмотря на пандемию, объемы медпомощи онкобольным не сокращаются

6 Необходимо больше КСГ для оплаты сопутствующей/ поддерживающей терапии

14 Рекордное число звонков онкопсихологам зафиксировано в апреле 2020 года

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 онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

news@nop2030.ru

реклама

НОП 2030
(Национальная онкологическая программа 2030)
Выпуск №4 (7), 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 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
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

Финансы и страхование

Объемы медицинской помощи онкобольным не сокращаются 2

Клинико-статистические группы в онкологии: перспективы изменений 6

Скрининг

Раннее выявление больных с опухолями головы и шеи.
Основные проблемы междисциплинарных взаимодействий 10

Психологическая помощь

«Ясное утро» во время пандемии COVID-19 14

Особенности работы горячей линии с онкопациентами IV стадии 18

Синтез науки и практики

Двойная иммунотерапия в первой линии лечения
немелкоклеточного рака легкого 22

От оптимальных препаратов к оптимальным комбинациям 28

Настало время двойной иммунотерапии! 36

Инновации в онкологии

Раннее назначение гормональной терапии
распространенного рака предстательной железы 44

Двойная иммунотерапия в практике – действуйте смело! 54

Современная парадигма лечения химиорефрактерного
метастатического колоректального рака: как добиться
баланса эффективности и хорошей переносимости терапии? 60

**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.

ФИНАНСЫ И СТРАХОВАНИЕ

Объемы медицинской помощи онкобольным не сокращаются

Год 2020-й отличается от предыдущего, с одной стороны, существенным увеличением объемов средств, которые направлены на лечение онкологических заболеваний, а с другой, непростой эпидемической обстановкой, вызванной пандемией COVID-19. К счастью, даже в столь сложной ситуации никаких решений со стороны правительства и Министерства здравоохранения РФ по сокращению объемов финансирования или сворачиванию медицинской помощи по онкологическому профилю принято не было. Об этом шла речь на Российском онкологическом конгрессе, проходившем в ноябре 2020 года.

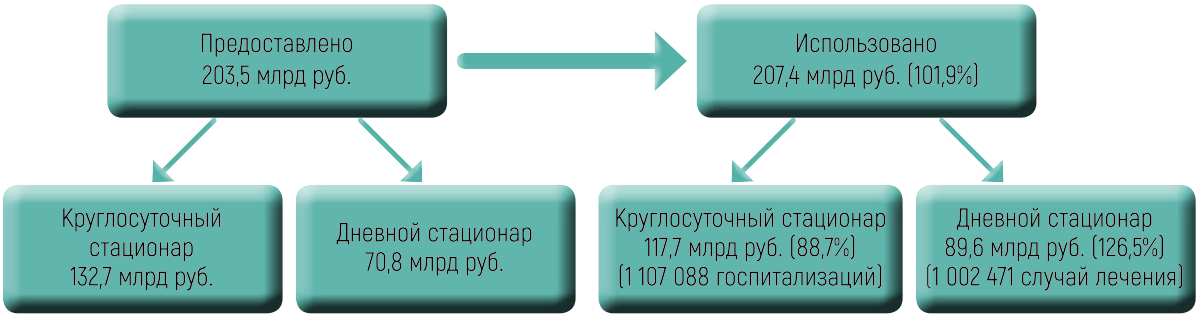
Ольга ЦАРЕВА,
начальник Управления модернизации системы ОМС Федерального фонда обязательного медицинского страхования

Если по другим профилям приходилось приостанавливать и плановую госпитализацию, и диспансерные осмотры, и профилактические мероприятия, то оказание плановой онкологической помощи сокращению не подвергалось, сказала начальник управления модернизации системы ОМС Федерального фонда обязательного медицинского страхования Ольга Царева на Российском онкологическом конгрессе.

Больше, чем предусмотрено

Представляя итоги мониторинга отчетности об объеме и стоимости медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в РФ по состоянию на октябрь 2020 г., она сообщила, что за девять месяцев субъектам было предоставлено 203,5 млрд руб., использовано 207,4 млрд руб. (101,9%), то есть на 4 млрд руб. больше, чем было предусмотрено на эти цели в рамках территориальных программ ОМС. В указанный период рост финансового обеспечения в круглосуточном стационаре составил 31,4%, в дневном стационаре – 43,3%. «Это показывает, что объемы медицинской помощи не сокращаются, особенно это касается помощи в условиях дневного стационара. Здесь объемы даже существенно растут», – сказала Ольга Царева.

В разрезе субъектов РФ есть дифференциация в объемах и стоимости медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, показал мониторинг. И хотя очевидных субъектов-аутсайдеров, как это было год назад, нет, в отдельных регионах ситуация оставляет желать лучшего. Так, в Республике Дагестан (58,2%) и Республике Саха (Якутия) (65,5%) уровень использования средств ниже, чем в среднем по России. Эти субъекты предпринимают необходимые меры, чтобы не оставить свое население без квалифицированной онкологической помощи, кроме того, у них есть возможность отправлять онкопациентов на лече-



Сведения о средней стоимости медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями за девять месяцев 2020 г. и аналогичный период 2019 г.

Условия оказания	2019 г., тыс. руб.	2020 г., тыс. руб.	Рост, %
Круглосуточный стационар	80,9	106,3	131,4
Дневной стационар	62,4	89,4	143,3

Рисунок. Использование средств на оказание медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в стационарных условиях и в условиях дневного стационара (на 01.10.2020)

ние за пределы регионов, отметила Ольга Царева.

Что касается объемов медицинской помощи пациентам с онкозаболеваниями в стационарных условиях, то, по данным за указанный период, в сегменте круглосуточного стационара они выросли на 11%, составив 1 107 088 госпитализаций против 997 441 в аналогичный период 2019 г. Рост данного показателя фиксируется практически во всех регионах – они наращивают объемы оказания медицинской помощи. В отстающих же оказались Саратовская область (94%) и Республика Мордовия (86%). «Возможно, есть какие-то объективные причины для таких минимальных показателей. Я бы пока не стала делать выводы», – сказала докладчик.

Исполнение объемов в дневном стационаре превысило аналогичный показатель 2019 г. на 42%, составив 1 002 471 случай лечения против прошлогодних 705 867. «Здесь мы вообще видим зашкаливающую картину», – оценила она. Список таких регионов возглавили Сахалинская и Самарская области, Республика Алтай. С самыми низкими показателями оказались Республика Карелия (72,7%) и Орловская область (71,4%).

Средняя стоимость лечения – норматив выполняется

Мониторингу подверглась и средняя стоимость медицинской помощи пациентам с онкозаболеваниями. Норматив финансовых затрат в круглосуточном и дневном стационарах заложен в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Как отметила Ольга Царева, в настоящее время это единственный профиль медицинской помощи, по которому отдельно (не совокупно, как по всем остальным) закладывается норматив финансовых затрат, что дает возможность вычленить плановые деньги, которые используются на эти цели в субъектах РФ.

Она напомнила, что в целом по РФ норматив для круглосуточного стационара составляет 100,8 тыс. руб. (рост на 31,5% к 2019 г.) на один случай (без учета коэффициента дифференциации, который применяется для отдельных субъектов). За девять месяцев фактическая стоимость лечения одного случая составила 88,7 тыс. руб. «В целом по РФ мы пока несколько не достигаем норматива, но движемся к этому уверенными шагами», – позитивно настроена эксперт.

Картина по субъектам выглядит следующим образом. Наилучшие результаты средней стоимости законченного случая в круглосуточных стационарах демонстрируют Республика Алтай, достигшая уже 142,5 тыс. руб. (рост 40,6%), Краснодарский край – 119,4 тыс. руб. (88,3%), Республика Тыва – 127,9 тыс. руб. (78,8%). Немного отстают Республика Коми – 94,2 тыс. руб., Республика Крым – 97,6 тыс. руб., Республика Бурятия – 82,2 тыс. руб., Владимирская область – 96,5 тыс. руб. «Совсем провальных субъектов в принципе нет по всей стране. Мы достигли планомерного использования средств обязательного медицинского страхования», – заключила специалист.

По дневному стационару норматив составляет 77,6 тыс. руб. (рост 10% к 2019 г.) за один законченный случай, по факту средний показатель достигает уже 74 тыс. руб. В разрезе субъектов РФ очевидные провалы не наблюдаются, констатируется в мониторинге.

Тренд на «дорогостой»

Анализ уровней использования КСГ при проведении противоопухолевой лекарственной терапии пациентам с онкозаболеваниями в стационарных условиях позволяет увидеть, насколько грамотно организовано оказание медицинской помощи, какие закупки производятся, чем и как лечат пациентов, насколько лечение обоснованно. «Если в 2019 г. у нас были сложности с назначениями дорогостоящих препаратов, врачи-онкологи еще несколько с опаской это делали, то сейчас ситуация кардинальным образом изменилась», – сообщила Ольга Царева, отметив, что это удалось благодаря проделанной работе по обучению коллег в субъектах РФ принимать правильные решения при назначении лекарственных препаратов.

О наметившемся тренде говорят следующие цифры: 11,8% всей химиотерапевтической помощи – это «дорогостой». В некоторых субъектах этот процент существенно выше: например, в Ре-

Таблица. Объемы медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в условиях круглосуточного и дневного стационаров (на 01.10.2020)

Стационар				Дневной стационар			
Субъект РФ	Исполнено за 9 мес. 2019 г.	Исполнено за 9 мес. 2020 г.	% роста к 2019 г.	Субъект РФ	Исполнено за 9 мес. 2019 г.	Исполнено за 9 мес. 2020 г.	% роста к 2019 г.
Российская Федерация	997441	1107088	111,0	Российская Федерация	705867	1002471	142,0
Ненецкий автономный округ	344	506	147,1	Сахалинская область	1187	3154	265,7
Чеченская Республика	3856	5554	144,0	Республика Алтай	365	900	246,6
Волгоградская область	14910	21038	141,1	Самарская область	12456	26964	216,5
Республика Ингушетия	1630	2291	140,6	Приморский край	10929	22903	209,6
Костромская область	3735	5123	137,2	Республика Хакасия	2044	3887	190,2
Ленинградская область	9548	12840	134,5	Республика Ингушетия	523	993	189,9
г. Севастополь	2686	3580	133,3	Саратовская область	7626	14392	188,7
Ярославская область	8824	11689	132,5	Новосибирская область	11753	21990	187,1
Саратовская область	19539	20707	94,4	Республика Карелия	4815	6625	72,7
Республика Мордовия	5022	5818	86,3	Орловская область	3946	5527	71,4

> Если в 2019 году онкологи с опаской назначали дорогостоящие препараты, то сейчас ситуация кардинальным образом изменилась

спублике Саха (Якутия) – 27,9%, Тамбовской области – 24,2%, Камчатском крае – 23%, Республике Хакасия – 20,7%. «Субъекты даже не из центральных областей довольно успешно перенимают опыт, который им передается из наших ведущих медицинских клиник. Я бы оценила эти результаты как хорошие», – сказала специалист.

Средний показатель «дорогостоя» в дневных стационарах еще выше – 14%. В Красноярском крае достигли значения 28,1%, Ямало-Ненецком АО – 27,8%, Республике Тыва – 26,6%, Воронежской области – 23,2%. «Эта информация свидетельствует о том, что движение в сторону индивидуального, персонифицированного лечения наших пациентов сдвинулось с мертвой точки. Раньше мы говорили лишь о 3–5%», – заключила Ольга Царева.

Исследования не проводились – терапия назначалась

В программе государственных гарантий выделены отдельные нормативы, объемные и финансовые, на проведение молекулярно-генетических и гистологических исследований с целью выявления заболевания и подбора таргетной терапии. За девять месяцев выполнено 50,7% установленного объема.

Среди субъектов РФ очевидных лидеров не оказалось. Среди субъектов-аутсайдеров – Тверская, Тульская, Омская, Московская, Новосибирская, Воронежская, Рязанская, Ульяновская, Тамбовская области, Хабаровский край, Республика Северная Осетия – Алания. «По непонятным причинам они здесь недобирают, несмотря на то что есть возможность направить результаты стекол, биопсийных исследований в другие субъекты РФ, и проблем с этим быть не должно», – сказала Ольга Царева. И порекомендовала организаторам здравоохранения обратить внимание на данный вопрос: «В чем проблема: это некорректность заполнения информации или действительно организационно-методический прокол, который надо бы устранить с учетом того, что эти нормы будут повторяться в следующем году. Чтобы, если в нынешнем году что-то не получилось, можно было это наладить в следующем году».

Она обратила внимание на то, что в 13 регионах информация о проведении молекулярно-генетических исследований вовсе отсутствует: «Такие данные выглядят несколько сомнительно, но будем работать с регионами, чтобы узнать, что у них происходит». Второе, что отмечают авторы мониторинга: несмотря на то что молекулярно-генетические исследования не проводились, таргетная терапия назначалась. «Вот здесь у меня большой вопрос к врачам-онкологам, к организаторам: а можно ли так делать? Очевидно, что нельзя. Это понимаю даже я, не очень сведущий в онкологии человек», – высказалась представительница ФОМС. По ее словам, возможное объяснение такой ситуации: либо использовались анализы, полученные врачами из других источников и представленные пациентами, либо их делали платно, что странно при наличии возможности делать это бесплатно за счет средств ОМС. Такие нестыковки в федеральном фонде видят и намерены работать с территориальными фондами и органами исполнительной власти на местах, чтобы их устранить.

В проведении гистологических исследований с целью выявления онкологических заболеваний и подбора таргетной терапии исполнение в среднем по стране составило лишь 21% – при плане 5,9 тыс. проведено чуть более 1,2 тыс. исследований. «Очень сомнительные результаты. Либо действительно не направляют на гистологию, и тогда не знаю, как выставляются диагнозы», – вновь выразила недоумение эксперт.

Тем не менее в ряде субъектов (Еврейская автономная область, Забайкальский и Хабаровский края, Смоленская область и др.) эта работа выполняется довольно ритмично. Отстающими пообещали заниматься.

Схемы лекарственной терапии и кратность госпитализации – движение вверх

Анализ использования схем лекарственной терапии показал «абсолютное движение вверх»: в кругло-

суточном стационаре в этом году использовалось 458, в дневном – 611 схем. Если в прошлом онкологи отстаивали право лечить своих больных с применением пары привычных схем, то сейчас в ФОМС отмечают их безусловное разнообразие в практике. «Это не разнообразие ради разнообразия, это возможность, предусмотренная в том числе клиническими рекомендациями, стандартами оказания медицинской помощи. И нас радует, что это вошло в практику», – отметила Ольга Царева.

Кратность госпитализации пациентов в стационарных условиях тоже показывает рост. При целевом показателе 2020 г. 5,5–6 курсов на одного пациента фактическая цифра составила за девять месяцев 4,59 (рост 6,3%) против 4,32 за аналогичный период 2019 г. При этом отдельные субъекты практически перевыполнили свои планы, например, Приморский край с показателем 6,57 (+42,5%), Ямало-Ненецкий АО – 5,99 (+2%). Показатели настолько хороши, что даже вызывают сомнения. Ольга Царева обратилась к специалистам с вопросом, насколько корректны эти данные и действительно ли они должны набираться с такой скоростью, поскольку она опасается «каких-то не очень правильных вещей».

Явно провальных субъектов в кратности госпитализации нет, минимальные показатели отмечены в Орловской (3,38) и Курганской (3,25) областях, у которых, впрочем, есть время до конца года подобраться к плановой цифре.

Лучевая терапия «провисает»

Несмотря на то что чуть ли не в каждом субъекте открываются центры лучевой терапии, назначение данного вида лечения немного «провисает». Объяснить, с чем это связано, аналитики пока не могут: «Не то потребность в этом виде лечения не настолько велика, как представлялось ранее, не то объективная ситуация не позволяет направлять средства на лучевую терапию».

На конформную лучевую терапию в условиях круглосуточного и дневного стационаров в 2020 г. было направлено 10 600 млн руб., предоставлено за девять месяцев 7 950 млн руб. Использовано 3 153 млн руб. (39,7%) на оказание 12 711 случаев лечения при средней стоимости каждого 248,1 тыс. руб.

В расходовании субвенции на лучевую терапию в лидеры вышли Ленинградская область, Санкт-Петербург, Москва, Новгородская область, в отстающих – республики Тыва, Саха (Якутия), Камчатский край, Амурская и Еврейская автономная области. Как сказала Ольга Царева, они и сами не проводят лучевую терапию, и не направляют пациентов в другие регионы. «Возможно, но сомнительно, что все пациенты не нуждаются в этом виде помощи. Поэтому кураторам названных субъектов следует обратить на это внимание, узнать, с чем связана причина ненаправления в другие регионы для проведения подобного лечения. Оно в системе ОМС вполне доступно, и проблем здесь мы никаких не видим».

Выявляемость ухудшилась

Показатели количества пролеченных пациентов при оказании медицинской помощи в условиях круглосуточного и дневного стационаров говорят о том, что выявляемость онкологических заболеваний ухудшилась по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. Явление объясняется отчасти приостановкой процессов профилактических осмотров и диспансеризации, что вызвало в том числе несвоевременное выявление онкозаболеваний. Лечение ЗНО на III–IV стадиях составляет более 50% в 24 субъектах РФ, а в среднем по России – 46,8%. «Будем над этим работать в следующем году, когда, полагаю, ковид все-таки отступит», – пообещала Ольга Царева.

> Приостановка процессов профилактических осмотров и диспансеризации вызвала несвоевременное выявление онкозаболеваний. Лечение ЗНО на III–IV стадиях составляет более 50% в 24 субъектах РФ, а в среднем по России – 46,8%

> С 2021 года планируется переход на иную оплату химиотерапевтического лечения: к стоимости препарата не будут применяться дополнительные повышающие коэффициенты, а высвободившиеся ресурсы будут направляться на те же цели

В онкогематологии растет использование средств

Показатели оказания медицинской помощи пациентам с онкогематологическими заболеваниями свидетельствуют, что случаев лечения в этом году стало меньше – 166 831 против 169 309 за тот же период 2019 г. При этом на 7% вырос показатель использования средств, на 8,6% – средней стоимости лечения. «Я надеюсь, что мы справимся со всеми невзгодами и наши онкологические больные страдать не будут», – выразила надежду специалист.

Расширить возможности применения химиопрепаратов

Ольга Царева напомнила участникам конгресса о готовящихся структурных изменениях в химиотерапии. Они обусловлены обновленными клиническими рекомендациями, которые уже приняты, одобрены и учтены в стандартах оказания медицинской помощи. С 2021 г. планируется переход к несколько иным способам оплаты химиотерапевтического лечения, чтобы снизить маржинальность этих препаратов. Такие предложения исходят в том числе от медицинского сообщества, напомнила она.

К стоимости препарата не будут применяться дополнительные повышающие коэффициенты, а высвободившиеся за счет этого ресурсы будут направляться на те же цели. Это, как полагают в ФОМС, позволит в определенной степени расширить возможности применения химиопрепаратов, назначать нужные, в том числе и дорогостоящие, позиции. Все эти документы будут доведены до субъектов РФ, где смогут начать формировать свои программы в соответствии с новшествами, которые закладываются на следующий год. НОП [2030]

Клинико-статистические группы в онкологии: перспективы изменений

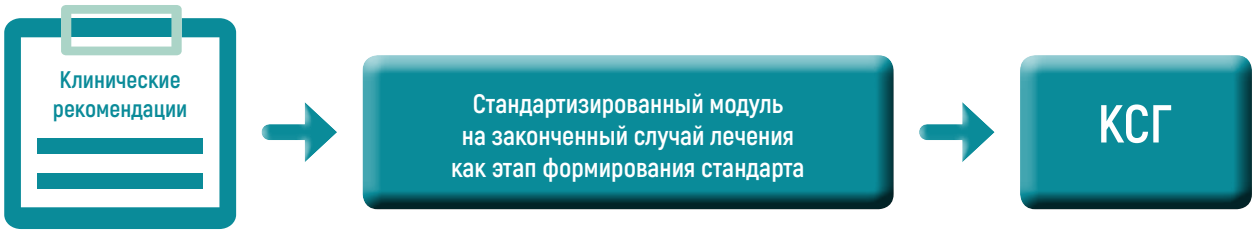
Медицинская помощь онкобольным характеризуется разнообразием методов обследования и лечения. Соответственно нуждается в постоянном совершенствовании ее оплата. Центр экспертиз и контроля качества медицинской помощи (ЦЭККМП) принимал заявки с предложениями по актуализации модели клинико-статистических групп (КСГ) на 2021 год. Предложения могли направлять главные внештатные специалисты Минздрава, органы управления здравоохранением субъектов, руководители медорганизаций, фонды ОМС и страховые медицинские организации, профессиональные некоммерческие организации. О перспективах изменения системы КСГ говорили на Российском онкологическом конгрессе.

Мария АВКСЕНТЬЕВА,
советник руководителя ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России

Обработка предложений завершена

Базовые принципы формирования онкологических КСГ, на которых уже несколько лет строится оплата онкологической помощи, доказали свою состоятельность, утверждает Мария Авксентьева. Это оплата в привязке к методам диагностики и противоопухолевого лечения, согласование тарифов с клиническими рекомендациями (КР), оплата всех включенных в КСГ случаев по усредненному для группы тарифу. Последний принцип был провозглашен с самого начала построения модели КСГ, но тем не менее по-прежнему вызывает много вопросов, заметила она.

В этом году ЦЭККМП обработал более 1000 поступивших предложений по актуализации модели КСГ. Они касаются не только онкологии, хотя на этот профиль пришлась их существенная часть. Как обычно, все предложения проверялись на соответствие актуальным клиническим рекомендациям, принципам



ПРЕИМУЩЕСТВА

Гармонизация основных документов друг с другом

Возможность обоснования дополнительного финансирования

Повышение качества медицинской помощи через унификацию подходов к диагностике и лечению

ПРОБЛЕМЫ

Гармонизация КСГ с КР требует длительного времени

В самих КР, модулях или КСГ могут быть ошибки

Остаются документы, которые не гармонизированы с основными

Объективные сложности, препятствующие жесткой однозначной реализации принятых подходов и принципов, усиление контроля

Рисунок. Гармонизированная система документов, регулирующих доступность и качество медицинской помощи

построения КСГ, на риски разбалансировать систему оплаты и возможности решить проблемы на уровне субъекта РФ. «То есть проверяли, насколько может то или иное изменение вызвать финансовую нестабильность в системе», – пояснила она. Много предложений поступило из субъектов РФ, они обоснованы и выглядят логично, могут быть применены на уровне субъекта, но не всегда распространяются на всю страну.

Плановая работа по обработке поступивших предложений завершена. Все они обобщены и переданы в рабочую группу, которая принимает решение об утверждении модели КСГ на 2021 г.

Гармонизированная система

Гармонизированная система документов, регулирующих доступность и качество медицинской помощи, выглядит следующим образом: есть клинические рекомендации, на основе которых создается стандартизированный модуль на законченный случай лечения как этап формирования стандарта, а на его основе разрабатываются КСГ. Преимущества такой системы в том, что она обеспечивает гармонизацию основных документов друг с другом, дает возможность обосновать дополнительное финансирование, способствует повышению качества медицинской помощи через унификацию подходов к диагностике и лечению. Но есть и некоторые сложности. Например, гармонизация клинических рекомендаций и КСГ требует длительного времени, в самих рекомендациях, модулях или КСГ могут быть ошибки, к тому же вне системы оказываются документы, которые не гармонизированы с основными.

В этом году были переработаны клинические рекомендации по онкологическому профилю, часть которых уже рассмотрена Научно-практическим советом Минздрава России. По многим из них сделаны обновленные стандартизированные модули на законченный случай лечения. «Модули, как известно, делаются как этап формирования стандартов. Соответственно многое из того, что изменилось в клинических рекомендациях, будет положено в основу клинико-статистических групп», – сообщила докладчик.

По ее словам, преимущества такого подхода очевидны, но есть и проблемы, которые методисты видят, хотя не все удается быстро решать. В частности, большого времени требует такая ресурсоемкая процедура, как гармонизация клинических рекомендаций с КСГ. «Конечно, бывают ошибки на всех этапах, как и в любом продукте человеческого труда. Мы видим, что не все документы, которые влияют на доступность и качество медицинской помощи, на назначения врачей, удается гармонизировать друг с другом», – призналась Мария Авксентьева.

Это касается, например, инструкций к лекарственным препаратам, которые оказались вне гармонизированной системы. В результате, если инструкция изменилась, возникают сложности с быстрым внесением этих изменений в клинические рекомендации и КСГ. «Но в целом мы видим, что эта система работает, хотя не так быстро, как хотелось бы. Мы должны признать, что в 2021 г. останется вопрос, связанный с отсрочкой внесения лекарственных препаратов в КСГ, после того как были изменены клинические рекомендации».

Подобные сложности связаны с тем, что для расчетов требуется значительное время, а программа госгарантий и все документы, которые регулируют оплату медицинской помощи, утверждаются на год и на перспективный период. Эксперты пока не пришли к решению, как с этим бороться, хотя обсуждаются разные предложения. В том числе продумываются упрощенные варианты внесения изменений в клинические рекомендации. «Возможно, следует предусмотреть в действующем законодательстве облегченную процедуру внесения изменений в клинические рекомендации для случаев, когда это касается не принципиальных изменений, а исправления отдельных определений (например, режим дозирования), технических ошибок и т.д.», – сказала Мария Авксентьева. И добавила, что такое предложение по отстроченному включению в КСГ новых показаний, новых лекарственных препаратов уже подготовлено и передано в Минздрав, но решений по нему пока нет.

Перспективы 2021 года

Вопросы актуализации КСГ все еще находятся в стадии обсуждения. Но с высокой долей вероятности можно утверждать, что не будет принципиальных изменений в КСГ для оплаты хирургического лечения и диагностического обследования. «Какая-то „косметика“ всегда есть, устраняются нарушения, дефекты, которые были выявлены. Но принципиальные изменения не планируются. И мы связываем совершенствование этих КСГ главным образом с качеством номенклатуры медицинских услуг, которые готовимся переработать. Переделать хирургические КСГ без совершенствования номенклатуры достаточно сложно», – уточнила специалист.

А вот оплата лекарственного лечения злокачественных образований кроветворной и лимфоидной тканей, возможно, подвергнется изменениям. Ожидается и коррекция содержания и коэффициентов затратоемкости КСГ для оплаты лекарственного лечения солидных опухолей, а также коэффициентов затратоемкости КСГ, включающих методы лучевой и химиолучевой терапии.

В онкогематологии делать стандартизированные модули, формализовать схемы лекарственной терапии оказалось даже сложнее, чем в остальной онкологии, поскольку оплата лекарственного лечения не дифференцирована по уровням затратоемкости, не привязана к схемам лекарственной терапии, призналась Мария Авксентьева. «Мы понимаем, что у нас есть разница в оплате, и существенная. Максимальные уровни коэффициента затратоемкости для оплаты лекарственной терапии солидных опухолей и опухолей кроветворной и лимфоидной тканей сильно различаются. При этом мы понимаем, что в онкогематологии финансированию за счет средств ОМС подлежат самые дорогие препараты, новые, которые не попали в программу высокозатратных нозологий».

Касаясь перспектив совершенствования оплаты лекарственного лечения ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей у взрослых, специалист сообщила, что прорабатывается несколько вариантов дифференцировки оплаты и высока вероятность, что уже в 2021 г. оплата изменится. «Это сейчас обсуждается, готового решения пока нет. Но такой дифференцировки, как в солидных опухолях, у нас не планируется. То есть привязки к конкретным схемам лекарственной терапии, необходимые стандартизированные модули у нас пока не готовы – по причинам того, что клинические рекомендации не все выпускаются одновременно. Однако уровень коэффициентов затратоемкости, который сейчас предусмотрен для оплаты лекарственного лечения в гематологии, планируется максимально увеличить. На сегодняшний день такая работа завершается. И мы надеемся, что она будет одобрена», – сообщила эксперт.

> Уровень коэффициентов затратоемкости, предусмотренный сейчас для оплаты лекарственного лечения в гематологии, планируется максимально увеличить

Что касается оплаты лекарственного лечения других ЗНО (кроме ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей) у взрослых, то ведется плановая работа по пересчету затрат, коррекции описания схем, включению новых схем в расшифровщик. Эта работа, как и в прошлом году, связана с изменением зарегистрированных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, с включением в перечень новых препаратов, а также обновлением клинических рекомендаций и связанных с ними стандартизированных модулей. «Здесь никаких радикальных изменений не предусмотрено. Мы не выдаем на предварительный просмотр результаты расчетов, пока они не завершены, потому что даже небольшие изменения приводят к тому, что всю систему приходится балансировать. Бессмысленно обсуждать какие-то промежуточные коэффициенты затратоемкости, они могут измениться, когда будут выполнены финальные расчеты», – пояснила специалист.

Поддерживающая терапия – мнения разделились

В 2020 г. очень активно обсуждалась оплата сопутствующей/поддерживающей терапии, лечение осложнений. При применении в той же госпитализации, что и противоопухолевая терапия, сопутствующая терапия учтена в расчетах, и это даже отмечено в методических рекомендациях, актуальных на 2020 г. Как самостоятельный повод к госпитализации предусмотрено отнесение к КСГ «ЗНО без специального противоопухолевого лечения». «В то же время на многих встречах в этом году специалисты отмечали, что тарифы не в полной мере покрывают потребности в сопутствующей/поддерживающей терапии для существенной части пациентов. И, наверное, нам необходимо больше КСГ для оплаты такого лечения», – сказала Мария Авксентьева.

При обсуждении этого вопроса анализировался опыт зарубежных стран и были выделены возможные варианты оплаты сопутствующей терапии осложнений: либо создание отдельных групп КСГ для оплаты такой помощи, либо дополнительная оплата случаев, нуждающихся в дополнительном лечении, либо фиксированная сумма, либо повышающие коэффициенты. В ряде стран и вовсе предусматривается отдельная оплата, вне КСГ. По мнению экспертов ЦЭККМП, на сегодняшний день в России теоретически возможно рассматривать два варианта – создание новых КСГ или введение повышающего коэффициента через коэффициент сложности лечения пациента. Однако к сегодняшнему дню не удалось собрать данные, необходимые для обоснования выделения новых

Таблица. Все коэффициенты затратоемкости пересчитываются с учетом изменения базовой ставки

Единица объема оказания медицинской помощи	Норматив финансовых затрат, руб.		Базовая ставка, руб.	
	2020	2021 (проект)	2020	2021 (проект)
Законченный случай госпитализации, дневной стационар	20454,4 (онкология 77638,3)	22261,5 (онкология 83365,5)	12272,6	13356,9
Законченный случай госпитализации	34713,7 (онкология 100848,9)	37382,3 (онкология 107824,1)	22563,9	24298,5

групп для оплаты сопутствующей терапии.

Как пообещала Мария Авксентьева, это будет одним из основных направлений работы в следующем году. Сложность заключается в том, что на сегодняшний день не во всех клинических рекомендациях есть описание такой терапии и не совсем понятно, нужно ли делать для нее отдельные клинические или методические рекомендации. Мнения специалистов на этот счет разделились.

Небольшой опрос, который ЦЭККМП провел во время одного из тематических круглых столов, показал, что часть врачей считают нужным описывать сопутствующую/поддерживающую терапию в клинических рекомендациях по основному заболеванию. Другая часть высказалась за создание отдельных клинических рекомендаций или стандарта. Третьи же убеждены, что есть смысл учитывать это только в КСГ.

Разделились мнения и по поводу оплаты. Кто-то считает, что есть смысл выделять отдельную КСГ только для дорогостоящей поддерживающей терапии. «Надо признать, что мы тоже поддерживаем эту точку зрения. Наверное, для дорогостоящей терапии есть смысл выделять отдельную КСГ, в то время как в целом на любой вариант это не столь разумно», – выразила мнение Мария Авксентьева. Обсуждались и предложения о выделении отдельных КСГ. «С нашей точки зрения, это не оптимальный вариант. Все возможные подходы будут обсуждаться, как и экономическое обоснование. Это будет одним из направлений работы уже в следующем году», – уточнила докладчик.

Перерасчет стоимости лучевой и химиолучевой терапии

Мария Авксентьева сообщила, что производится перерасчет стоимости лучевой и химиолучевой терапии – на основе сведений о фактических затратах, а не на основании нормативов, как это делалось раньше. Все коэффициенты затратоемкости пересчитываются с учетом изменения базовой ставки.

Так, базовая ставка законченного случая госпитализации для дневного стационара вырастет с 12 272 руб. в 2020 г. до 13 356 руб. в 2021-м. В регионах этот норматив, предусмотренный программой госгарантий, изменится соответственно с 22 563 руб. до 24 298 руб. Все коэффициенты затратоемкости будут рассчитаны с учетом этого. Здесь есть нюансы. Например, при применении стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования применяется меньше фракций, но при этом используются более сложные методики лечения. При этом они оплачиваются меньше, чем методики с использованием классического фракционирования. «Получается, что чем чаще облучаем, тем больше денег получает медицинская организация. При этом сами технологии, которые заложены в методе, не учитываются. Планируются ли здесь изменения?» – поступил вопрос от участников конгресса.

> Тарифы не в полной мере покрывают потребности в сопутствующей/поддерживающей терапии для существенной части пациентов. Необходимо больше КСГ для оплаты такого лечения

Мария Авксентьева ответила, что здесь пока останется тот же принцип оплаты, который действует в этом году, – с привязкой к чувствительности лучевой терапии, изменения на следующий год не планируются.

Региональная адаптация

Региональная адаптация КСГ остается без серьезных изменений – это применение трех видов поправочных коэффициентов и возможность выделения подгруппы для того или иного субъекта. «Это на сегодняшний день предмет обсуждений. Изменения, бывает, вносятся и на заключительных этапах работы над методическими рекомендациями в инструкции по группировке», – отметила специалист. Обсуждается и возможность неприменения коэффициента территориальной дифференциации к затратам на лекарственные препараты. Речь идет о разрешении ситуации в регионах с высоким коэффициентом территориальной дифференциации – есть смысл снизить тарифы, поскольку из-за этого коэффициента тариф выглядит необоснованно завышенным. Возможно, это решение найдет отражение в документах на следующий год, предположила Мария Авксентьева.

Касаясь долгосрочной перспективы, она сообщила, что помимо таких вопросов, как возможность совершенствования оплаты сопутствующей/поддерживающей терапии, переработки номенклатуры медицинских услуг и связанных с ними КСГ, обсуждается изменение способов и механизмов оплаты лекарственной терапии в лабораторных условиях. «Очевидно, что это очень серьезный момент, который нужно как-то решать», – подчеркнула она. НОП [2030]

СКРИНИНГ

Раннее выявление больных с опухолями головы и шеи. Основные проблемы междисциплинарных взаимодействий

На Третьем международном форуме онкологии и радиологии, проходившем в сентябре 2020 г., большой интерес участников вызвало обсуждение темы онкоскрининга в стоматологии. И.В. Решетов остановился на самой важной и болезненной проблеме – маршрутизации пациентов от непрофильных к профильным.

Игорь Владимирович РЕШЕТОВ,
академик РАН, заведующий кафедрой пластической хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», исполнительный директор некоммерческого партнерства специалистов по опухолям головы и шеи России

В странах Евросоюза за 20 лет в результате воплощения в жизнь программы «Европа против рака», направленной на первичную профилактику ЗНО, смертность снизилась на 15%

Сейчас практически во всех порядках оказания медицинской помощи, будь то хирургия, отоларингология, челюстно-лицевая хирургия, стоматология, особо выделены вопросы раннего выявления злокачественных новообразований (ЗНО). Но, увы, реалии таковы, что эти пункты не в полной мере действуют либо недостаточно используются. И подобное отношение порождает определенные проблемы, так начал выступление И.В. Решетов.

Если посмотреть на все ЗНО головы и шеи, на те локализации, с которыми активно работают специалисты при выявлении рака, то заметно, что повышается количество случаев обнаружения онкологического процесса на ранних стадиях. Такие позитивные изменения происходят с раком гортани, в то время как диагностика онкологических заболеваний в полости рта, увы, традиционно остается сложной проблемой. Истоки ее, возможно, в том, что большинство учреждений, оказывающих стоматологическую помощь, являются негосударственными и особой заинтересованности дантистов в раннем обнаружении онкологических заболеваний нет. Но тем не менее проблема серьезная, и ее надо безотлагательно решать.

Вот уже семь лет Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова работает над междисциплинарным проектом по ранней диагностике опухолей головы и шеи, в котором особое внимание уделяется ЗНО полости рта. Конечно, 2020 г. из-за распространения коронавирусной инфекции особый. Но опыт предыдущих лет показывает, что задачи остаются постоянными независимо от тех условий, в которых медицина оказалась в этом году, сказал И.В. Решетов. Увеличение выявляемости рака головы и шеи на ранних стадиях говорит о необходимости междисциплинарной маршрутизации. Без сомнения, у пациента трудно культивировать гражданскую ответственность за собственное самочувствие и здоровье. По всем возможным каналам, а среди них прежде всего интернет, и в частности социальные сети, надо информировать пациентов о рисках и счастливых исходах возможного лечения, чтобы формировать позитивный образ специалиста по раку головы и шеи, а не страшного человека, который делает больного инвалидом и фактически убивает его как личность.

Работа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова тесно связана с континентальным проектом, который модерируется Европейским офисом головы и шеи и общественной волонтерской компанией Make sense. «Наверное, я никого не удивлю, сказав, что рост заболеваемости и проблемы диагностики, существующие в России, характерны и для европейской медицины, особенно это касается стоматологии. Мне очень не нравится появление гибридных терминов типа „ЛОР-онкология“, „онкостоматология“. Нет никакой „ЛОР-онкологии“ или „онкостоматологии“, есть только онкология, просто опухоль в данный момент времени локализована в определенном месте. Рак – это системная болезнь, и профессиональные онкологи, занимаясь фактически пожизненным мониторингом

Примерно 50% пациентов имеют III–IV стадии заболевания на момент диагностики

Рис. 1. Показатель смертности в течение года с момента постановки диагноза

пациентов, могут встретить впоследствии у них и рак кишки, и рак легкого... А вот узкий специалист, к примеру онкостоматолог, конечно, никогда не поймет проблемы и не увидит ее. В результате, к сожалению, пациент имеет риск погибнуть от второй, третьей локализации и от прогрессирования первой. Поэтому между онкологом и стоматологом (или другим специалистом) должны быть добрые и правильные взаимоотношения», – подчеркнул И.В. Решетов.

Вечный вопрос «кто и в чем виноват?» уже перестал быть актуальным, потому что понятно, что ответственность лежит и на онкологах, и на стоматологах. Последние не знают, к кому надо обратиться, а первые недостаточно активно демонстрируют положительные результаты своей работы. Тем не менее общие проблемы и общие пациенты остаются и требуют действительно конвергентного подхода к делу.

Конечно, самое главное – это вторичная канцеропревенция, потому что, увы, халатное отношение специалиста к состоянию хронических гиперпластических воспалительных процессов порождает неконтролируемую реализацию локуса рака с дальнейшей его прогрессией. К сожалению, услуга по лечению очага дисплазии в порядке оказания медицинской помощи по ОМС предполагает настолько мизерную оплату, что она не представляет интереса для стоматолога или отоларинголога. Около 1000 рублей. Кто из специалистов захочет потратить свое время на работу по таким расценкам фонда ОМС? Сколько он на этом заработает? Но если создать экономическую предпосылку для активного санирования, канцеропревенции, то, без сомнения, произойдет снижение стадийности вплоть до перехода на лечение *in situ*. Подобная модель действует. В этом убеждает пример изменения отношения гинекологов к раку шейки матки.

«Наш семилетний проект благополучно развивается, – говорит И.В. Решетов. – С 2013 г. посыл об увеличении выявляемости рака головы и шеи на ранних стадиях, повышении информированности населения об этих ЗНО, обеспечении своевременной терапией пациентов с выявленным онкологическим процессом, спасении их жизней, повышении у граждан культуры заботы о своем здоровье продолжает оставаться основным вектором работы, парадигма не изменилась, что еще раз укрепляет нас в правильности подхода. И даже сложные условия этого года позволяют получить ожидаемый результат. Что особенно интересно в 2020 г.? Сегментарная выявляемость ЗНО по полости рта, полости носа, кожи сохраняется, несмотря на увеличение статистики вплоть до многотысячных. Пока трудно сказать, какими окажутся окончательные результаты в этом году. Акция по выявлению рака головы и шеи на ранних стадиях осложнена наличием сосуществующей конкурентной инфекции, и это резко ограничило такие формы работы, как открытый прием, разворачивание временных офисов в местах скопления людей. Основная идея 2020 г. – так называемое горизонтальное скринирование по тем клиникам, в которых находятся пациенты. Специалисты по раку головы и шеи работают в рамках госпитального ресурса, осматривая тех пациентов, которые лежат в других непрофильных отделениях больниц (терапевтическом, неврологическом и прочих) и, к счастью, не больны коронавирусной инфекцией. В таких отделениях без риска для здоровья команды специалистов, равно как и самих пациентов, можно провести скрининг».

Интересной окажется статистика? Конечно, количественно она может измениться, предполагает академик, но с точки зрения появления еще одного ресурса, еще одной возможности выявления латентных пациентов цифры могут оказаться очень полезными.

Важное значение для продвижения проекта имеет подключение возможностей интернета. Участники проекта уже начинают переходить

Пути междисциплинарной профилактики

- Санация и эрадикация хронической микробно-вирусной инфекции
- Профилактическое удаление и абляция гиперпластических процессов по всей поверхности эпителия (невусы, полипы, дискератозы и др.)
- Нормализация функции эпителия – устранение основных канцерогенных факторов: механических, функциональных, биологических (ксеростомия, нестабильность ортопедических конструкций и др.)

в режим подготовки к формату 5G, он еще больше расширит спектр манипуляций в интернет-пространстве.

Очень интересными оказались возможности многопрофильной клиники. Например, специалисты могут собрать информацию по клиническому центру Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, где естественный трафик позволяет ставить фильтры на потоки пациентов, выявлять группы риска, которые потом отправляются на дополнительное обследование, что невозможно в монопрофильных клиниках, будь то ЛОР-клиника или даже онкологическая клиника. «Надеюсь, в постковидную пору 21-го года мы сможем претворить наши планы. Если прежде из года в год мы прирастали количеством обследуемых, но теперь пора изменить качественные возможности проекта», – говорит И.В. Решетов.

Надо сказать, что российские специалисты всегда достойно выглядели среди зарубежных коллег. Вклад России в общее европейское скрининговое обследование на предмет выявления опухолей, которое модерируется Европейским офисом головы и шеи, таков: практически треть обследованных пациентов – россияне. «Это позиционирует нас как государство, имеющее реальную систему здравоохранения. Собственно говоря, этот год и история с COVID-19 еще раз подтвердили, как велик гений Н.А. Семашко, который построил горизонтальную и вертикальную систему здравоохранения, доказавшую свою эффективность именно в такие сложные периоды работы. Можно сказать, что во время пандемии „арматура“ специализированной помощи в России не сдвинулась, и она как

Рис. 2. Опухоли головы и шеи как междисциплинарное пространство

раз и позволяет нам успешно демонстрировать высокие результаты по сравнению с системой здравоохранения других, казалось бы, развитых европейских стран», – подчеркнул И.В. Решетов.

Важность междисциплинарного взаимодействия становится все более и более очевидной. И его надо продолжать развивать на ежегодном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям головы и шеи, который в мае 2021 г. будет проходить на площадке Боткинской больницы.

Важнейшим вопросом, конечно, является онконастороженность врача первого контакта. Именно на него надо направлять усилия по новым возможностям тематической программы непрерывного медицинского образования (НМО), ему необходимо передать минимальные, простые, но надежные тесты для выявления рака головы и шеи.

В рамках возможностей Первого медуниверситета успешно решается вопрос онкологической подготовки стоматологов. Уже два выпуска студентов стоматологического факультета прошли соответствующее обучение на специализированной кафедре. Преподаватели постарались заложить в молодых врачей необходимое понимание онкологии как целой, единой науки и особенностей проблемы выявления рака головы и шеи стоматологами. Есть возможность передать эти наработки другим вузам. В Первом медуниверситете существует свой институт стоматологии, которым руководит И.М. Макеева. И как раз один из пунктов реализации задач, которые стоят перед онкологами, специалистами в области рака головы и шеи, – создание программы обучения, которая будет доступна всем медицинским вузам. НОП [2030]

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

«Ясное утро» во время пандемии COVID-19

На Третьем международном форуме онкологии и радиологии О.Э. Гольдман рассказала об организации психологической помощи во время пандемии на примере службы помощи онкологическим пациентам «Ясное утро». Организация не является коммерческой, государственной или медицинской. Ее особенность в том, что она не входит в структуру медицинских клиник, а представляет собой внешнюю службу. С 2007 г. «Ясное утро» приняла на горячую линию помощи онкобольным около 400 000 обращений. В службе работают 80 психологов-консультантов.

Ольга Эмильевна ГОЛЬДМАН,
директор благотворительной службы помощи онкологическим больным «Ясное утро»

Структура службы

Служба «Ясное утро» структурирована в четыре больших блока. Это прежде всего психологическая помощь. Затем юридическая служба, которая занимается вопросами прав пациентов – они всегда актуальны, особенно в небольших городах. Очень много поступает обращений по поводу того, как и где лечиться, какое лечение покрывает полис ОМС. В службе есть партнерские проекты, связанные с другими горячими линиями.

«Ясное утро» консультирует онкопациентов по таким сложным темам, как психическое здоровье и необходимая психологическая помощь, табуирование темы рака, темы смерти, принятие других людей. Служба прово-

» Специалистов-психологов для онкобольных в федеральных и городских медучреждениях очень мало. Горячая линия восполняет пробел

дит информационные кампании, в том числе по профилактике онкологических заболеваний. Кроме того, при службе открыт курс по онкопсихологии, после учебы слушатели получают свидетельство государственного образца. Проводятся ежегодные мероприятия, на которые съезжаются более трехсот профессионалов-онкопсихологов со всей страны. В прошлом году здесь побывали на обучении и повышении квалификации специалисты из 50 городов семи стран. Основной проект «Ясного утра» – всероссийская горячая линия психологической помощи онкопациентам. Одна из главных ее задач – охватить вниманием тех, кто не получает психологическую помощь в медицинских учреждениях. О.Э. Гольдман отметила, что специалистов-психологов для онкобольных в федеральных и городских медучреждениях очень мало, а чаще нет совсем. Получить психологическую поддержку онкобольным практически негде. Горячая линия восполняет пробел и дает возможность людям доступно, бесплатно и круглосуточно получить ответы на свои вопросы.

30% обращений поступает из Москвы, остальные из регионов. Служба отвечает всем позвонившим, невзирая на место жительства или гражданство, достаточно лишь говорить по-русски. Важно, что горячая линия независима, у ее работников нет коммерческого интереса предлагать пациенту те или иные услуги, здесь ничего не продается. Осуществляется исключительно поддержка онкобольного. На горячей линии работают психологи с высшим образованием, владеющие спецификой телефонного консультирования и обладающие специальными знаниями о том, как протекают онкологические заболевания. Причем они обязательно учитывают стадию злокачественного новообразования, на которой находится пациент.

Выступающая отметила, что все годы работы горячей линии служба сотрудничает со всеми российскими онкологическими медучреждениями. Линия стала ресурсным центром онкопсихологов в Москве и регионах.

Стресс 2020 года

Перейдя к теме пандемии, О.Э. Гольдман прежде всего ознакомила слушателей со статистикой обращений за последние месяцы. Самое большое их количество во время самоизоляции пришлось на апрель. Номер телефона горячей линии «Ясное утро» попал в службы и справочные, занимающиеся COVID-19, и его давали всем обратившимся в медучреждения онкобольным.

Докладчица выразила огромную благодарность МНИОИ им. П.А. Герцена – филиалу ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, открывшему в то непростое время свою горячую линию с врачами-онкологами. При самоизоляции для пациентов резко снизилась доступность врачей, нельзя было записаться на прием. Вот почему в апреле половина всех обратившихся в «Ясное утро» хотели получить нужную им информацию о лечении, а не психологическую помощь. Для службы оказалась очень ценной возможность позвонить врачу-онкологу и услышать от него краткую рекомендацию для позвонившего пациента.

Ситуация усугублялась зашкаливающим уровнем стресса у людей. Существовали разграничения, кому можно выходить из дома, кому нельзя (пациентам со 2-й и 3-й клинической группой передвигаться по городу запрещалось). И звонившим приходилось разъяснять разницу между клинической группой и стадией заболевания. Каждый онкобольной – это супертревожный пациент, а из-за пандемии возникло огромное количество дополнительных вопросов (о возможности передвижения, штрафах, прерывании химиотерапии и проч.).

> Рекордное количество звонков в «Ясное утро» выпало на апрель 2020 года

В Москве оказалось большое число пациентов, которые лечились в частных клиниках по ОМС. Они получали химиотерапию не в онкодиспансерах, а в других организациях, затраты на обслуживание в которых покрывал полис ОМС. Напряженное время настало в службе «Ясное утро», когда практически все частные клиники были перепрофилированы под COVID-19 и закрыты, а пациентам сообщили о невозможности продолжать лечение. По словам О.Э. Гольдман, во второй половине апреля в Москве около 2000 онкобольных оказались без нужной информации о том, что им дальше делать и где лечиться. Для сотрудников горячей линии наступили самые тяжелые дни – требовалось оказать реальную помощь растерянным и дезориентированным людям. Служба взяла на себя эту нелегкую задачу: каждому обратившемуся

Медики тоже обращались на горячую линию

Выступающая отметила, что помимо онкобольных во время пандемии поступало много обращений от медицинского персонала. Медикам тоже требовалась поддержка. Одни находились на карантине и переживали, что не могут помогать коллегам на передовой. Другие испытывали отчаяние и прострацию по поводу «брошенности» – в связи с изначальными проблемами со средствами индивидуальной защиты, с непродуманной организацией работ внутри клиник, с приходом в больницы нового персонала. Коллективы, сформированные многолетней работой внутри больниц, были фактически разобщены из-за большого притока новых людей – в Москву на заработки приехали врачи из регионов.

разъясняли, каким образом и к какому медицинскому учреждению он должен прикрепиться. Была проделана огромная работа, чтобы пациенты могли сориентироваться в ситуации, когда они теряли лечение в частной клинике.

В докладе говорилось и о работе с обращениями родственников пациентов, представляющими добрую половину звонков на горячую линию. Рак – болезнь, затрагивающая всю семью, и близким нужна помощь не меньше, чем пациентам. Родственники не могли увидеться с больными и помогать им – COVID-19 наложил ограничения на общение. Пожилые люди, к которым раньше близкие приезжали, чтобы покормить, помыть, поговорить и успокоить, оказывались одни на самоизоляции, часто даже без продуктов, ведь далеко не все из них умеют пользоваться интернетом. Приходилось решать и эти проблемы. Во время самоизоляции служба была вынуждена вместе с абонентами искать новые способы для получения обычной бытовой помощи. Если к пациенту во время самоизоляции не могли приехать родственники наладить быт, то горячая линия изыскивала такие ресурсы.

Даже психологические задачи, обычно решаемые на горячей линии, во время COVID-19 несколько трансформировались. Служба была вынуждена перестроиться: если до пандемии кризисное консультирование занимало в общей массе обращений не очень большой процент, то весной служба работала фактически только с кризисными обращениями.

Далее О.Э. Гольдман рассказала о том, что на горячей линии используются разнообразные когнитивно-поведенческие и клиент-центрированные психологические техники. Главная составляющая такой работы – психологическая поддержка через информирование.

Если пациент не знает, что у него происходит, как ему лечиться, что ему делать, ни о какой классической психологической помощи говорить не приходится. Если у пациента создается план действий на ближайшее время, он оказывает реальную помощь самому себе. Поэтому горячая линия учила всех обратившихся боль-

Вопросы участников форума к докладчику

Один из вопросов – какие самые частые психоэмоциональные проблемы у онкологических больных? Самая главная эмоция и тревога, по словам О.Э. Гольдман, заключалась в простом вопросе, который повторял практически каждый обратившийся на горячую линию: что делать? Кризисность звонка измерялась по условной десятибалльной шкале, и 5% обращений были с кризисностью на уровне 7–10 баллов.

Обычно на горячих телефонных линиях звонки людей в кризисных ситуациях и с суицидальными мыслями составляют 1,5%. Поэтому 5% подобных онкобольных – очень высокий процент, говорящий о том, люди нуждаются не просто в психологической поддержке, а в психиатрической.

О.Э. Гольдман отметила, что повторные обращения пациентов и их родственников в службу составили около 30%, что свидетельствует о наладившемся доверии и взаимопонимании. С другой стороны, это говорит о том, что одноразовой консультации на горячей линии может быть недостаточно. У пациентов меняются не только стадии болезни, но и обстоятельства жизни, возникают новые нерешенные вопросы.

Несмотря на то что служба – консультант многофункциональный, у нее все же имеются ограничения. Горячая линия не заменит прихода к врачу или личного обращения к психологу. С онкобольными работают по обращению и в рамках консультации (и иногда они растягиваются на 45–50 минут), но по сути это все-таки формат одноразового анонимного консультирования. Если человек позвонит на горячую линию во второй раз, разговор с ним опять начнут с нуля. Ему придется рассказать свою ситуацию снова, и с его слов консультант станет двигаться дальше. Иными словами, в программе нет возможности психологического сопровождения.

Очная программа имеется только в Москве и московских клиниках. Там, где нет штатных психологов, служба предоставляет своих психологов, работающих по тем же принципам, что и на горячей линии. Кроме того, у жителей Москвы есть возможность прийти в центр очного консультирования.

На вопрос о том, при каких стадиях чаще всего звонят онкобольные, докладчица ответила, что чаще всего на горячую линию обращаются при установке диагноза и в терминальной, паллиативной стадии. Начало и конец болезни – наиболее психологически сложные моменты для пациентов. 40% обратившихся – близкие родственники, причем достаточно молодого возраста.

Особо был выделен вопрос о том, как рекомендовать пациенту или родственнику обратиться не только за психологической, но и психиатрической помощью. В штате службы «Ясное утро» нет психиатров и психиатрические консультации по телефону не даются, консультирование на горячей линии не кли-

ных когнитивным техникам – составлять такой план, вести дневник самочувствия, чтобы позже при личной встрече с врачом показать ему записи. Так пропагандировался важный способ уменьшить тревогу. Эти техники до сих пор интенсивно используются в формате горячей линии.

С середины марта все сотрудники «Ясного утра» стали работать дистанционно. Необходимо было поддержать качество психологического консультирования. Служба провела работу с сотрудниками, чтобы те могли стать островками спокойствия и стабильности для нервничающих абонентов.

Психологи оперативно сгруппировались. Специально выделенный консультант каждые 15 минут обновлял официальные сайты, искал информацию и ответы на нестандартные вопросы. Но когда везде были организованы горячие линии по коронавирусной инфекции и живые люди на них были заменены автоответчиками, многие звонящие стали испытывать огромные трудности. Люди в кризисе когнитивно нелабильны, и, для того чтобы разобраться в посылах автоответчика, совершить несколько переключений, им требуются огромные усилия. Поэтому горячая линия «Ясного утра», также подключив автоответчики в кризисной ситуации, стала сортировать звонки, выделяя абонентов, которые не могут справиться без оператора. Было сокращено время ожидания ответа, и трубку снимали сотрудники, а не автоматизированная система.

Во время пандемии стал невозможен личный контакт с врачом, нарушались схемы лечения, родные оказались в отдалении. А онкологическое заболевание и без того связано с потерей контроля над ситуацией и развалом нормального течения жизни. Люди отчаивались. В такой ситуации архиважно, чтобы нервничающим и растерянным абонентам отвечали спокойно и не торопясь. Специальное внимание обращалось на то, чтобы сотрудники службы говорили медленнее, чем абонент, и общались без спешки. Делался акцент на том, чтобы звонящий понял – сюда можно обращаться сколько угодно и в любое время суток. НОП [2030]

ническое. Пациентов при звонках ориентируют на обращение за очной помощью, и часто рекомендуется именно психиатрическая поддержка.

«Если брать паллиативную стадию, то из обращений на горячую линию складывается картина, что у врачей есть сложности с тем, как и что сказать пациенту, когда стадия болезни перешла в терминальную четвертую. Это так?» О.Э. Гольдман согласилась, что такая проблема есть. Онкопациента не всегда возможно излечить, и часть врачей может рассматривать ситуацию как собственный неуспех. Такая позиция требует переформулировки среди онкологов – что такое переход в паллиативную стадию и кто в нем виноват? Из опыта горячей линии ясно, что проблема с сообщением плохих новостей отражается на здоровье и благополучии пациента и его семьи. Получается, что онкобольной бьется в закрытую дверь, то есть он считает ее закрытой. На самом деле там и двери нет, просто ему об этом никто не сказал. Психологи на телефоне очень часто вынуждены мягко подводить пациента к тому, что же на самом деле ему очно сказал врач.

Похоже, врач не сообщает пациенту о паллиативной стадии не потому, что считает это своей неудачей, а потому, что зачастую не знает, как сказать плохую новость. Больной в свою очередь не всегда готов ее услышать. И поскольку специализированной подготовки по работе с эмоциями для врачей нет, они не знают, как справиться с эмоциями пациента, стараются сделать тяжелое сообщение как можно мягче. А пациент слышит то, что хочет слышать.

Ситуация для живых людей логичная, и о ней надо знать, транслировать ее. Врачу надо говорить пациенту «да, это происходит», «это нормально, но нам сейчас надо подумать, что мы с этим будем делать». И в порядке вещей, когда лечащий врач сообщает, что у пациента теперь все будет по-другому. Как нормально и то, что пациент не может сразу понять и принять факт «я уже не вылечусь».

В вопросах к докладчику была затронута тема, как работают в службе с психоэмоциональным выгоранием сотрудников. О.Э. Гольдман рассказала, что проблема решается снижением нагрузок. Часть консультантов работают на телефоне ежедневно по четыре часа. Часть работают по 12 часов, но они заняты два раза в неделю. При необходимости сотрудники могут взять отдых. Например, консультанты-волонтеры сами регулируют свой график. У психологов есть супервизии и интервизии. Хорошей профилактикой профессионального выгорания может быть дообучение, а съезды онкопсихологов – это один из мощных способов профилактики профвыгорания, потому что на них коллеги делятся опытом, который становится полезным для всех. Конечно, психологией рак не вылечивается, но психологическая помощь может поддержать качество жизни онкобольных, завершила выступление О.Э. Гольдман.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

Особенности работы горячей линии с онкопациентами IV стадии

Когда у пациента диагностирована последняя – IV стадия болезни, он и его родственники особо остро нуждаются в психологической помощи. Стадия неизлечимая, и уже есть понимание, что помощь может быть только паллиативная – иными словами, симптоматическая, поддержка будет направлена в первую очередь на улучшение качества жизни пациента. И, конечно, поддержка нужна не только пациенту, но и членам его семьи и тем, кто находится рядом. Как оказывают ее сотрудники службы психологической помощи онкологическим пациентам «Ясное утро»?

Татьяна Сергеевна СУБЫЧЕВА,
сотрудник горячей линии службы психологической помощи онкологическим пациентам «Ясное утро»

Структура обращений

Основные типы запросов от родственников паллиативных пациентов формально можно разделить на несколько категорий. Т.С. Субычева показала статистику за 2020 г. (с января по август). Главную часть обращений формируют информационные вопросы (58%), и это не удивительно, ведь для больных очень важно быстро получить верную и проверенную информацию. Следом идут так называемые медицинские запросы, когда нужна конкретная медицинская рекомендация. Обычно просят дать консультацию по препаратам, по назначению лечения, требуются советы по лечебному питанию. Далее тема запросов, которая волнует очень многих, – обеспечение пациентов обезболивающими средствами (ОС). Иногда случается ситуация, когда у человека сильные боли, а адекватного обезболивания нет. Определенный процент занимают юридические вопросы. Как правило, они касаются либо оформления инвалидности, либо получения необходимого оборудования. Обращения по поводу психологической помощи занимают небольшое место в процентном соотношении, но они тоже есть.

Информационные вопросы о паллиативных пациентах чаще всего поступают от их родственников. В первую очередь это звонки, связанные с условиями и порядком получения паллиативной помощи. Часто хотят знать информацию о хосписах, о пал-

лиативных отделениях и других видах этой помощи в конкретном регионе. Большая доля вопросов приходится на уход за тяжелобольными и поиск сиделок. Особняком стоят обращения, связанные с умиранием. Например, каковы признаки смерти? Или близкие люди понимают и видят, что внутри больного происходит что-то непонятное, связанное с близкой кончиной, они описывают свои наблюдения и просят объяснений, чтобы быть готовыми встретить смерть больного во всеоружии. Порой родственникам требуется информация, непосредственно связанная с регистрацией смерти и даже с организацией похорон.

Задают вопросы о функциях горячей линии, спрашивают, что такое паллиативная помощь и для чего она нужна. Очень часто, когда пациенту и его родственникам говорят, что он нуждается в паллиативной помощи, люди не понимают, о чем идет речь. Они думают, что это тоже связано с каким-то лечением, может, даже с реабилитацией, медикаментозной поддержкой.

Часть абонентов интересует информация о благотворительных фондах. Это случаи, когда люди сталкиваются с проблемой, что пациента нельзя вылечить, нет соответствующих мощностей и технологий. Тогда родственники онкобольного пытаются искать возможности лечения за границей и задаются вопросами о фондах. Порой помощь благотворителей нужна онкобольному, когда ему требуется недешевое оборудование.

Т.С. Субычева заострила внимание на одном чисто человеческом факторе, который наблюдается у многих абонентов, звонящих на горячую линию и формирующих портфель информационных вопросов. По наблюдениям психологов – сотрудников линии, очень часто люди инстинктивно страшатся сразу предъявить психологу свои страхи и переживания. Им проще задать конкретный вопрос по поиску информации. И когда психолог начинает прояснять запрос и спрашивать, с чем он связан и отчего возник, тогда человек начинает рассказывать о своей ситуации. Так ему проще и легче говорить о своих чувствах, переживаниях и о том, почему понадобилась именно эта помощь.

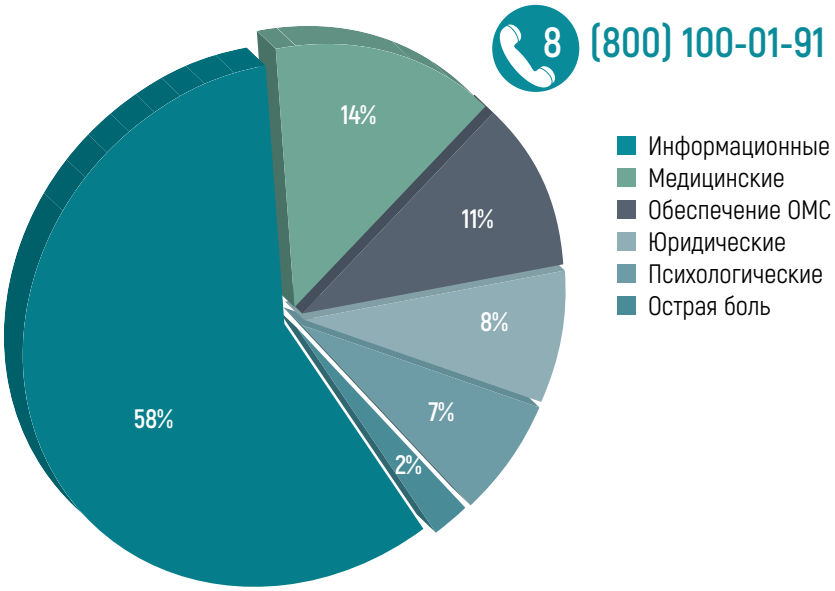


Рисунок. Основные типы запросов от паллиативных пациентов

Информационные запросы

- Вопросы, связанные с условиями и порядком получения паллиативной помощи
- О хосписах, паллиативных отделениях, выездной патронажной службе в конкретном регионе
- Вопросы по уходу за тяжелобольными родственниками, поиск сиделок
- Вопросы, связанные с умиранием (признаки смерти, регистрация смерти, организация похорон)
- О функциях линии, паллиативной помощи
- О благотворительных фондах

Медицинские запросы

- Какие препараты использовать для обезболивания (в том числе дозировка и схема приема ОС)?
- Врач назначил морфин для обезболивания, но мы боимся его давать
- Как снять тягостные симптомы (тошнота, рвота, диарея), какие препараты можно использовать?
- Нужны поддерживающие капельницы
- Какое энтеральное питание лучше использовать?

Психологические запросы

- Как разговаривать с тяжелобольным родственником?
- Сообщать или не сообщать близкому родственнику, что его болезнь неизлечима?
- Тяжелобольного пациента выписывают из стационара, невозможно справиться с уходом в домашних условиях (страх мучений и умирания близкого)
- Пациент отказывается от воды и пищи, что делать? Невозможно наблюдать, как он теряет силы и умирает
- Как убедить пациента продолжить лечение?
- Преждевременное горевание

Больной вопрос – обезболивание

Что касается медицинских вопросов, поступающих от родственников паллиативных пациентов, то они, как правило, о препаратах – какие лучше использовать. Главная проблема – обезболивание. Причины, по которым обращаются с вопросами по обезболивающим препаратам, могут быть разными – не нравится назначенное, не доверяют врачу. Т.С. Субычева

> На горячей линии не дают рекомендаций по препаратам. Но прикладывают максимум усилий, чтобы ориентировать абонента на обращение к врачу

подчеркнула: в таких ситуациях психологи отвечают, что на горячей линии не дают рекомендаций по препаратам. Но прикладывают максимум усилий, чтобы ориентировать абонента на обращение к врачу. Человека подготавливают к встрече с доктором – подсказывают, какие вопросы можно и нужно ему задать, что сделать, чтобы контакт состоялся и больной получил то обезболивание, которое ему необходимо.

Иногда пациенты говорят, что врач сам не знает, какой выписать рецепт. Тогда, конкретизировала Т.С. Субычева, их ориентируют на обращение к специалистам, которые владеют информацией и могут подобрать адекватную схему обезболивания. Они дадут больному именно то назначение, которое поможет избавиться от болевого синдрома. Встречается ситуация, когда люди опасаются назначения морфина. С наркотическими обезболивающими препаратами связано много мифов – например, о том, что можно «подсесть» на морфин и стать наркоманом. Психологи разъясняют абонентам, что препарат назначен врачом, который понимает, что делает. Нивелируя страх, психологи одновременно ориентируют человека на обращение к специалисту и на разговор с ним. Такие ситуации, подчеркнула Т.С. Субычева, родственникам онкобольного надо прояснять с лечащим доктором. Психологи подводят абонента к тому, чтобы он понимал: врач, назначая препарат, отталкивается от состояния пациента и необходимости снять тяжелый симптом.

Иногда люди спрашивают на горячей линии, как убирать тягостные симптомы у пациента, просят рекомендовать препараты. На такие чисто медицинские запросы служба отвечать не вправе, они вне ее компетенции. Реализуется другая задача – ориентировать абонента на обращение к специалисту, к врачу. Попутно, пояснила Т.С. Субычева, в процессе разговора психологи интересуются, в какой стадии находится пациент, рекомендовано ли ему еще лечение и получает ли он его. Выясняют, когда он последний раз общался с врачом. В результате сбора такого анамнеза психолог конкретизирует информацию о пациенте и тогда может дать рекомендации, куда обращаться, как маршрутизировать действия. Бывает, больному рекомендована паллиативная помощь, а он еще соответственно не оформлен. Тогда психолог дает план конкретных действий: куда обратиться и какие документы подготовить. Таким образом формируется не разовый ответ, а комплексное консультирование, чтобы больной получил необходимую помощь и сопровождение на том периоде, пока это будет необходимо и возможно.

Часть обращений по медицинским вопросам связана с рекомендациями по поддерживающим капельницам. Нередки ситуации, когда еще на прошлой неделе у пациента все было неплохо, он сам выходил, ездил на машине, а теперь слег. Близкие думают о поддержке и просят рекомендовать капельницы. Психологи горячей линии по накопленному опыту знают, что здесь уже лежит скрытый психологический запрос, требующий профессиональной проработки, потому что люди уже начинают серьезно беспокоиться и им самим нужна поддержка. Психологи дают ее, а с вопросом о капельнице абонента направляют к врачу, ориентируя его на более тесное взаимодействие со специалистом. То же касается и обращений по поводу энтерального питания.

Много вопросов поступает о непосредственном лекарственном обеспечении, о том, как получить обезболивание. Например, что делать, когда лекарство перестало помогать. Иногда говорят, что врач не выписывает рецепт на обезболивающее средство или лекарства вообще нет в аптеке. Если впереди длительные праздники, специалисты горячей линии заранее предупреждают о необходимости попросить врача выписать рецепт с удвоенным количеством препарата, чтобы на время выходных и праздников онкобольной был гарантированно обеспечен обезболивающими средствами.

Когда звонят родственники...

И, наконец, особняком стоят звонки о чисто психологической поддержке. Как правило, они поступают от родственников паллиативных пациентов. Один из самых распространенных вопросов звучит так: «Как мне разговаривать с тяжелобольным?» Близкие люди растеряны и не понимают, какими словами поддержать больного, что можно сделать. Зачастую родственники беспокоятся, сообщать или не сообщать больному, что он неизлечим. Сами они не в состоянии сделать выбор, и это один из самых непростых вопросов. Сотрудница службы подчеркнула, что консультанты не могут в данной ситуации дать конкретного однозначного ответа. Снова идет работа онкопсихолога с самим абонентом, с его чувствами, и прежде всего специалист проясняет вопрос, отчего у человека возникла такая дилемма. Обговариваются и разбираются оба варианта ответа – что будет в том и другом случае. Такой работой психолог подводит звонящего к самостоятельному решению – осознанному и принятому на уже разобранной вместе с психологом ситуации. Таким образом, подытожила Т.С. Субычева, задача психолога – сопровождение человека в принятии решения.

Значительная часть обращений на горячую линию связана с выпиской тяжелобольного пациента из стационара. У родственников появляется масса страхов и отчаяние: как обходиться с лежачим больным дома, как обустроить быт, как кормить, мыть, как делать уколы. Психологическая помощь специалистов снова заключается в работе непосредственно с чувствами, страхами и переживаниями абонента. Необходимо прояснение ситуации – понимает ли звонящий, что его родственник находится в паллиативной стадии? Готов ли он это принять? Если человек не в состоянии принять данность, он не поймет, чем можно помочь больному дома. Иными словами, он надеется, что если

> Задача психолога – сопровождение пациента или его родственника в принятии сложного решения

близкий человек останется в больнице с врачами, то ему там помогут и както его поддержат. Психолог осторожно подводит звонящего к пониманию новых критериев состояния больного. Отказ больных в паллиативной стадии от еды и питья тоже становится тревожным поводом звонка на горячую линию. Люди говорят о том, что невозможно вообще наблюдать за тем, как близкий человек теряет силы и умирает. И снова психологи сначала «сканируют» чувства и опасения звонящего, а потом уже выясняют, что и почему послужило причиной отказа от воды и пищи. Один вариант, если больной добровольно отказывается и не хочет говорить об этом. Тогда с родственниками обсуждается выбор их близкого. Обговариваются и иные варианты.

К этой же категории относится вопрос, как убедить пациента продолжить лечение. Бывает, близкие не готовы принять то, что терапия не дала эффекта и возможно только симптоматическое сопровождение. Они пытаются убедить паллиативного пациента продолжать лечение, когда он сам уже все понял и принял свою неизлечимость. Такой больной находится на другом уровне знания о болезни, а родственники пока к этому не готовы. Психолог встречными вопросами и разъяснениями помогает близким прийти к принятию действительности. Бывает и другая крайность – когда звонящий преждевременно горюет. Пациент жив, а абонент на линии уже оплакивает его. Данное состояние тоже необходимо снимать.

Что изменила пандемия?

В условиях пандемии стало заметно, что изменился фокус запросов от родственников паллиативных пациентов. Т.С. Субычева отметила, что увеличилось количество обращений по уходу за тяжелобольными родственниками и поиску сиделок. Стали больше спрашивать о лечебных учреждениях паллиативного профиля в конкретном регионе, поскольку большинство больниц было перепрофилировано. В число перепрофилированных попали и некоторые паллиативные учреждения, и люди столкнулись с тем, что им надо самим ухаживать за родственниками. Образовалась масса вопросов, которые люди не успели прояснить опять-таки в силу того, что контакты и коммуникация с врачом оказались нарушенными. А в иных регионах просто не было учреждения паллиативного профиля и специалистов, которые могли бы обучить уходу. Растерянным людям, лоб в лоб столкнувшимся с действительностью, непонятно было, куда идти и к кому обращаться.

Т.С. Субычева заострила внимание на регионах, где отсутствуют паллиативные учреждения. Она отметила, что в любом случае всегда можно сориентировать родственников обращаться в поликлинику по месту жительства пациента. И если терапевт не может помочь, надо через главврача пытаться решать вопрос о получении непосредственной паллиативной помощи. Возможен и вариант обращения в социальные органы, если человек одинок. Были случаи, когда на горячую линию звонили соседи одинокого онкологического больного.

Среди медицинских запросов в период пандемии участились те, где говорилось о резком ухудшении состояния больного, ситуации, когда «вчера все было хорошо, а сегодня человек слег». У людей из-за напряженной эпидемиологической обстановки были сложности даже с вызовом участкового терапевта из поликлиники.

Что касается юридических вопросов, то фокус во время пандемии сместился на вопросы о порядке получения специального медицинского оборудования для ухода за паллиативными пациентами на дому. Сейчас есть приказ Минздрава, по которому человек с паллиативным статусом имеет право получить необходимое оборудование – медицинскую кровать или противопролежневый матрац, кислородное оборудование, если имеются проблемы с дыханием. Определен порядок действий при условии, что у человека есть паллиативный статус и рекомендация от специалиста, который его наблюдает. Оборудование, отметила Т.С. Субычева, можно получить достаточно быстро, и процесс ускорится, если оформляется инвалидность и средства включаются в индивидуальную программу реабилитации.

В юридическом ракурсе участились запросы о том, что пациента в тяжелом состоянии выписывают домой или отказываются госпитализировать. Консультанты проясняют и их – правомерны ли такие действия с точки зрения прав пациента. Чаще всего за таким обращением скрыт именно психологический запрос – неготовность родственников ухаживать за пациентом, их непонимание паллиативной ситуации.

В блоке же чисто психологических запросов в фокусе страх оказаться один на один с тяжелобольным человеком. Очень часто в разговоре звучит мотив вины: родственники винят себя в том, что не заставили близкого человека обратиться к врачу раньше. Знакомо консультантам и чувство беспомощности у звонящего, когда человек видит, как угасает больной. Существенный объем психологических запросов от родственников был связан с переживаниями, что они не смогли попасть к своему близкому пациенту, который был госпитализирован в паллиативное отделение или хоспис и умер там, а их не пускали в больницу из-за эпидемиологической ситуации. Либо были ситуации, когда человеку не разрешалось передвижение по территории России или в пределы близлежащих государств и люди не могли попасть на похороны. Такие новые обращения родственников паллиативных пациентов на горячую линию внесла пандемия.

Одной из самых существенных потребностей родственников умирающих больных, которые определяли идеологи хосписного движения, считается возможность для близких людей успокаивать больного, и не только во время госпитализации. В принципе в хосписах предполагается свободный режим посещения. Родственникам умирающих пациентов важно быть уверенными, что больному комфортно. Они переживают по поводу того, что человек испытывает боль, а возможности подобрать адекватное обезболивание нет или оно не действует. Важно для родственников иметь поддержку медицинского персонала и получать если не ежедневную, то достаточно оперативную информацию о состоянии больного. Близкие хотят быть лично информированными о приближающейся смерти родного и быть с больным во время смерти. Люди ценят возможность попрощаться, иногда даже попросить прощения за то, что было. Психологическая помощь помогает справляться с такими эмоциями, возможность поговорить на такие темы – большое подспорье. А задача горячей линии – сопровождать паллиативных пациентов и их родственников, определяя им маршрутизацию для помощи. НОП [2030]

Двойная иммунотерапия в первой линии лечения немелкоклеточного рака легкого

Выработка правильной стратегии лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приводит к улучшению отдаленных результатов терапии. Обсуждению принципиально новых лечебных подходов с применением комбинации ингибиторов контрольных точек иммунного ответа ниволумаба и ипилимумаба в первой линии терапии НМРЛ был посвящен симпозиум компании Bristol-Myers Squibb, состоявшийся в рамках проводимого в онлайн-формате XXIV Российского онкологического конгресса.

Подходы к терапии НМРЛ в России

Константин Константинович ЛАКТИОНОВ,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе – директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Немелкоклеточный рак легкого считается одной из прогностически неблагоприятных злокачественных опухолей и характеризуется высокой распространенностью и смертностью. Ежегодно в России регистрируется порядка 55–60 тыс. новых случаев рака легкого, при этом каждый второй пациент умирает в первый год с момента постановки данного диагноза. Это во многом обусловлено поздним выявлением заболевания. В нашей стране в 2015 г. III и IV стадии рака легкого зарегистрированы при первичном обращении больных в 31 и 41% случаев.

Алгоритмы лечения диссеминированного НМРЛ не предусматривают использование методов локального контроля (хирургическое лечение, лучевая терапия) и основываются на применении химиотерапии (ХТ), таргетной терапии и иммунотерапии.

ХТ занимает устойчивое место в лечении распространенного НМРЛ, демонстрируя довольно короткий контроль над опухолевым процессом. С появлением таргетной терапии возможности лечения больных НМРЛ расширились, и это позволило переводить смертельно опасное заболевание в хроническое. Последнее десятилетие характеризуется активным внедрением в клиническую практику иммунотерапии. Первые успехи в использовании иммунотерапии и продолжающиеся исследования новых препаратов дают основание надеяться, что этот метод будет одним из важнейших в практике онкологов.

В свое время основные надежды на увеличение выживаемости пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого возлагались на цитотоксическую системную ХТ платиновыми дуплетами или использование режима триплета, когда к химиотерапевтическому платиновому дуплету добавлялся антиангиогенный препарат. Однако убедительно значимого улучшения достигнуть не удавалось: частота объективного ответа (ЧОО) составляла 20–35%, медиана общей выживаемости (ОВ) редко превышала 12 месяцев.

Внедрение молекулярно-генетического тестирования позволило выявлять больных НМРЛ с активирующими мутациями – EGFR-мутацией, ALK-транслокацией, мутациями ROS1 и BRAF. Эти пациенты становились кандидатами на получение таргетной терапии. Применение таргетных препаратов способствовало достижению более длительного контроля над опухолевым процессом. Тем не менее эффект таргетной терапии тоже конечен. Следует признать, что на сегодняшний день с помощью только таргетной терапии вылечить больных распространенным НМРЛ не удается.

Определенный прорыв в лечении распространенного НМРЛ связан с появлением иммуноонкологических препаратов, в частности ингибиторов PD-1, PD-L1, CTLA-4. Впечатляющие результаты, достигнутые при их применении в качестве монотерапии после предшествующей ХТ, осуществили переворот в сознании онкологов. Убедительные данные исследований позволили включить ингибиторы PD-1 и PD-L1 в стандарты лечения диссеминированного неплоскоклеточного и плоскоклеточного рака легкого в качестве второй линии терапии.

Понимание того, что формирование противоопухолевого иммунитета является многоступенчатым процессом, который начинается с презентации антигена и заканчивается в лучшем случае на уровне взаимодействия «опухолевые – иммунокомпетентные клетки», сделало целесообразным использование разных стратегий, помогающих реализовать все компоненты противоопухолевого иммунитета. Именно поэтому сегодня комбинированная иммунотерапия с применением ингибиторов PD-1, PD-L1 или CTLA-4 считается очень интересной современной концепцией длительного контроля над болезнью.

Возможно, такой подход окажется приоритетным в достижении выздоровления пациентов, даже при старте лечения на стадии диссеминированного НМРЛ. Универсальность подхода индукции противоопухолевого иммунитета, независимо от органной принадлежности опухоли, продемонстрирована в целом ряде исследований (CheckMate 067, 214, 142, 227).

«В эру, когда мы в основном опираемся на тестирование экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках, получить в свой арсенал такой универсальный метод борьбы с опухолевым процессом кажется вдвойне важным», – констатировал профессор К.К. Лактионов.

Таким образом, тактика лечения пациентов с диссеминированным НМРЛ прежде всего предусматривает определение гистотипа опухоли, а при определении неплоскоклеточного варианта НМРЛ – выявление активирующих мутаций. Пациентам с активирующими мутациями показана таргетная терапия. Отсутствие мутаций дает основание для проведения PD-L1-тестирования. Наличие у пациента с НМРЛ экспрессии PD-L1 более 50% делает целесообразным назначение иммунотерапии в монорежиме (пембролизумаб, атезолизумаб). Монотерапия ингибитором PD-1 также показана больным с гиперсекрецией PD-L1 и непереносимостью ХТ.

Завершая выступление, профессор К.К. Лактионов подчеркнул, что на сегодняшний день достойное место в лечении больных НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1, заняли варианты комбинированного применения иммунотерапии и ХТ, а также недавно зарегистрированная в нашей стране новая терапевтическая опция в виде двойной иммунотерапии.

Возможности комбинации ниволумаба и ипилимумаба в лечении НМРЛ

Solange PETERS,

доктор наук, профессор, президент Европейского общества по медицинской онкологии (ESMO), руководитель Университетской клиники в Лозанне (Lausanne Univerdity Hospital) и Швейцарского института Людвига по исследованию рака (Ludwig Institute Switzerland)

Как отметила Solange Peters, сегодня в арсенале онкологов имеется целый список одобренных препаратов для лечения НМРЛ, обновленный FDA (Food and Drug Administration) в 2020 г.

Несомненно, иммунологический подход изменил концепцию лечения НМРЛ. В настоящее время в качестве первой линии терапии метастатического НМРЛ можно назначать иммунотерапию, ХТ в сочетании с иммунопрепаратами или двойную иммунотерапию.

Первым и наиболее предиктивным маркером при выборе иммунотерапии считается экспрессия PD-L1. Высокая экспрессия PD-L1 (≥ 50%) диагностируется почти у трети больных НМРЛ. В исследовании KEYNOTE 024 было показано преимущество иммунотерапии пембролизумабом в первой линии перед стандартной химиотерапией у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 50% в увеличении ОВ. Субанализ показал, что 81% пациентов, два года получавших иммунотерапию, оставались живы в течение трех лет.

В исследованиях по оценке эффективности иммунотерапии и стандартной цитотоксической терапии в первой линии у больных НМРЛ с разным уровнем PD-L1 (KEYNOTE 042, CheckMate 026 и др.) значимого преимущества иммунотерапии перед ХТ у пациентов с уровнем PD-L1 от 1 до 49% и у пациентов с уровнем PD-L1 более 5% не зафиксировано. По оценкам, в группе больных НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 90–100% ответивших на иммунотерапию было достоверно больше, чем в группе с экспрессией PD-L1 50–89%. Следовательно, пациентам с уровнем экспрессии PD-L1 90% и выше целесообразно назначать иммунотерапию.

Проведен ряд исследований комбинации ингибиторов PD-1/PD-L1 и ХТ в терапии первой линии неплоскоклеточного НМРЛ (KEYNOTE 189, IMPOWER 150, IMPOWER 130, IMPOWER 132, CheckMate 227). Результаты исследований показали, что комбинация ингибиторов PD-1/PD-L1 и ХТ увеличивает общую годичную выживаемость по сравнению только с ХТ до 60–69%.

В открытом многокогортном исследовании III фазы CheckMate 227 анализировали целесообразность назначения ниволумаба, комбинации ниволумаба с ипилимумабом, а также ХТ в первой линии у больных с неоперабельным НМРЛ или IV стадии,

которые ранее не получали лечения. В первой части исследования были две когорты: пациенты с экспрессией PD-L1 > 1% (часть 1а) и пациенты с экспрессией PD-L1 < 1% (часть 1в).
В части 1а 1189 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения комбинации ниволумаба и ипилимумаба в низкой дозе (n = 396), ХТ (n = 397) и монотерапии ниволумабом (n = 396).
В части 1в 550 пациентов были рандомизированы на комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в низкой дозе (n = 187), ХТ (n = 177) и комбинацию ниволумаба и ХТ (n = 186).
Критериями включения были: неоперабельный местнораспространенный НМРЛ или НМРЛ IV стадии, отсутствие предшествующей системной терапии, отсутствие драйверных мутаций EGFR и ALK, отсутствие метастазов в центральной нервной системе, EGOC 0–1. Пациенты были стратифицированы по гистотипу – плоскоклеточный или неплоскоклеточный НМРЛ.
В исследовании были две независимые первичные конечные точки оценки комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с ХТ: выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с высокой мутационной нагрузкой опухоли (ТМВ > 10 мут/мб) и ОВ у пациентов с PD-L1 ≥ 1%. Вторичные конечные точки включали: ВБП и ОВ комбинации ниволумаба и ХТ в сравнении с ХТ у пациентов с PD-L1 < 1% и ОВ ниволумаба в сравнении с ХТ у пациентов с PD-L1 ≥ 50%. Минимальное последующее наблюдение для первичной конечной точки составило 29,3 месяца.
Анализ первой части III фазы исследования CheckMate 227 показал, что ниволумаб в комбинации с ипилимумабом улучшает ОВ у ранее не получавших лечения пациентов с распространенным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1. В когорте пациентов с PD-L1-позитивным НМРЛ медиана ОВ в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» составила 17,1 месяца, в группе ниволумаба – 15,7 месяца, в группе ХТ – 14,9 месяца. Показатели однолетней ОВ для комбинации «ниволумаб + ипилимумаб», монотерапии ниволумабом и ХТ составили 63, 75 и 56%, показатели двухлетней ОВ – 40, 36 и 33%, показатели трехлетней ОВ – 37, 29 и 22% соответственно. В когорте больных с PD-L1-негативным НМРЛ медиана ОВ в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» составила 17,2 месяца, в группе комбинации ниволумаба и ХТ – 15,2 месяца, в группе ХТ – 12,2 месяца. Показатели однолетней ОВ в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» составили 60%, в группе комбинации ниволумаба с ХТ – 59%, в группе ХТ – 51%, показатели двухлетней ОВ – 40, 35 и 23% соответственно, трехлетняя ОВ составила 34, 29 и 11% соответственно.
Немаловажно, что в когорте пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 ≥ 1% медиана длительности ответа спустя три года не была достигнута у 38% больных в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» и у 34% больных из когорты пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 < 1%.
Ингибитор CTLA-4 ипилимумаб не случайно был выбран в качестве второго препарата для этой комбинации. В исследовании KEYNOTE 006 ипилимумаб, демонстрируя меньший эффект по сравнению с пембролизумабом в первые 12 месяцев применения по достижении ВБП, затем выходит на устойчивое плато и удерживается на нем в течение 48 месяцев. Эта его способность была показана в целом ряде исследований с участием пациентов с меланомой, особенно в плане достижения контроля над метастазами в мозге.
Данные исследования Long, озвученные на конгрессе ESMO 2019, подтвердили эффективность комбинации ниволумаба с ипилимумабом в достижении ответа у больных меланомой с метастазами в головном мозге (56/54%). В исследовании The ABC trial показатели трехлетней ВБП у бессимптомных пациентов с метастатической меланомой в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» составили 43% по сравнению с 15% в группе монотерапии ниволумабом.
Безусловно, предиктивные биомаркеры могут помочь в подборе пациентов с наилучшим ответом на иммунотерапию, что немаловажно в свете регистрации новых комбинаций иммунопрепаратов. По мнению профессора S. Peters, такими предиктивными биомаркерами считаются TMB, PD-L1 и сигнатура иммунного гена.
Докладчик также затронула проблему резистентности к иммунотерапии, отметив, что она подразделяется на первичную и приобретенную. Приобретенная резистентность характеризуется определенным преимуществом в отношении ВБП. Согласно анализу Schoenfeld (Cancer cell 2020), у каждого заболевания есть свой ответ на иммунотерапию и различные механизмы резистентности к ней. Установлено: чем выше показатель ответа на иммунотерапию, тем меньше риск развития приобретенной резистентности.

Как добавление двух циклов химиотерапии улучшает результаты иммунотерапии пациентов с НМРЛ

Martin RECK,
доктор медицины, профессор Клиники легких в Гросхансдорфе (LungenClinic Grosshansdorf)

Докладчик сфокусировал свое выступление на результатах исследования CheckMate 9LA. В рандомизированном открытом исследовании III фазы CheckMate 9LA изучалась эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сочетании с двумя циклами двухкомпонентной ХТ на основе препаратов платины в сравнении

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

+ 2 ЦИКЛА ХИМИОТЕРАПИИ

Первая и единственная комбинация 2-х иммуноонкологических препаратов в 1 линии НМРЛ:

- значительное увеличение ОВ независимо от гистотипа опухоли и уровня PD-L1 экспрессии: **(1л ОВ 63%, HR 0,66)** [2]
- устойчивые и длительные ответы на терапию [2]
- управляемый профиль безопасности [2]
- оптимизированный дозовый режим [1]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® [1]

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР. ЛП-004026. **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ. ОПДИВО®. МНН.** Ниволумаб (nivolumab). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ.** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастати-ческого или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудкаили пищеводно-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат **ОПДИВО®** вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: – в качестве монотерапии – **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом –**ОПДИВО®** в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищеводно-желудочного перехода: – **ОПДИВО®**– в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: – в качестве монотерапии препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, – в комбинации с ипилимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат **ОПДИВО®** в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждые 3 недели. Первой должна проводится инфузия препарата **ОПДИВО®**, далее проводится инфузия ипилимумаба с последующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом **ОПДИВО®** в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый почечно-клеточный рак: –в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – **ОПДИВО®** в дозе 1мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия –препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.: +7 495 755-92-67, +7 800 555-00-23, факс +7 495 755-92-67, safety_russia@bms.com

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026 от 19.08.2020. 2. Martin Reck et al. J Clin Oncol 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 9501-9501.

1506RU2006530-01 August 2020

На правах рекламы

Bristol Myers Squibb™

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

с четырьмя циклами стандартной ХТ на основе платиновых дуплетов при метастатическом НМРЛ. В основе идеи добавления к иммунотерапии ХТ короткой продолжительности было желание контролировать заболевание до момента индукции и реализации иммунного ответа.

В исследование включались больные метастатическим НМРЛ без мутации EGFR или транслокации ALK, со статусом EGOC 0–1. Стратификация проводилась в зависимости от экспрессии PD-L1, пола и гистологии опухоли. Первичной конечной точкой считалась ОВ, вторичной – ВБП.

Включенные в исследование 719 пациентов были рандомизированы в две группы. В одной группе (n = 361) пациенты получали комбинацию ниволумаба (360 мг каждые три недели), ипилимумаба (1мг/кг каждые шесть недель) и два цикла ХТ на основе платиновых дуплетов. Во второй группе (n = 358) пациенты получали четыре цикла ХТ на основе платиновых дуплетов. В группе ХТ проводилась поддержка пеметрекседом, в группе комбинации иммунотерапия проводилась до двух лет или до неприемлемой токсичности.

Был проведен предварительный анализ эффективности. После 351 события независимый комитет сделал вывод о преимуществе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» с двумя циклами ХТ по сравнению с четырьмя циклами ХТ.

Медиана возраста пациентов составила 65 лет. Большинство из них являлись курильщиками (87%). 31% участников имели плоскоклеточный вариант НМРЛ, 69% – неплоскоклеточный вариант НМРЛ. 40% пациентов были с PD-L1-отрицательным НМРЛ.

Более длительный прием терапии отмечался в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб + ХТ»: медиана длительности составила 6,1 месяца по сравнению с 2,4 месяца в группе ХТ. Подавляющее большинство пациентов (93%) в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб + ХТ» получили два цикла ХТ. В группе ХТ четыре цикла получили 74% пациентов, 45% получали поддерживающую терапию пеметрекседом. Во время проведения предварительного анализа 21% пациентов из группы комбинации «ниволумаб + ипилимумаб + ХТ» и 8% пациентов из группы ХТ продолжали лечение.

В исследовании было продемонстрировано статистически значимое преимущество в ОВ у пациентов, получавших двойную иммунотерапию и ХТ, по сравнению с пациентами, получавшими только ХТ. В первом промежуточном анализе при минимальном периоде наблюдения 8,1 месяца медиана ОВ составила 14,1 месяца (95% ДИ 13,2–16,2) и 10,7 месяца (95% ДИ 9,5–12,5) соответственно. При наблюдении 12,7 месяца и более в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб + ХТ» медиана ОВ составила 15,6 месяца (95% ДИ 13,6–20,0), в группе ХТ – 10,9 месяца (95% ДИ 9,5–12,6).

Согласно подгрупповому анализу, позитивный эффект комбинации «ниволумаб + ипилимумаб + ХТ» отмечался практически во всех подгруппах, хотя и менее выраженный в подгруппе пациентов старше 75 лет, и не зависел от экспрессии PD-L1 и морфологии опухоли.

ВБП после 12 месяцев лечения, по оценке заслепленного независимого комитета, составила 33% в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб + ХТ» по сравнению с 18% в группе ХТ. Медиана ВБП в группе комбинации была 6,7 месяца (95% ДИ 5,6–7,8) и 5 месяцев (95% ДИ 4,3–5,6) в группе ХТ.

Частота подтвержденных объективных ответов в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб + ХТ» составила 38% по сравнению с 25% в группе ХТ. Между тем, как отметил профессор M. Reck, частота ответов на комбинированную терапию была гораздо ниже у пациентов с первичным прогрессированием опухолевого процесса (PD): только 9% пациентов с PD ответили на нее по сравнению с 13% пациентов с PD в группе ХТ. Медиана длительности ответа через 12 месяцев лечения составила 11,3 месяца в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба с ХТ и 5,6 месяца в группе ХТ.

Лечение в обеих группах сопровождалось развитием нежелательных явлений (НЯ), которые в группе комбинации ниволумаба с ипилимумабом и ХТ регистрировались в 92% случаев, в группе ХТ – в 88% случаев. Частота НЯ 3–4-й степени тяжести составила 47 и 38% соответственно. В каждой группе было зафиксировано по две смерти.

Ожидаемо частыми НЯ, обусловленными ХТ, были анемия, нейтропения, тромбоцитопения. В группе комбинации ниволумаба с ипилимумабом и ХТ отмечалась иммуноопосредованная токсичность, в основном 1–2-й степени тяжести: кожная (40%), эндокринная (26%), желудочно-кишечная (23%), печеночная (10%). Тем не менее, как уже отмечалось, медиана продолжительности терапии была больше в группе комбинации «ниволумаб + ипилимумаб + ХТ» и составила 6,1 месяца (0–23,0 месяца) по сравнению с 2,4 месяца (0–24,0 месяца) в группе ХТ.

По словам профессора M. Reck, исследователи с помощью анкет LSCC ASBI и LSCC 3-IGI провели оценку влияния бремени симптомов на качество жизни пациентов и контроль заболевания. Согласно полученным результатам, наилучшие показатели были в группе терапии комбинацией ниволумаба с ипилимумабом и двумя курсами ХТ (ОР 0,66, 95% ДИ 0,47–0,92).

Резюмируя вышесказанное, профессор M. Reck констатировал: результаты исследования CheckMate 9LA показали, что комбинация ниволумаба и ипилимумаба с коротким курсом ХТ улучшает результаты лечения больных метастатическим НМРЛ по сравнению со стандартной ХТ вне зависимости от экспрессии PD-L1 и морфологии опухоли на фоне удовлетворительной переносимости.

Весной 2020 г. FDA в ускоренном порядке одобрило комбинацию ниволумаба с ипилимумабом и двумя циклами ХТ на основе препаратов платины в качестве первой линии терапии больных метастатическим НМРЛ без мутации EGFR или транслокации ALK. Вслед за ним Европейское медицинское агентство (EMA) также одобрило эту комбинацию в качестве первой линии терапии больных нелеченым метастатическим НМРЛ.

Участники симпозиума подвели итог выступлениям. Лечение больных НМРЛ ингибиторами контрольных точек иммунитета считается одним из наиболее перспективных направлений в онкологии. Представленные экспертами результаты исследований CheckMate 227 и CheckMate 9LA продемонстрировали, что комбинация ниволумаба и ипилимумаба является эффективной первой линией системной терапии НМРЛ, а комбинация ипилимумаба и ниволумаба с коротким курсом ХТ улучшает результаты лечения больных метастатическим НМРЛ в сравнении со стандартной ХТ.

В настоящее время комбинация ниволумаба и ипилимумаба, а также комбинация ниволумаба и ипилимумаба с двумя циклами ХТ на основе препаратов платины одобрена FDA и EMA для лечения больных с метастатическим или рецидивирующим НМРЛ без мутации EGFR или транслокации ALK. НОП [2030]

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар

Агентство «Медфорум» ведет трансляции на https://umedp.ru/online-events/ из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.

Преимущества

Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы

Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону

Собственная оборудованная видеостудия в Москве

Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников

Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире

Учет подключений к просмотру и итоговая статистика

Запись видео публикуется на https://umedp.ru/ – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Umedp
МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

Диалог с экспертом

1000+ онлайн-участников

Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)

700+ просмотров записи вебинара на YouTube

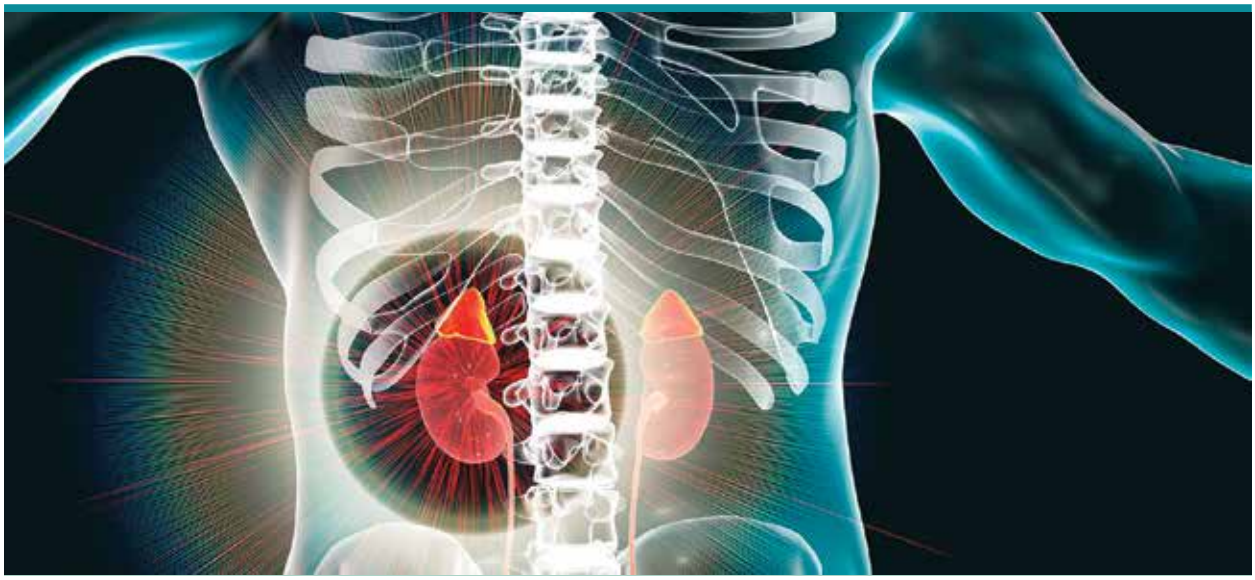
Еще больше возможностей предложим по вашему запросу

Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум», телефон (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru

МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ



От оптимальных препаратов к оптимальным комбинациям

В рамках XXIV Российского онкологического конгресса, который проходил в этом году в онлайн-формате, состоялся симпозиум компании Eisai «От оптимальных препаратов к оптимальным комбинациям». На симпозиуме были рассмотрены актуальные возможности применения ленватиниба в монорежиме при неоперабельном гепатоцеллюлярном раке, в комбинации с пембролизумабом при раке эндометрия и в комбинации с эверолимусом при метастатическом почечно-клеточном раке.

Лариса Владимировна БОЛОТИНА,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Как отметила во вступительном слове модератор симпозиума Лариса Владимировна Болотина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, таргетная терапия широко используется для лечения целого ряда злокачественных новообразований. Особый интерес представляют препараты, способные оказывать ингибирующее действие на универсальные механизмы опухолевой прогрессии, в первую очередь на ангиогенез. Среди таких препаратов ленватиниб занимает достойное место.

Ленватиниб – это высокоактивный мультикиназный ингибитор, который не только селективно ингибирует рецепторы эндотелиального фактора роста (VEGF) типов 1, 2 и 3, но и воздействует на четыре рецептора фактора роста фибробластов (FGF), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF), а также рецепторы RET и KIT. Способность ленватиниба блокировать как основной сигнальный путь передачи ангиогенного сигнала, так и запасные пути, реализуемые через рецепторы факторов роста фибробластов, является ключевой, определяющей эффективность данного препарата в клинической практике.

Широкий диапазон действия ленватиниба с одновременным блокированием ангиогенных и онкогенных сигнальных путей обеспечивает выраженное и длительное подавление процессов ангиогенеза и пролиферации в опухоли.

Ленватиниб в отличие от сорафениба и сунитиниба в минимальной концентрации обладает максимальной способностью избирательно воздействовать на ключевые киназы опухолевого роста, не затрагивая другие рецепторы. Это, безусловно, дает дополнительное преимущество от использования ленвати-

ниба с точки зрения уменьшения спектра нежелательных явлений (НЯ).

Согласно современным исследованиям, ленватиниб не только оказывает прямое цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки за счет подавления ангиогенеза и пролиферации, но и демонстрирует совместно с иммунотерапией синергический противоопухолевый эффект. Это обусловлено его способностью увеличивать количество молекул адгезии на клетках натуральных киллеров с дальнейшим их проникновением через сосуды к клеткам опухоли.

В экспериментальных работах было показано, что ленватиниб снижает популяцию имунносупрессивных клеток, в частности опухолево-ассоциированных макрофагов, что приводит к относительному увеличению пула цитотоксических лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах.

Подобные результаты делают целесообразным изучение эффективности применения комбинации ленватиниба с ингибиторами точек иммунного контроля, в частности с пембролизумабом.

Таким образом, возможность использования ленватиниба как в монорежиме, так и в комбинации с другими таргетными или иммунологическими препаратами для лечения различных онкологических заболеваний представляет несомненный интерес для практической онкологии.

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

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

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее частой опухолью женских половых органов, и прогноз во многом зависит от стадии заболевания, начала выступление А.С. Тюляндина. Всего выделяют четыре стадии рака эндометрия. Основные методы лечения I и II стадий заболевания включают хирургическое лечение и лучевую терапию (ЛТ) в том случае, если она показана в адъювантном режиме. РЭ III и IV стадий помимо хирургического лечения и ЛТ предусматривает использование адъювантной химиотерапии (ХТ).

Стандартом первой линии лекарственной терапии метастатического рака является комбинация паклитаксела и карбоплатина. Однако в отношении второй линии ХТ стандарты отсутствуют, поскольку до настоящего времени не опубликовано ни одного рандомизированного исследования III фазы. В опубликованных исследованиях II фазы с использованием цитостатических или таргетных препаратов объективные ответы на терапию составляют около 10%, а медиана времени до прогрессирования не превышает нескольких месяцев.

В этой связи весьма значимыми оказались результаты исследования II фазы KEYNOTE-158, в котором пембролизумаб назначали пациентам с солидными опухолями различной локализации, включая РЭ с наличием микросателлитной нестабильности (MSI-H). В когорте пациентов с РЭ с MSI-H частота объективного ответа (ЧОО) составила 57%, медиана времени до прогрессирования – 25,7 месяца в отличие от пациентов с РЭ без микросателлитной нестабильности (MSS), чьи показатели были значительно ниже.

На основании полученных результатов исследования было принято решение об использовании пембролизумаба у больных с распространенными формами рака тела матки (РТМ) с наличием MSI-H, которые ранее получали терапию. По оценкам, наличие MSI-H выявляется лишь у 30% больных РЭ, у остальных 70% пациентов микросателлитная нестабильность отсутствует. Как помочь большинству пациентов в случае прогрессирования процесса после первой линии терапии? Эту задачу можно решить с помощью появившейся не так давно в арсенале онкологов новой опции лечения РЭ – комбинации иммунотерапии с таргетной терапией.

Для оценки эффективности данной комбинации было проведено исследование 111/KEYNOTE-146, в которое включались также и больные метастатическим РТМ с прогрессированием после стандартной терапии. Всем пациенткам определяли статус MSI. Больные получали ленватиниб в дозе 20 мг внутрь ежедневно и пембролизумаб в дозе 200 мг в/в каждые три недели. Основным критерием эффективности комбинированной терапии была ЧОО на 24-й неделе

наблюдения. Вторичные конечные точки включали ЧОО в процессе лечения и длительность ответа, медиану выживаемости до прогрессирования, токсичность и др.

Среди участниц исследования 108 пациенток с РТМ получали предшествующее системное лечение. Из 108 больных у 94 пациенток диагностировано отсутствие микросателлитной нестабильности (MSS), наличие MSI-H – у 11 пациенток и у трех пациенток статус микросателлитной нестабильности определить не удалось.

Медиана возраста 108 больных составила 65 лет, позитивный статус PD-L1 имели 48%. По гистологическим подтипам они распределились таким образом: эндометриоидная аденокарцинома – у 54%, серозный – у 32%, светлоклеточный – у 5%, другие морфологические варианты – у 8%.

При оценке на 24-й неделе наблюдения объективный ответ был зарегистрирован у 41 (38%) из 108 включенных в исследование пациенток. Медиана длительности ответа составила 21,2 месяца. ЧОО была высокой во всех группах, особенно в немногочисленной группе больных с MSI-H, где составила 63,6% (7 из 11 пациенток), по сравнению с 37,2% в группе без MSI-H (35 из 94).

На фоне проведенного лечения уменьшение размера опухоли более чем на 50% отмечалось у каждой третьей участницы исследования. Эффект терапии не зависел от экспрессии PD-L1 и гистологии опухоли. Медиана времени до прогрессирования в группе пациенток без MSI-H составила 5,4 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) – 16,4 месяца.

На основании полученных результатов исследования экспертами было сделано заключение, что комбинация ленватиниба и пембролизумаба показала эффективность при лечении распространенного РЭ, с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, при отсутствии MSI-H или dMMR, независимо от PD-L-статуса, а также гистологического подтипа.

Столь впечатляющие данные позволили FDA (Food and Drug Administration), Австралийской администрации лекарственных средств (Australian Therapeutic Goods Administration) и Министерству здравоохранения Канады (Health Canada) в сентябре 2019 г. одновременно представить решение о рассмотрении заявки о регистрации комбинации ленватиниба и пембролизумаба в трех странах. В июне 2020 г. подобное решение было принято и в России. В итоге комбинация ленватиниба и пембролизумаба была одобрена в ускоренном порядке при распространенном РЭ без наличия MSI-H или dMMR в четырех странах. Немаловажное условие: у пациенток должно наблюдаться прогрессирование заболевания на предшествующей системной терапии и им не должно быть показано хирургическое лечение или лучевая терапия.

В настоящее время проводятся два рандомизированных клинических исследования III фазы – KEYNOTE-775 и LEAP-001. Исследование KEYNOTE-775 должно подтвердить гипотезу, что комбинация «ленватиниб + пембролизумаб» является более эффективной, чем ХТ, при лечении рецидивов РТМ после первой линии системной терапии препаратами платины.

Исследование LEAP-001, в котором принимает участие НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, посвящено оценке эффективности лечения комбинацией «ленватиниб + пембролизумаб» в сравнении со стандартной комбинацией «паклитаксел + карбоплатин» у пациенток с раком тела матки III–IV стадии или с рецидивом заболевания, которые до этого не получали первую линию терапии. По словам А.С. Тюляндиной, полученные на этапе исследования предварительные данные уже выглядят весьма революционными. Возможно, результаты исследования даже помогут изменить тактику лечения в ближайшее время.

На сегодняшний день алгоритм лечения РЭ включает первичное лечение, которое подразумевает хирургическое лечение + адъювантную терапию, ЛТ или ХТ; в случае прогрессирования заболевания можно использовать четыре метода лечения – хирургическое вмешательство, ЛТ, гормонотерапию (ГТ) и ХТ; при отсутствии показаний к хирургическому лечению ЛТ и ГТ. В качестве терапии первой линии назначают ХТ; при дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса следует определить статус микросателлитной нестабильности и при наличии MSI-H назначить терапию пембролизумабом, а при отсутствии MSI-H – терапию комбинацией ленватиниба с пембролизумабом.

Докладчик кратко охарактеризовала факторы, влияющие на выбор комбинации ленватиниба с пембролизумабом. К обязательным условиям назначения относятся проведенный курс ХТ, отсутствие необходимости в ЛТ и в хирургическом лечении, а также отсутствие MSI-H и dMMR. Не имеют значения такие факторы, как стадия заболевания, гистологический тип, степень злокачественности и какой рецидив прогрессирования по счету.

Завершая выступление, А.С. Тюляндина акцентировала внимание на ведении больных РЭ III–IV стадии, у которых после системной адъювантной ХТ и ЛТ отмечается прогрессирование заболевания. Таким больным следует назначить ХТ, а в случае прогрессирования опухолевого процесса провести определение статуса микросателлитной нестабильности. Отсутствие MSI-H дает основание назначить больным комбинацию ленватиниба с пембролизумабом. Важным фактором является срок начала прогрессирования заболевания после проведенной адъювантной терапии. Согласно мнению экспертов, если прогрессирование опухолевого процесса стартует менее чем через шесть месяцев после окончания адъювантной ХТ, пациентке следует определить статус микросателлитной нестабильности и при отрицательном результате назначить терапию комбинацией «ленватиниб + пембролизумаб» без проведения еще одной стандартной ХТ.

Критерии успеха комбинированной терапии при прогрессировании метастатического рака почки

Мария Игоревна ВОЛКОВА,

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник урологического отделения НИИ клинической онкологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ученый секретарь Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов

В настоящее время существует целый ряд препаратов, которые можно использовать у больных метастастическим почечно-клеточным раком (мПКР). Сегодня, как отметила М.И. Волкова, в первой линии терапии большинство больных распространенным ПКР продолжают получать антиангиогенное лечение, несмотря на то что в стандарты терапии пациентов групп промежуточного и плохого прогноза входят иммуноонкологические комбинации. Поэтому преодоление резистентности к ингибиторам ангиогенеза по-прежнему остается актуальной проблемой в онкоурологии.

Необходимость в назначении второй и последующих линий терапии, как правило, возникает через 10–12 месяцев после старта первой линии лекарственного лечения. К счастью, состояние большинства пациентов позволяет проводить дальнейшее лечение.

На сегодняшний день помимо монорежимов во второй линии лечения успешно используется уникальная комбинация двух таргетных препаратов – ленватиниба и эверолимуса.

Основанием тому послужили впечатляющие результаты, полученные в рамках рандомизированного клинического исследования II фазы 205 с участием 153 больных резистентным раком почки, прогрессирующим на фоне или после предшествующей первой линии анти-VEGF-терапии. Больные были распределены в соотношении 1:1:1 в группы ленватиниба в дозе 18 мг/сут в комбинации с эверолимусом 5 мг/сут; ленватиниба 24 мг/сут; эверолимуса 10 мг/сут. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Согласно исследованию, наилучшая ЧОО была достигнута в группе комбинации «ленватиниб + эверолимус» (43%) по сравнению с монотерапией ленватинибом (27%) и группой эверолимуса (6%).

Применение ленватиниба в комбинации с эверолимусом достоверно увеличивало ВБП по сравнению с эверолимусом в монотерапии – 14,5 месяца против 5,5.

Медиана ОВ в группе комбинации «ленватиниб + эверолимус» составила 25,5 месяца и была достоверно выше, чем в группе эверолимуса (15,4 месяца), а также в группе ленватиниба (19,1 месяца).

Было показано, что терапия комбинацией «ленватиниб + эверолимус» по сравнению с монотерапией эверолимусом обеспечивает максимальное преимущество ВБП у больных с хорошим (20,1 против 9,8 месяца) и умеренным прогнозом (14,6 против 5,5 месяца), согласно классификации MSKCC.

В рамках исследования 205 были проанализированы сывороточные биомаркеры, положительно влияющие на ВБП и ОВ у больных раком почки. По данным проведенного анализа, увеличение ВБП в подгруппе пациентов, получающих терапию «ленватиниб + эверолимус», коррелирует с высоким уровнем пяти биомаркеров: HGF (фактора роста гепатоцитов), MIG (монокин-индуцированного гамма-интерферона), IL-18BP (интерлейкин-18-связывающего белка), IL-18 (интерлейкина 18) и ANG-2 (ангиопоэтина-2): 20 против 5,6 месяца, p = 0,0022; увеличение ОВ коррелирует с высоким уровнем VEGF, IL-18BP, ANG-2, TIMP-1 (тканевого ингибитора металлопротеиназы-1) и M-CSF (колониестимулирующего фактора макрофагов).

Назначение ленватиниба в комбинации с эверолимусом характеризуется высокой частотой нежелательных явлений (НЯ), с чем связана необходимость коррекции режима во время лечения. Согласно полученным данным, снижение дозы по причине развития НЯ происходило у 66,7% пациентов, получавших комбинацию, у 59,6% больных на ленватинибе и у 16% – на эверолимусе.

Необходимо отметить, что оценка эффекта терапии возможна до развития НЯ, требующих коррекции режима. В результате комбинация «ленватиниб + эверолимус» позволяет очень быстро добиться объективного ответа: медиана времени до наступления эффекта составляет 1,9 месяца, медиана времени до первого снижения дозы – 2,5 месяца. Большинство больных (76%), включенных в исследование, продолжали лечение.

В 2017 г. был опубликован метаанализ результатов исследований эффективности таргетных и иммунологических препаратов во второй линии терапии больных мПКР. По данным метаанализа, комбинация ленватиниба с эверолимусом продемонстрировала наибольшее снижение риска прогрессирования или смерти в сравнении с кабозантинибом, ниволумабом, акситинибом, сунитинибом, сорафенибом и темсиролимусом.

Если обратиться к непрямому сравнению препаратов на основании данных, полученных в исследованиях второй линии терапии мПКР, то можно отметить, что комбинация «ленватиниб + эверолимус» позволяет добиться более высоких показателей ЧОО (43%) в сравнении с монотерапией акситинибом (11,3%), кабозантинибом

(21%) и ниволумабом (25%). Но при этом комбинация ленватиниба с эверолимусом характеризуется и более высокой частотой НЯ 3–4-й степени тяжести (72,5%). Возможно, для того чтобы снизить частоту НЯ, терапию комбинацией следует начинать с более низких доз ленватиниба? Для ответа на этот вопрос было инициировано открытое исследование II фазы 218, которое включило 343 больных резистентным ПКР. Больных рандомизировали в две группы: группу стандартной комбинации ленватиниба 18 мг/сут с эверолимусом 5 мг/сут и группу комбинации ленватиниба в стартовой дозе 14 мг/сут в сочетании со стандартной дозой эверолимуса 5 мг/сут с возможным переводом больных в группу контроля при отсутствии НЯ 2–3-й степени тяжести и более в течение первых четырех недель терапии. Первичной целью исследования являлась ЧОО, а также частота непереносимых НЯ 2-й степени тяжести и более к 24-й неделе лечения. Исследование 218 показало, что низкая стартовая доза ленватиниба не приводила к существенному снижению ЧОО во всех подгруппах пациентов: в группе комбинации «ленватиниб 14 мг/сут + эверолимус 5 мг/сут» ЧОО составила 34,6% по сравнению с 40,6% в группе комбинации «ленватиниб 18 мг/сут + эверолимус 5 мг/сут». Однако низкая стартовая доза ленватиниба не способствовала повышению уровня безопасности терапии: частота всех НЯ, связанных с лечением, непереносимых НЯ 2-й степени тяжести, а также НЯ 3–4-й степени тяжести были сопоставимы в обеих лечебных группах. В рамках данного протокола были сопоставимы и показатели частоты прекращения терапии, перерывов лечения и редукции доз в обеих группах терапии.

При этом в исследовании были получены настораживающие данные в отношении беспрогрессивной выживаемости при низкой стартовой дозе ленватиниба. Если в группе комбинации стандартного режима ленватиниба 18 мг/сут с эверолимусом медиана составила 14,7 месяца, то в группе комбинации низкодозного ленватиниба 14 мг/сут с эверолимусом данный показатель снижался до 11 месяцев.

В российском многоцентровом наблюдательном исследовании ROSLERCM оценивались эффективность и безопасность комбинации ленватиниба и эверолимуса в популяции неотобранных больных распространенным раком почки, прогрессирующим на фоне или после не менее одной линии терапии.

В первый анализ были включены 73 больных с медианой возраста 59 лет, соотношение мужчин и женщин составило 3:1. Доминирующим гистологическим типом опухоли был светлоклеточный вариант (95,8%). На момент старта комбинированной таргетной терапии соматический статус ECOG 2–4 имел место у 20,5%, к группе плохого прогноза IMDC относились 45,2% пациентов, к группе промежуточного – 30,1%.

В большинстве случаев метастазы были множественными (97,3%) и локализовались в более чем одном органе. Чаще всего диагностировались поражения легких (90,3%), лимфатических узлов и костей (43,8%). Метастазы в печени были более чем у трети пациентов, у 11% имелись местные рецидивы, у 10% больных – метастазы в головной мозг.

Одну линию предшествующего лечения получили только 38,4% участников исследования, более 60% больных успели получить от двух до пяти линий терапии. Все получили анти-VEGF-терапию, 20% – ингибитор mTOR, 12% – ниволумаб. Отмена предшествующей терапии из-за непереносимой токсичности имела место у порядка 7% пациентов.

При медиане наблюдения 9,7 месяца (1–26 месяцев) лечение на момент анализа продолжали 35 (47,9%) пациентов, завершили терапию 38 (52,1%) из 73 пациентов. Причинами прекращения лечения послужили: прогрессирование – в 21 случае (28,8%), смерть – в 14 (19,2%), непереносимая токсичность – только в трех случаях (4,1%). Медиана продолжительности завершенной комбинированной терапии у 38 пациентов составила 7,4 месяца, медиана количества завершенных циклов терапии – семь месяцев. Медиана длительности терапии у всех пациентов достигла десяти месяцев, медиана циклов лечения – девяти месяцев.

Показатели выживаемости, достигнутые в исследовании ROSLERCM, были сопоставимы с данными регистрационного исследования. Медиана ВБП составила 16,9 месяца, медиана ОВ – 20,8. Факторами риска ОВ являлись соматический статус (ECOG) и число линий предшествующей терапии. Контроль над опухолью был достигнут у 93,2% больных. Медиана времени до объективного ответа составила два месяца, медиана длительности объективного ответа и контроля над опухолью – 10,5 и 10 месяцев соответственно, ЧОО – 11%.

«Мы в большей степени связываем полученный результат с абсолютно неадекватной оценкой ответа в широкой клинической практике и отсутствием рутинного использования критериев RECIST, а также измеряемых опухолевых очагов», – пояснила М.И. Волкова результаты в отношении ЧОО.

Она подчеркнула, что комбинация ленватиниба с эверолимусом показала высокую эффективность при метастатических серозитах, в том числе при плевритах. При этом скорость развития ответа измеряется несколькими днями от старта терапии.

Если говорить о профиле безопасности, то в широкой клинической практике он оказался гораздо более благоприятным, чем в регистрационном исследовании. НЯ зарегистрированы у 83,6% больных, в том числе 3–4-й степени тяжести – у 23,3%. Отмена обоих препаратов из-за непереносимой токсичности потребовалась в 3% случаев, перерывы в лечении – в 30%. Редукция дозы ленватиниба была осуществлена у трети больных, редукция дозы эверолимуса не потребовалась.

Наиболее распространенными НЯ 3-й степени тяжести являлись диарея и артериальная гипертензия. Среди лабораторных отклонений в широкой практике доминировала анемия, которая, как правило, развивается у больных, получавших ингибиторы mTOR.

Улучшение соматического статуса по сравнению с исходным отмечалось у 57 (85,1%), стабилизация соматического статуса – у 6 (9%), ухудшение – только у 4 (5,9%) из 67 пациентов.

Завершая выступление, М.И. Волкова сформулировала следующие выводы:

- назначение комбинации ленватиниба 18 мг/сут с эверолимусом 5 мг/сут во второй и последующих линиях терапии распространенного ПКР, рефрактерного к антиангиогенному лечению, высокоэффективно и ассоциировано с предсказуемым спектром НЯ и удовлетворительным уровнем безопасности;
- использование низкой стартовой дозы ленватиниба нецелесообразно;
- при сопоставлении данных наблюдательной программы с результатами регистрационного исследования отмечаются более низкая ЧОО, сопоставимая выживаемость и лучшая переносимость терапии комбинации ленватиниба с эверолимусом.

Изменение парадигмы лечения неоперабельного гепатоцеллюлярного рака

Валерий Владимирович БРЕДЕР,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

По мнению выступающего, возможность изменения парадигмы неоперабельного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) связана с появлением новых эффективных лекарственных препаратов, ярким представителем которых является ленватиниб.

Известно, что лекарственная системная терапия считается методом выбора при ГЦР, не подлежащем локальным вариантам лечения. В настоящее время определены уже десять терапевтических опций, эффективность которых достигает 25–35%. Согласно рекомендациям NCCN 2020 (National Comprehensive Cancer Network) Hepatobiliary cancer, сорафениб и ленватиниб по-прежнему занимают достойное место в списке препаратов, рекомендуемых в качестве первой линии терапии неоперабельного ГЦР.

Основной целью лекарственного лечения является увеличение выживаемости пациентов. Исследование REFLECT показало, что эффективность ленватиниба в отношении общей выживаемости сопоставима с таковой сорафениба, который считался стандартом лечения распространенного ГЦР многие годы.

В исследование REFLECT были включены 954 больных неоперабельным ГЦР без предшествующей системной терапии, имеющих один и более измеряемых очагов по критериям mRECIST, на стадии BCLC C (распространенная) или B (промежуточная) согласно Барселонской классификации, с EGOC PS ≤1. Пациенты были рандомизированы в группы терапии ленватинибом или сорафенибом в соотношении 1:1. В группе терапии ленватинибом препарат назначался в дозе 8 мг/сут при массе тела менее 60 кг и в дозе 12 мг/сут при массе тела более 60 кг (n = 478); в группе терапии сорафенибом препарат назначался в дозе 400 мг два раза в день (n = 476).

Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования (ВБП), выживаемость до прогрессирования, частота общего ответа, оценка опухоли в динамике проводилась исследователями и независимыми экспертами по критериям RECIST 1.1. и mRECIST.

Согласно полученным результатам, ленватиниб продемонстрировал сопоставимую с сорафенибом эффективность в отношении увеличения ОВ, при этом медиана ОВ в группе ленватиниба составила 13,6 месяца по сравнению с 12,3 месяца в группе сорафениба.

По оценке исследователей, ленватиниб в два раза превосходил эффективность сорафениба по ВБП. Согласно критериям mRECIST, медиана ВБП в группе ленватиниба составила 7,4 месяца, в группе сорафениба – 3,7 месяца. Таким образом, отличие в медиане ВБП составило 3,7 месяца и было статистически достоверно.

Данные проведенного подгруппового анализа подтвердили преимущество ленватиниба перед сорафенибом по клинически значимым факторам: возрасту, полу, весу, макрососудистой инвазии, распространенности опухолевого процесса, последующему противоопухолевому лечению.

Согласно оценке исследователей по критериям mRECIST, ленватиниб в 2,5 раза превосходил эффективность сорафениба по ЧОО. При этом независимый анализ рентгенологических данных по тем же критериям показал еще большую эффективность ленватиниба в отношении ЧОО – 41% против 12% для сорафениба.

По оценке исследователей, ленватиниб также продемонстрировал лучшую эффективность по частоте полных ответов, которые наблюдались у шести пациентов в группе ленватиниба и только у двух пациентов в группе сорафениба. Немаловажно, что при терапии

ленватинибом прогрессия заболевания отмечалась в два раза реже, чем при терапии сорафенибом, – 15% против 31% соответственно.

Исследование REFLECT показало, что достижение объективного ответа является независимым предиктором ОВ больных неоперабельным ГЦР. Согласно полученным результатам, у пациентов, ответивших на лечение, медиана ОВ составила 22,4 месяца по сравнению с 11,4 месяца у не ответивших на лечение больных. Таким образом, у ответивших на лечение пациентов риск смерти снизился на 39%. При этом преимущество в отношении ОВ отмечалось независимо от времени наступления ответа на терапию.

Был сделан вывод о том, что лечение ленватинибом имеет принципиальное значение для больных с первичной опухолью в печени в плане более благоприятного прогноза ОВ. У больных, ответивших на ленватиниб и получавших последующую терапию сорафенибом, медиана ОВ составила 26,2 месяца.

Далее В.В. Бредер акцентировал внимание на особенностях лечения ГЦР в промежуточной стадии BCLC B, которая клинически считается очень гетерогенной группой вариантов ГЦР. Промежуточная стадия гетерогенна не только с точки зрения распространенности опухолевого процесса, но и по степени нарушения функции печени. Нарушения функции 5–6–7–8–9 баллов по шкале Чайлда – Пью – это принципиально разные состояния пациента. Поэтому локальное лечение методом трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) проводится при количестве 5–7 баллов по этой шкале.

В корейском исследовании, включившем 4,6 тыс. пациентов с ГЦР в промежуточной стадии, медиана ОВ при проведении ТАХЭ составила 18,4 месяца. Наибольшая медиана выживаемости (36 месяцев) отмечалась у пациентов с полным объективным ответом на лечение. По мнению докладчика, при отсутствии эффекта после двух сеансов проведения ТАХЭ ее следует отменить. Несмотря на то что ТАХЭ считается стандартом лечения ГЦР промежуточной стадии, среди пациентов с ГЦР в стадии BLCL B имеется подгруппа больных, которые не получают пользу от ТАХЭ. Стратегия лечения для этой подгруппы пациентов в настоящее время не определена.

В связи с этим особый интерес представляет исследование M. Kudo и соавт. (2019) по оценке эффективности ленватиниба по сравнению с ТАХЭ в качестве стартовой терапии у пациентов с BLCL B с крупными или многоузловыми опухолями, выходящими за пределы семи критериев ортотопической трансплантации печени (ОТП).

Специалистам удалось добиться сбалансированного подбора группы для ленватиниба и трансартериальной химиоэмболизации, что позволило сделать достоверный вывод о преимуществах и недостатках каждого метода. Причем исследователи использовали для оценки функции печени категорию ALBI (индекс «альбумин – билирубин»).

На момент начала лечения степень нарушения функции печени была сравнима между группами ленватиниба и ТАХЭ. В дальнейшем у пациентов в группе ленватиниба функция печени не ухудшилась – индекс ALBI поддерживался на одном уровне (2,61 исходно и 2,61 в конце лечения), в то время как у пациентов в группе ТАХЭ отмечалось статистически значимое ухудшение функции печени – индекс ALBI значительно ухудшился к концу лечения (2,66 исходно и 2,09 в конце лечения).

Терапия ленватинибом продемонстрировала большую эффективность в сравнении с ТАХЭ: объективный ответ получили 73,3% пациентов в группе ленватиниба, в группе ТАХЭ – 33% больных. Ленватиниб продемонстрировал значимое преимущество по ВБП по сравнению с химиоэмболизацией: в группе ленватиниба медиана ВБП составила 16 месяцев по сравнению с тремя месяцами в группе ТАХЭ. Отмечено значимое преимущество ленватиниба с медианой ОВ 37,9 месяца, в то время как для трансартериальной химиоэмболизации медиана ОВ была равна 21,3 месяца.

В целом данное исследование позволило сделать вывод, что ленватиниб превосходит ТАХЭ в качестве стартового лечения пациентов с крупными и множественными очагами при промежуточной стадии BCLC B, выходящих за рамки семи критериев ОТП, в отношении клинической эффективности и сохранения функции печени.

В заключение В.В. Бредер констатировал, что возможности лечения неоперабельного ГЦР быстро расширяются и сегодня включают уже более десяти терапевтических опций с разными механизмами действия, среди которых ленватиниб по праву считается одной из самых эффективных опций первой линии терапии неоперабельного ГЦР со значимым увеличением продолжительности жизни.

Подводя итоги, модератор симпозиума Л.В. Болотина подчеркнула, что ленватиниб сегодня обеспечивает высокую эффективность при редких опухолях с ограниченным количеством лечебных опций (ГЦР), значимо расширяет возможности терапии предлеченных пациентов при использовании в комбинации с другими противоопухолевыми агентами, позволяет проводить лечение не только эффективно, но и безопасно за счет управляемой токсичности.

В настоящее время ленватиниб зарегистрирован в качестве первой линии терапии прогрессирующего радиойодрефрактерного рака щитовидной железы, неоперабельного ГЦР, в комбинации с эверолимусом – в качестве второй линии терапии метастатического или распространенного ПКР, в комбинации с пембролизумабом – в качестве второго режима лечения рака эндометрия.

Вполне вероятно, что в самое ближайшее время результаты проводимых сейчас клинических исследований III фазы позволят расширить возможности использования ленватиниба в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (пембролизумабом, эверолимусом) в качестве первой линии терапии РЭ, мПКР, ГЦР, а также меланомы, немелкоклеточного рака легкого и рака мочевого пузыря. НОП [2030]

ЛЕНВИМА®
(ленватиниб) капсулы

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

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

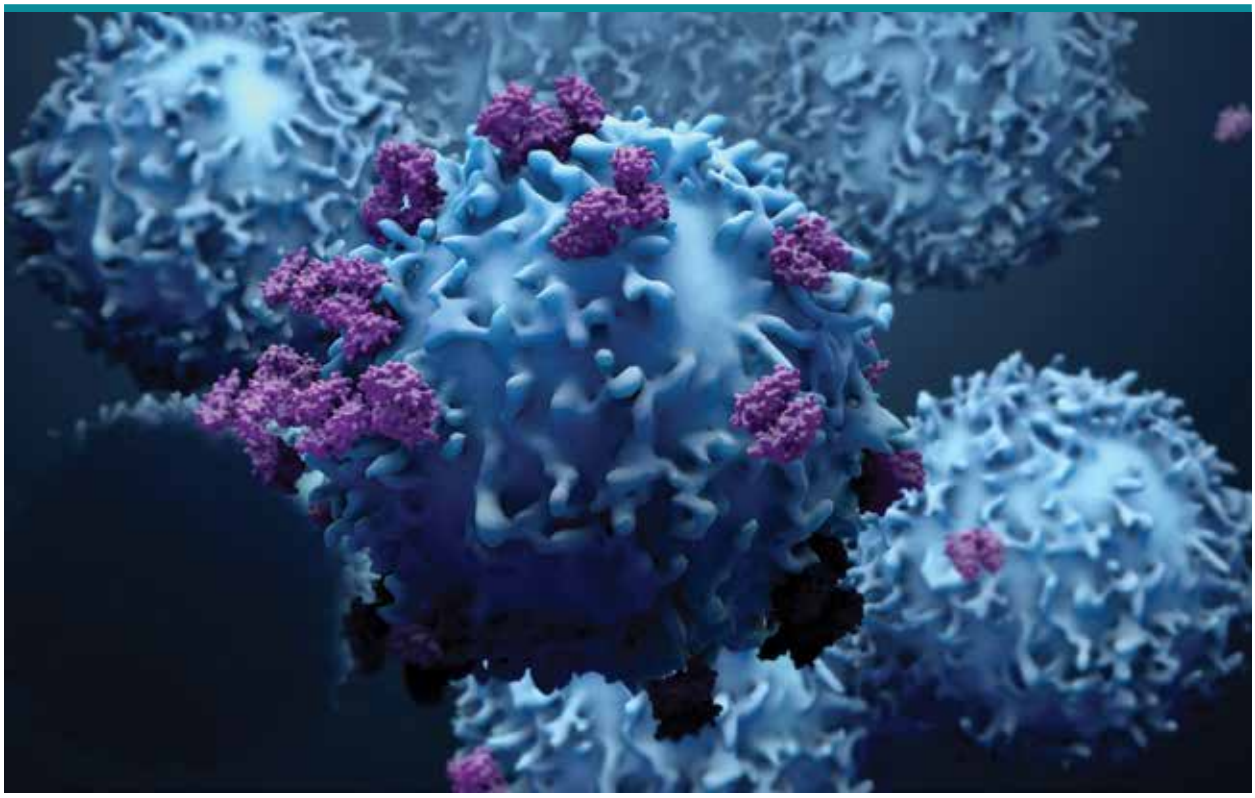
Литература

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



Настало время двойной иммунотерапии!

В рамках XXIV Российского онкологического конгресса состоялся сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb «Настало время двойной иммунотерапии!». В симпозиуме приняли участие ведущие российские специалисты, которые обсудили особенности, возможности и перспективы двойной иммунотерапии, применение комбинированной иммунотерапии в различных клинических случаях, а также некоторые важные вопросы финансирования иммунотерапии в современных условиях.

Двойная иммунотерапия – как это работает?

Даниил Львович СТРОЯКОВСКИЙ,
кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ (Москва)

Докладчик напомнил, что микроокружение опухоли и соотношение опухолевых и иммунных клеток имеют очень большое значение. Давно известно, что опухоли, в которых есть инфильтрация Т-лимфоцитами, так называемые TILs, являются гораздо более благоприятными, чем такие же, на первый взгляд, опухоли, в которых нет инфильтрации лимфоцитами. На сегодняшний день очень сложно сказать, с чем это связано. Известно, что опухоль может продолжать расти, даже несмотря на присутствие в ней лимфоцитов. Но при этом те пациенты, у которых

опухоль богато инфильтрирована лимфоцитами, имеют существенно лучший прогноз, чем пациенты с опухолями, в которых инфильтрации Т-лимфоцитами нет или лимфоцитарная инфильтрация незначительна.

В норме иммунологический надзор над опухолью должен осуществляться следующим образом. Любая клетка при разрушении высвобождает какие-то антигены, которые презентуются дендритическими клетками либо антигенпрезентирующими макрофагами. Они встречаются, показывают это Т-лимфоцитам, Т-лимфоциты «узнают» клетку или ее фрагменты как врага, идут в опухоль, инфильтрируя ее, распознавая, а затем уничтожая опухолевую клетку с помощью различных механизмов, ферментов или цитокинов. В норме именно так иммунная система должна побеждать возникающую опухоль. К сожалению, это происходит не всегда, потому что в опухоли могут появляться определенные механизмы, позволяющие избежать разрушительного воздействия на опухоль иммунной системы. Один из таких механизмов – так называемое образование тормозных взаимодействий.

Д.Л. Строяковский заявил, что тормозные взаимодействия между нормальными клетками иммунной системы играют важную роль. Если бы их не было, у людей возникало бы большое количество аутоиммунных заболеваний, то есть любая ошибка тканей организма приводила бы к атаке лимфоцитов на собственные ткани и развитию непрерывных аутоиммунных заболеваний. Чтобы этого не происходило, природа создала механизм тормозной ингибиции – тормозные взаимодействия, при которых ткани показывают лимфоцитам, что они «свои» и убивать их не следует. Эти клетки общаются между собой с помощью рецепторов. Например, может быть взаимодействие анти-CTLA-4 и B7, PD-1 и PD-L1. Лиганды, которые есть в нормальных клетках и лимфоцитах, приводят к торможению, а моноклональные антитела, созданные для разделения этого взаимодействия и прекращения торможения, являются залогом эффективной иммунотерапии.

Ипилимумаб – это анти-CTLA-4 моноклональное антитело. Он приводит к индукции, росту и развитию новых цитотоксических Т-лимфоцитов, которые не очень специфичны, но их много, они становятся агрессивными. Отчасти это дает адаптацию организма к росту опухоли, формированию новых Т-клеток памяти и одновременно компенсаторному увеличению экспрессии PD-L1 в опухоли.

Анти-PD-1 моноклональные антитела, в частности препарат ниволумаб, восстанавливают противоопухолевый ответ со стороны Т-клеток, то есть лимфоциты начинают атаковать те опухолевые клетки, которые раньше с помощью данного механизма выключали иммунный ответ. Лимфоциты усиливают Т-клеточный ответ и продукцию цитокинов. В лабораторных экспериментах также было показано, что комбинированное взаимодействие двух антител – анти-CTLA-4 и анти-PD-1 – имеет синергичный механизм действия. Таким образом, эта идея должна работать даже в лабораторном исполнении.

Специалист рассказал, как работает CTLA-4-блокада: она запускает активацию Т-наивных клеток и формирует большой пул цитотоксических Т-лимфоцитов. Это приводит к тому, что теперь в крови, которая активирована различными опухолевыми антигенами, больше уникальных Т-клеток. С другой стороны, эффекторные Т-клетки распознают антигены, которые приводят к лизису опухоли. В этом как раз и заключается механизм действия анти-PD-1 или анти-PD-L1 моноклональных антител, которые размыкают передачу информации между Т-клетками и иммунной системой. Эффекторные Т-клетки используют различные механизмы для уничтожения опухолевых клеток: интерферон гамма, перфорины и гранзим, который активирует цикл каспазы и индуцирует апоптоз. В результате происходит уже непосредственно уничтожение Т-клетками опухолевых клеток.

Еще один важный механизм, который тоже работает в данном случае, – формирование Т-клеток памяти. Известно, что после завершения иммунотерапии у большинства пациентов, у которых был достигнут противоопухолевый ответ, эффект сохраняется на протяжении длительного времени. Это происходит благодаря тому, что формируются Т-клетки памяти, которые существуют длительное время и обеспечивают иммунный ответ против возможно возникающих новых опухолевых клеток. Получается, что собственный иммунитет начинает контролировать рост опухоли либо «добивает» минимальную резидуальную болезнь, которая практически всегда сохраняется при использовании любого другого механизма противоопухолевых действий – химиотерапии (ХТ), таргетной терапии или гормонотерапии.

Таким образом, ипилимумаб и ниволумаб обеспечивают противоопухолевый иммунный ответ благодаря взаимодействию с различными иммунными клетками (антигенпрезентирующими клетками, Т- и В-клетками). Этот механизм очень сложен, и не всегда бывает ясно, почему так происходит. Но уже известно, что у значительной части больных можно добиться эффективного иммунного контроля над ростом опухоли.

Д.Л. Строяковский заявил, что на сегодняшний день в различных моделях опухолей показано, что при меланоме, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), почечно-клеточном раке (ПКР) и у больных с микросателлитной нестабильностью (MSI) при колоректальном раке эффективна комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом, что позволяет увеличить эффективность каждого препарата в отдельности и получить хорошие долгосрочные результаты.

Расширяя возможности двойной иммунотерапии: может ли это быть новой универсальной опцией лечения солидных опухолей?

Вячеслав Андреевич ЧУБЕНКО,
кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург)

Выступающий рассказал о возможностях двойной иммунотерапии на примерах клинических исследований. Он заявил, что после достаточно серьезного теоретического обоснования использования различных иммунологических препаратов с разным механизмом действия специалисты в настоящее время имеют в клинической практике лавинообразное увеличение числа показаний, при которых используется данный вариант терапии. Начиная с 2013 г. и по сегодняшний день лечение при помощи иммунологических препаратов в рутинной клинической практике используется уже для 16 показаний, но наблюдается тенденция к увеличению эффективности данного лечения. Есть теоретическое обоснование применения комбинации препаратов, которые действуют на различные мишени.

В.А. Чубенко продемонстрировал эффективность такого лечения в различных клинических исследованиях, которые на сегодняшний день послужили основой для формирования стандартов при различных локализациях.

Метастатическая меланома

В 67-м исследовании оценивалась эффективность двойной блокады у пациентов с нелеченой метастатической меланомой. В это клиническое исследование было включено достаточно большое число пациентов, стратификация проходила по основным прогностическим маркерам: *BRAF*-статус, М-стадия, наличие лактатдегидрогеназы, экспрессия PDL. Основной целью этого исследования была оценка времени до прогрессирования и общей выживаемости (ОВ) в общей популяции пациентов, которые получали лечение. В исследовании наблюдались три группы пациентов: в двух группах использовался один препарат с определенным механизмом действия, а в третьей группе – комбинация ниволумаба и ипилимумаба, суть которой заключалась как раз в блокаде регуляторных мишеней на опухолевых и эффекторных клетках. Пятилетние наблюдения показали, что с точки зрения продолжительности жизни более половины пациентов переживают рубеж в пять лет. Если сравнить эти результаты с таким универсальным подходом в лечении метастатической меланомы, как ХТ, то при ней ожидаемая эффективность составляет всего лишь 6% и большинство пациентов не переживают один год. Таким образом, можно сказать, что действительно есть влияние на естественную историю роста меланомы и продолжительность жизни.

Говоря о том, для каких пациентов данный метод лечения будет наиболее эффективен с точки зрения ОВ, В.А. Чубенко сообщил, что одним из предиктивных маркеров является наличие объективного ответа, то есть при наличии ответа можно фактически говорить о том, что это может коррелировать с временем до прогрессирования и продолжительностью жизни этих пациентов. В подгруппе двойной блокады число пациентов с объективным ответом опухоли на лечение составило 58%. В этой ситуации наблюдался и полный, и частичный регресс для метастатической меланомы. Десять лет назад говорить о полном регрессе в такой ситуации было достаточно сложно, но при данном подходе каждый пятый пациент отвечает на лечение в виде полного регресса.

Специалист отметил, что в данном случае важен именно второй тезис о том, что, запустив иммунологический механизм (механизм регуляции и влияния на активность эффекторных клеток против опухоли при достижении эффекта, то есть частичного регресса), отмена иммунологических препаратов не будет ухудшать результаты лечения. Результаты показали, что у пациентов, которые остановились в приеме двойной блокады препаратов, наблюдается сохранение эффектов. Важно, что длительность эффекта на фоне этого лечения продолжается, и это коррелирует с продолжительностью жизни.

Почечно-клеточный рак

214-е исследование пациентов с ПКР оценивало эффективность двойной блокады по сравнению с монотерапией и таргетной терапией, которая длительное время была стандартом лечения больных метастатическим ПКР для любого прогноза – и благоприятного, и промежуточного, и неблагоприятного.

Четырехлетнее наблюдение за этими пациентами показало, что в общей популяции на фоне двойной блокады также имеется преимущество с точки зрения ОВ по сравнению со стандартным лечением, в данной ситуации с сунитинибом. Наибольшее влияние наблюдается в подгруппе пациентов с неблагоприятным и промежуточным прогнозом. Практически двукратное увеличение ОВ, безусловно, говорит о том, что в лечении

этой группы пациентов появилась новая эффективная опция.

Основной предиктивный маркер – это наличие объективного ответа. Двойная блокада позволяет этого достичь. Результаты показали, что контроль над заболеванием в виде объективного ответа опухоли на лечение составляет от 42%, то есть фактически у половины пациентов можно контролировать и уменьшать в размерах метастатическую опухоль, что коррелирует с продолжительностью жизни этих пациентов.

В.А. Чубенко отметил, что принципиальным моментом является длительность этого эффекта и возможность переключения на следующую линию терапии, что, безусловно, может влиять и на продолжительность жизни этих пациентов. Результаты показали, что отсрочка назначения последующих линий для пациента с мПКР была в два раза дольше в группе больных, которые получали двойную блокаду. Таким образом, идея влияния на естественную историю роста опухоли является универсальной для этих случаев.

Опухоли желудочно-кишечного тракта

Для опухолей желудочно-кишечного тракта и регистрации показаний для заболевания толстой кишки проводилось 142-е исследование, где также оценивались различные когорты пациентов именно в плане комбинации иммунологических препаратов. В данном случае есть очень узкая группа пациентов с наличием микросателлитной нестабильности, которая является предиктивным иммунологическим маркером, – это предлеченные пациенты, которые уже получили стандартное лечение, а затем получают двойную блокаду.

Результаты показали, что с точки зрения объективного ответа также больше половины пациентов имеют контроль над заболеванием в виде уменьшения размеров опухоли. При наличии биологического маркера уже в третьей и более линии лечения фактически у каждого десятого пациента можно достичь полного регресса. На сегодняшний день нет какого-либо другого предсказательного фактора для пациента с заболеванием опухоли толстой кишки, который бы показал, работает или не работает иммунотерапия. Пока есть только один универсальный маркер – MSI. В итоге, получив регресс опухоли и имея иммунологический маркер, можно оценивать также и влияние данной двойной блокады на время до прогрессирования и ОВ.

Специалист заявил, что при косвенном сравнении со стандартным лечением (то есть только по анализу различных других клинических исследований) ожидаемая эффективность таргетной терапии анти-EGFR-ингибиторами в третьей линии составляет 9%, а время до прогрессирования на фоне третьей линии ХТ также составляет примерно от двух до четырех месяцев. Но при двойной блокаде результаты в достаточно узкой группе пациентов показали, что более половины (71%) переживают один год, чуть более половины пациентов (60%) переживают два года в группе предлеченных. Таким образом, в этой ситуации есть тенденция к увеличению продолжительности жизни пациента.

Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – это четвертое показание, при котором на сегодняшний день зарегистрирована данная комбинация. В клинической практике у пациентов после сорафениба, как правило, не очень хорошее состояние, и специалисты не могут предложить таким больным практически ничего другого. Для ГЦР есть 40-е исследование, в котором сравнивались различные подходы к комбинации и возможности терапии. В группе комбинированной терапии были получены следующие результаты: во второй линии объективный ответ опухоли на лечение был фактически у 16% (то есть у каждого пятого пациента), а также была возможность достижения полного регресса и большое число частичных регрессов. И наличие эффекта также коррелирует с продолжительностью жизни. На второй линии лечения диссеминированного ГЦР фактически 50% пациентов не имеют прогрессирования болезни спустя два года лечения, что является основанием для включения данной комбинации в стандарты лечения.

Немелкоклеточный рак легкого

Для НМРЛ на сегодняшний день есть сравнительное исследование комбинации двойной блокады и ХТ для потенцирования эффекта на фоне двойной блокады. В это исследование были включены различные пациенты с НМЛР, и годовой анализ показал преимущество химиоиммунотерапии фактически на 16%. То есть однолетняя ОВ наблюдается у 2/3 пациентов при распространенной болезни.

В.А. Чубенко заявил, что при проведении подгруппового анализа для выяснения, у кого данный вариант лечения будет эффективнее, можно заметить, что фактически все подгруппы отвечают на химиоиммунотерапию: с различным ECOG-статусом, статусом курения, гистологическим заключением, локализацией метастазов, степенью экспрессии лиганда клеточной мембраны. В зависимости от гистологического исследования есть достаточно убедительное влияние на одногодичную ОВ. На сегодняшний день химиоиммунотерапия для определенного варианта НМРЛ меняет парадигму лечения, то есть появляется достаточно интересная опция в плане эффективности и возможности влиять на естественную историю роста. Специалист считает, что в этой ситуации маркер PD-L1 не несет предиктивной нагрузки, то есть такая терапия дает эффект фактически независимо от экспрессии.

Подводя итог своему сообщению, В.А. Чубенко заявил, что на сегодняшний день есть лавинообразное увеличение числа локализаций, при которых иммунотерапия эффективна. Увеличение эффективности иммунотерапии связано с блокадой различных мишеней, в данной ситуации PD-1, PD-L1, CTLA-4. Есть результаты клинических исследований, которые доказывают эту эффективность и показывают, что на естественную историю роста опухоли можно влиять. Особенностью данного подхода является то, что двойная блокада позволяет получить больший ответ опухоли на лечение, что будет коррелировать с ОВ. Но при этом остается проблемой отсутствие предиктивного маркера для целесообразности использования данного варианта терапии.

Иммунотерапия в современных условиях финансирования

Александр Валерьевич ПЕТРОВСКИЙ,
кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Докладчик рассказал о том, как обеспечивать иммунотерапию в современных условиях финансирования. Специалист отметил, что иммунотерапевтические подходы на сегодняшний день являются ведущими в лечении большого числа новообразований. Сегодня в России зарегистрировано шесть препаратов современного иммуноонкологического направления. Для некоторых нозологий такой подход является стандартом лечения, причем для многих это стандарт лечения даже в первой линии.

Чтобы определенный подход стал стандартом лечения в России, в нашей стране, исходя из действующей редакции Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, он должен быть указан в клинических рекомендациях, которые являются основой для создания стандартов. Эти документы в основном имеют фармакоэкономическую направленность, но самое главное заключается в создании оптимальных документов, которые являются основой для определения тактики лечения пациентов. На основе клинических рекомендаций создаются также критерии качества оценки, и клинические рекомендации являются основой в создании системы оплаты медицинской помощи, которая, к сожалению, нередко служит драйвером не только развития, но и прекращения применения тех или иных технологий.

А.В. Петровский напомнил, что стандарты являются фармако-медико-экономическим документом и прописаны в Федеральном законе № 323-ФЗ, но они также являются нормативно-правовым актом, поэтому требуют длительного времени для создания и утверждения. Каждый из этих стандартов должен быть создан приказом Минздрава и утвержден Минюстом. Это довольно долгий процесс, поэтому на сегодняшний день в качестве инструмента для расчета стоимости оказания медицинской помощи используются так называемые стандартизированные модули, которые по своей форме очень похожи на стандарты, но служат рабочим инструментом и позволяют достаточно быстро ежегодно менять систему оплаты – финансовое обеспечение лечения.

В эти стандартизированные модули входят такие показатели, как наименование медицинской услуги либо лекарственного препарата, частота и кратность его применения и, соответственно, стоимость самой услуги. При этом существует определенный временной лаг между тем моментом, когда какая-то услуга вносится в клинические рекомендации, и тем моментом, когда она попадает в систему оплаты. Это происходит потому, что соответствующим органам необходимо убедиться, что услуга есть в клинических рекомендациях, и после этого рассчитать и создать стандартизованный модуль, а также определить финансовые ресурсы, которые потребуются в масштабах всей страны при включении той или иной услуги в систему оплаты медицинской помощи в системе ОМС. И только после этого услуга попадает в методические рекомендации по оплате медицинской помощи. Временной лаг является проблемой. Уже появляются новые клинические рекомендации, в которых есть те или иные технологии, в России регистрируются новые лекарственные препараты, у которых есть инструкция по применению, где появляются новые показания. А специалисты не сразу могут начинать широко использовать эти препараты, поскольку это накладывает определенные ограничения с точки зрения системы оплаты медицинской помощи.

Однако, как отметил А.В. Петровский, в большинстве случаев ситуация не критична. Даже с появлением новых показаний к применению лекарственных средств сразу требуется немного новых препаратов, и в данном случае монотерапия может являться таким исключением. Показаний к монотерапии много, они широкие, пациентов становится все больше и больше, поэтому необходимо создать такой механизм, чтобы клинические рекомендации максимально соответствовали системе оплаты. В настоящее время ведется работа по синхронизации этих документов, и можно надеяться, что скоро проблема будет решена.

Пока же, несмотря на наличие нескольких препаратов и комбинаций, которые указаны в утвержденных клинических рекомендациях, не все эти препараты присутствуют в действующей системе оплаты. Но ситуация постоянно меняется. Сейчас уже есть новые проекты клинических рекомендаций, которые можно посмотреть на сайте Ассоциации онкологов России. В них уже появляются новые показания, в частности, для пациентов с метастатическим НМРЛ комбинация тоже становится рекомендуемой.

Специалист затронул также и такую актуальную тему, как COVID, так как пандемия нередко приводит к некоторым изменениям в лечении. С точки зрения монотерапии хорошо, что есть разные режимы введения препаратов. А.В. Петровский заявил, что в данном случае использование ниволумаба в дозе 480 мг один раз в четыре недели

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

СИЛА ДВОЙНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ* В ТРЁХ ПРЕИМУЩЕСТВАХ:

- ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ [1-5]
- ЧАСТОТЕ ОБЪЕКТИВНЫХ ОТВЕТОВ [1-5]
- ДЛИТЕЛЬНОСТИ ОТВЕТОВ [1-5]

ЗАРЕГИСТРИРОВАНО В РФ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЛЕДУЮЩИХ ВИДОВ ОПУХОЛЕЙ:**

- НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЁГКОГО
- ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК
- МЕЛАНОМА
- ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК
- КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®***

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР. ЛП-004026. **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ. ОПДИВО®. МНН.** Ниволумаб (nivolumab). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ.** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастати-ческого или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у взрослых после предшествующей аутоТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудкаили пищеводно-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат **ОПДИВО®** вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: – в качестве монотерапии – **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом –**ОПДИВО®** в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищеводно-желудочного перехода: – **ОПДИВО®**– в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: – в качестве монотерапии препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, – в комбинации с ипилимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат **ОПДИВО®** в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждые 3 недели. Первой должна проводится инфузия препарата **ОПДИВО®**, далее проводится инфузия ипилимумаба с поледующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом **ОПДИВО®** в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый почечно-клеточный рак: –в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – **ОПДИВО®** в дозе 1мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия –препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат **ОПДИВО®** – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.: +7 495 755-92-67, +7 800 555-00-23, факс +7 495 755-92-67, safety_russia@bms.com

1.Martin Reck et al. J Clin Oncol 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 9501-9501 2.Thomas Yau et al., J Clin Oncol 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 4012-4012 3.Michael J Overman at al., J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):773-779 4.James Larkin et al., N Engl J Med 2019 Oct 17;381(16):1535-1546 5.Motzer RJ, et al. J Immunother Cancer 2020;8:e000891. doi:10.1136/jitc-2020-000891

* Комбинация препаратов Опдиво и Ервой ** Инструкция по применению препаратов *** Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026 от 19.08.2020

1506RU2006575-01 August 2020

На правах рекламы

Bristol Myers Squibb™

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.b-ms.ru

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

может являться оптимальной схемой в том случае, когда это не утяжеляет состояние пациента, но при этом позволяет реже обращаться в медицинскую организацию. Как посчитать, сколько нужно лекарств и соответственно сколько понадобится на них денег? А.В. Петровский напомнил, что в течение долгих лет в России был выраженный дефицит финансирования и никаких дорогостоящих лекарственных препаратов пациенты получить не могли. Но онкологическая программа, которая начала работать почти два года назад, внесла существенные изменения в эту ситуацию, и финансирование увеличилось. Сейчас действительно есть возможность использовать современные лекарственные препараты. Может быть, еще не все пациенты и не всегда могут их получить, но такая возможность появляется достаточно часто. При этом стало понятно, что предыдущий опыт, на основании которого финансирование в течение десятилетий рассчитывалось по простой схеме (добавить к статистике предыдущего 10% и надеяться, что этого хватит на следующий год), не работает.

В связи с этим стали создаваться калькуляторы для расчета потребности в лекарственной терапии. Они учитывают количество пациентов, которые лечатся в данной медицинской организации либо в субъекте Российской Федерации, и позволяют определить, какие лекарственные препараты, в каких дозах и в каких схемах нужны для различных нозологий, и таким образом активизировать заявку. При этом калькуляторы позволяют также модифицировать заявку, так как в них есть все схемы, которые прописаны в клинических рекомендациях. Если есть какие-то предпочтения (например, кто-то выбирает FOLFOX, кто-то – XELOX), то в тех случаях, когда использование этих схем не имеет существенной разницы в токсичности и выживаемости пациентов, можно модифицировать частоту использования тех или иных схем для того, чтобы получить заявку или рассчитанный объем лекарственных препаратов (причем и в миллиграммах, и в упаковках), исходя из цены за одну упаковку тех лекарственных препаратов, которые есть в данной медицинской организации в данном регионе. Таким образом можно составить точный список всего, что нужно для полноценного лечения больных. Если дальше будет понятно, что денег на лечение не хватает, можно модифицировать эту заявку уже исходя из имеющейся суммы на проведение терапии.

А.В. Петровский сообщил, что на сегодняшний день система КСГ и «группировщик» в системе КСГ объединяют несколько схем лекарственного лечения, в первую очередь по стоимости. Конечно, внутри этой группы есть как схемы, которые условно можно назвать «выгодными», так и другие, которые условно можно назвать «невыгодными». Но специалист подчеркнул, что это условное деление, потому что система ОМС создана не для зарабатывания денег. По этой причине, используя как более дорогие, так и более дешевые в возмещении схемы лечения, любая медицинская организация в конце концов должна выйти в ноль в своих отчетах о затратах.

Известно, что разные дозы разных препаратов стоят по-разному, но при этом есть очень выгодные схемы. Специалист привел пример. При использовании ниволумаба 485 мг в круглосуточном стационаре он замещается в объеме 730 тыс. руб., а затраты медицинской организации на лекарственные препараты составляют 417 тыс., то есть разница составляет более 300 тыс. руб. Кажется, что включать такую выгодную схему будет не совсем справедливо, однако в клинических рекомендациях указано, что лечить надо не только ниволумабом – необходимо найти еще и комбинации. Получается, что комбинация, которая стоит более миллиона, возмещается суммой в 730 тыс. руб., то есть дефицит средств составляет порядка 360 тыс. Таким образом, при правильной комбинации можно выйти на безубыточные схемы. Например, при лечении пациента с меланомой комбинацией двух препаратов, если в первые четыре введения необходимо использовать оба препарата, дефицит получается достаточно большой – в районе 1,5 млн руб. Но после этого еще шесть введений ниволумаба в монорежиме позволяют компенсировать эти затраты, поэтому общая стоимость лечения получается меньше, чем стоимость препарата, и в конце концов еще полмиллиона остается для других расходов.

Понимая высокую стоимость такого лечения и связанную с этим сложность доступа пациентов к полноценной терапии, компания Bristol-Myers Squibb предлагает различные варианты сотрудничества и внедрение современных способов софинансирования этой медицинской помощи. В частности, предлагается два варианта такого сотрудничества.

Первый вариант – программа «пост-шеринг». Это программа разделения стоимости между регионом и компанией, которая заключается в следующем. При лечении меланомы используется комбинация ниволумаба в комплексе с ипилимумамбом. При хорошей переносимости первых двух введений ипилимумаб на последующие два введения дается бесплатно. Это фактически почти в два раза снижает нагрузку на медицинскую организацию с точки зрения оплаты этого вида помощи.

Второй вариант – это программа «риск-шеринг», которая заключается в том, что, если при лечении НМРЛ у пациента нет ответа на иммунотерапию по истечении первых трех месяцев и если терапию нужно прекратить в срок менее 14 недель, компания возмещает использованный врачами на данного пациента препарат, чтобы его можно было использовать для лечения других пациентов.

В настоящее время оба эти варианта сотрудничества активно реализуются в регионах РФ. Более десяти различных регионов уже начали участвовать в программе разделения рисков либо в ближайшее время подпишут договоры о сотрудничестве.

В заключение А.В. Петровский обратил внимание организаторов здравоохранения на то, что, несмотря на некоторые сложности, которые иногда возникают с заключением договоров по разделению рисков, в нашей стране уже есть немалый положительный опыт работы по этой схеме. Целесообразно использовать имеющиеся модели для облегчения доступа пациентов к современным высокоэффективным методам лечения. НОП [2030]

МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакотерапия»

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология

Журнал для врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»

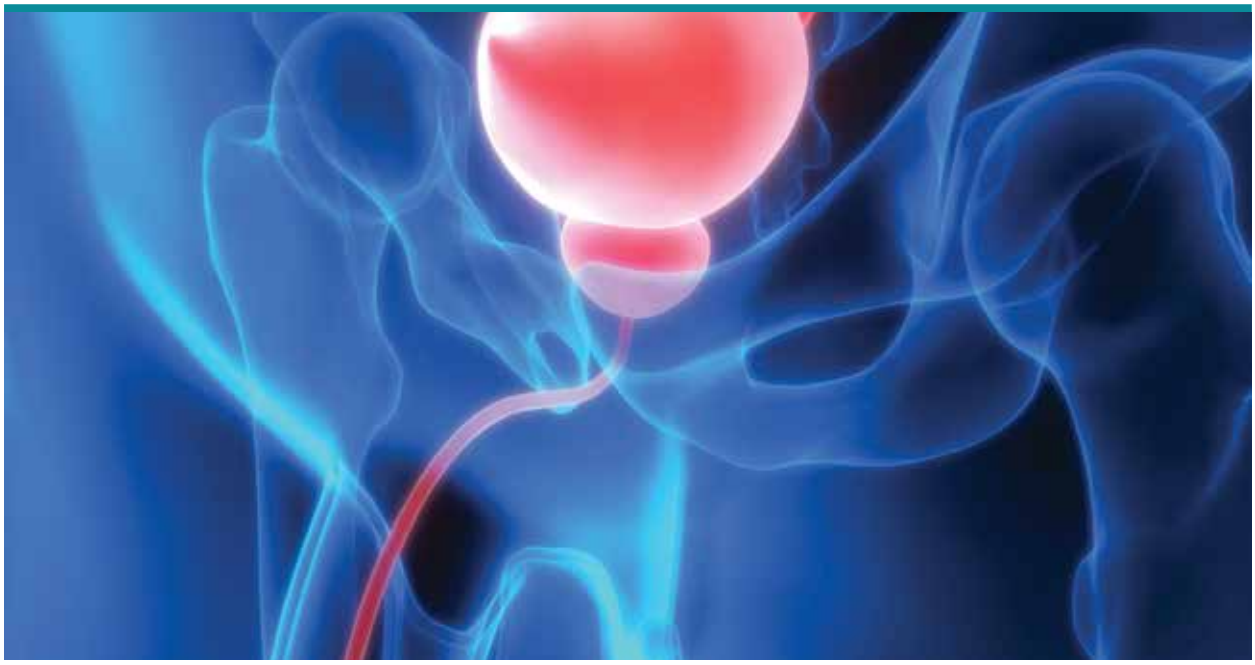
Журнал для организаторов здравоохранения
«Hi + Med. Высокие технологии в медицине»

Реклама

+7 (495) 234-07-34
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ



Раннее назначение гормональной терапии распространенного рака предстательной железы

В рамках XXIV Российского онкологического конгресса состоялся сателлитный симпозиум компании «Астеллас», посвященный вопросам раннего назначения гормональной терапии пациентам с распространенным раком предстательной железы (РПЖ). Ведущие зарубежные и российские эксперты в области онкологии представили обзор клинических исследований, включавших эффективные схемы терапии больных распространенным РПЖ, обсудили рекомендации по выбору терапии у пациентов с различными стадиями заболевания, а также поделились практическим опытом применения антиандрогена второго поколения энзалутамида при распространенном РПЖ.

Комбинированная гормональная терапия первой линии больных метастатическим гормон-чувствительным раком предстательной железы

Алисия МОРГАНС,
MD, MPH, Associate Professor of Medicine at Northwestern University Feinberg School of Medicine (Чикаго, США)

В настоящее время для лечения метастатического гормон-чувствительного рака предстательной железы (мГЧРПЖ) разрабатывается все больше терапевтических комбинаций, доступных для применения в клинической практике. В современных рекомендациях Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) представлен целый спектр вариантов лечения, среди которых андрогендепривационная терапия (АДТ) в монорежиме уже не считается стандартом терапии для этой популяции пациентов. Так, в качестве комбинированной терапии больных мГЧРПЖ предлагается сочетание АДТ с препаратами, увеличивающими продолжительность жизни пациентов, в частности энзалутамидом и доцетакселом. Необходимо помнить о важности интенсификации лечения больных мГЧРПЖ, о выборе препаратов

с новым механизмом действия для каждой линии терапии.

По данным исследований CHAARTED и STAMPEDE, комбинация АДТ с доцетакселом позволяет улучшить контроль заболевания и увеличить выживаемость пациентов с мГЧРПЖ. Шесть циклов доцетаксела в начале АДТ при мГЧРПЖ привели к значительно более длительной общей выживаемости (ОВ), чем при использовании только АДТ. Риск летальности в группе комбинированной терапии снижался примерно на 40%.

Кроме того, в рамках исследований был проведен анализ результатов ОВ в зависимости от степени распространенности метастазов. Показано, что преимущества комбинации АДТ с доцетакселом в отношении выживаемости в большинстве случаев наблюдаются у пациентов со значительной распространенностью метастатического процесса и высоким риском прогрессии РПЖ. Интересно, что у пациентов с меньшим объемом заболевания не было отмечено явных преимуществ от добавления к терапии доцетаксела.

В исследованиях LATITUDE и STAMPEDE оценивали эффективность добавления препарата абиратерон к АДТ у больных мГЧРПЖ высокого риска. Отметим, что абиратерон всегда назначают с преднизолоном. Анализ данных исследования LATITUDE показал, что добавление абиратерона и преднизолона к АДТ значительно увеличило ОВ и рентгенографическую выживаемость без прогрессирования (ВБП) у мужчин с впервые диагностированным мГЧРПЖ.

В свою очередь исследование STAMPEDE продемонстрировало сходные преимущества применения абиратерона у пациентов с мГЧРПЖ. В группе пациентов с мГЧРПЖ АДТ + абиратерон и преднизолон ассоциировались со значительно более высокими показателями ОВ и безрецидивной выживаемости, чем только АДТ.

Интересные данные получены в исследовании TITAN, целью которого было изучить эффективность апалутамида в сочетании со стандартной терапией при мГЧРПЖ. В исследовании пациентов с мГЧРПЖ рандомизировали на группы: АДТ в сочетании с апалутамидом и принимающие только АДТ. Основными конечными точками явились ОВ и ВБП. Общая выживаемость и рентгенологическая ВБП были значительно выше при добавлении апалутамида к АДТ, чем при применении плацебо + АДТ, при этом профиль побочных эффектов существенно не различался между двумя группами.

В исследовании ARCHES проведена оценка применения АДТ в сочетании с энзалутамидом у пациентов с мГЧРПЖ. Пациенты были рандомизированы в группы: АДТ + энзалутамид и АДТ + плацебо. Первичной конечной точкой исследования являлась рентгенологическая ВБП, а ОВ – комбинированной конечной точкой. Полученные данные свидетельствуют, что на фоне комбинации «энзалутамид + АДТ» у больных мГЧРПЖ происходит достоверное увеличение показателей рентгенологической ВБП по сравнению с пациентами, которые получали только АДТ + плацебо. Важно, что комбинация энзалутамида с АДТ значительно снижала риск прогрессирования или смерти по сравнению с плацебо + АДТ, независимо от возраста пациентов, исходных значений простатического специфического антигена (ПСА) и объема заболевания.

Кроме того, в исследовании ARCHES было показано, что комбинация «АДТ + энзалутамид» может пролонгировать время до инициации следующей линии противоопухолевой терапии.

В исследовании ENZAMET участвовали пациенты с мГЧРПЖ, которых разделили на группы: в одной больные получали АДТ + энзалутамид, а в другой – АДТ + нестероидный антиандроген первого поколения. Значительное преимущество в отношении показателей ОВ и ВБП отмечено в группе энзалутамида + АДТ по сравнению с группой «АДТ + нестероидный антиандроген». Применение энзалутамида в сочетании с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ оказалось более эффективным, чем стандартная максимальная андрогенная блокада. Также части пациентов добавляли химиотерапию (ХТ) доцетакселом. Исследователи отметили, что, если пациенты в группе «АДТ + энзалутамид» получали раннюю терапию доцетакселом, увеличивалась частота нежелательных явлений (НЯ). Кроме того, добавление доцетаксела не давало преимуществ в отношении общей выживаемости. Поэтому на данный момент тройная комбинация не рекомендуется. Желательно применять двойную интенсифицирующую стратегию – АДТ + энзалутамид или АДТ + доцетаксел.

В исследовании STAMPEDE проведен дополнительный анализ подгруппы из 566 пациентов, получающих АДТ + доцетаксел + преднизолон, АДТ + абиратерон + преднизолон. Сравнительный анализ двух новых стандартов лечения ГЧРПЖ не выявил различий в показателях общей или опухоль-специфической выживаемости. Четких преимуществ использования химиогормональной терапии по сравнению с терапией антиандрогенами не выявлено, но оба варианта интенсификации терапии приемлемы и оба рекомендуются.

В настоящее время многими международными сообществами и ассоциациями разрабатываются рекомендации по ведению пациентов с хроническими и злокачественными заболеваниями на фоне пандемии коронавируса. В современных рекомендациях ESMO отмечено, что следует использовать режимы терапии, сокращающие частоту визитов онкологических пациентов в клиники. Предпочтение следует отдавать лечению препаратами с пероральным или подкожным применением.

Эксперты NCCN также считают наиболее предпочтительным вариантом лечения пероральные препараты, если это возможно. Кроме того, рекомендовано избегать назначения глюкокортикостероидов (ГКС). Если пациенты все-таки получают ГКС и заражаются коронавирусной инфекцией, необходимо обязательно сообщать о применении ГКС при госпитализации.

В случае инфицирования COVID-19 пациентов, получающих лечение абиратероном, который назначают в комбинации с преднизоном или преднизолоном, при отмене ГКС требуется соответствующий мониторинг симптомов адренокортикоидной недостаточности. Возможно, в ряде случаев будет необходимо возобновить ГКС-терапию. В связи с этим в период COVID-19 особое внимание следует уделять оценке лабораторных параметров у онкологических пациентов, но в то же время ограничить прямые контакты и визиты в лаборатории и клиники.

Актуальной проблемой, связанной с пандемией COVID-19, является риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РПЖ. По данным исследований, у большинства пациентов с РПЖ наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Опубликованы данные о влиянии АДТ на сердечно-сосудистый риск у пациентов с РПЖ. Результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований и обсервационных исследований показали, что среди методов лечения абиратерон выделяется повышением риска сердечно-сосудистых событий.

Последние данные подтверждают эффективность использования алгоритма ABCDE для оценки и снижения сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с АДТ. В соответствии с данным алгоритмом, на фоне терапии у пациентов с РПЖ оценивают уровень артериального давления, лабораторные показатели, в частности уровень холестерина, а также врачи призывают больных отказаться от курения, повысить физическую активность и т.д.

По данным обзора эффективности различных стратегий терапии мГЧРПЖ, все препараты в комбинации с АДТ превосходят монорежим АДТ. При этом, по данным метаанализа, комбинация «энзалутамид + АДТ» демонстрирует преимущество в увеличении ОВ по сравнению с другими комбинированными методами лечения или только с АДТ.

Итак, каким образом выбирать терапию для пациентов с мГЧРПЖ? Опций много, но, безусловно, качество жизни и предпочтения пациентов также должны приниматься во внимание. Исследования ENZAMET, ARCHES свидетельствуют, что энзалутамид в комбинации с АДТ улучшает качество жизни и прогноз для пациентов.

Таким образом, комбинированная терапия является новым стандартом терапии у больных мГЧРПЖ. Монорежим АДТ применяется у пациентов, которые имеют выраженные сопутствующие заболевания или не могут по каким-то причинам следовать стратегии интенсификации. Энзалутамид продемонстрировал преимущество применения в комбинации с АДТ в схеме лечения мГЧРПЖ.

Лечение больных метастатическим гормон-чувствительным раком предстательной железы в рутинной клинической практике в Российской Федерации

Мария Игоревна ВОЛКОВА,

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник урологического отделения НИИ клинической онкологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ученый секретарь Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов

Лечение пациентов с мГЧРПЖ в нашей стране регламентируется рекомендациями Ассоциации онкологов России, которые претерпели существенные изменения в 2020 г. Они соответствуют тому, о чем говорят международные рекомендации, и включают возможность назначения больным мГЧРПЖ комбинированной терапии. Рекомендованной системной терапией является АДТ в сочетании с одним из препаратов – доцетакселом, абиратероном (+ преднизолон), апалутамидом, энзалутамидом. Пациентам с противопоказаниями к комбинированной терапии назначают только АДТ.

В настоящий момент в России по данному показанию зарегистрировано три препарата: доцетаксел, энзалутамид и апалутамид. Все препараты в сочетании с АДТ показали значимое преимущество выживаемости по сравнению с только АДТ. При этом для доцетаксела данное преимущество реализуется при большом объеме опухолевой нагрузки, в то время как антиандрогены второго поколения энзалутамид и апалутамид показали преимущество по сравнению с группой контроля в регистрационных исследованиях при любом объеме опухолевого поражения и сумме Глисона. Кроме того, доказано несомненное преимущество профиля безопасности энзалутамида и апалутамида по сравнению с доцетакселом как комбинаторных препаратов при назначении АДТ.

Известно, что больные мГЧРПЖ представляют собой разнородную группу пациентов. Выбор первой линии терапии зависит от ряда факторов, включая опухоль-ассоциированные факторы, такие как сумма Глисона, определяющая прогноз жизни, объем опухолевого поражения, наличие симптомов осложнений опухолевого процесса, включая угнетение функции костного мозга у больных с множественными метастазами в кости. Пациент-ассоциированные факторы также должны приниматься во внимание: коморбидный фон, терапия сопутствующих заболеваний, ожидаемая продолжительность жизни и ее стиль. На основании наличия тех или иных факторов нужно выбрать схему терапии: АДТ или комбинированная терапия, а также выбрать комбинаторный препарат. Кроме того, определяют необходимость другого лечения, включая лучевую терапию на простату, костные метастазы, назначение остеомодифицирующих препаратов, онкоортопедического лечения, трансуретральную резекцию предстательной железы.

М.И. Волкова представила клинические случаи ведения больных мГЧРПЖ.

Клинический случай 1. Больной А., 76 лет. Обратился в клинику с жалобами на боль в пояснице и дизурию. При обследовании у больного выявлен РПЖ cT3aN1M1b, метастазы в тазовые и забрюшинные лимфатические узлы, более десяти метастазов в кости скелета, в том числе за пределами осевого скелета. У больного имелась угроза патологического перелома L2. Уровень ПСА – 320 нг/мл, сумма Глисона – 7. У пациента выявлены сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты и ее ветвей, постинфарктный кардиосклероз с некритичным снижением фракции выброса левого желудочка, артериальная гипертензия кризового течения, сахарный диабет 2-го типа и ожирение 2-й степени.

Итак, у больного наблюдаются аденокарцинома, большой объем опухолевой нагрузки, костные и мочевые симптомы, угроза скелетного осложнения. В данном случае необходима интенсивная противоопухолевая терапия для подавления агрессивной опухоли и ликвидации симптомов опухолевого процесса. Помимо этого, пациенту показано предотвращение патологического перелома L2-позвонка. Однако у больного имеется тяжелый коморбидный фон, он получает многокомпонентную терапию ССЗ и сахарного диабета 2-го типа. Ожидаемая продолжительность жизни пациента – шесть лет, стиль жизни может быть изменен. Таким образом, существуют ограничения в выборе терапии. У больного снижена фракция выброса левого желудочка, поэтому имеется риск прогрессирования сердечной недостаточности на фоне ХТ доцетакселом. Наличие сахарного диабета и субкомпенсированной сердечной недостаточности обусловливает увеличение риска декомпенсации на фоне назначения абиратерона и преднизолона.

Несмотря на тяжелый коморбидный фон, у больного нет абсолютных противопоказаний к комбинированной терапии. При этом предпочтительным вариантом является назначение комбинации АДТ с антиандрогеном второго поколения. Кроме того, у больного имеются показания к назначению остеомодифицирующих препаратов (риск перелома шейки бедра – 6,7%) и к онкоортопедическому лечению.

Стартовая схема лечения пациента включала АДТ в комбинации с антиандрогеном второго поколения энзалутамидом (160 мг/сут), а также деносумаб. Больному выполнена вертебропластика L2. Через месяц после старта лечения пациент отметил снижение интенсивности симптомов заболевания и снижение уровня ПСА до 21 нг/мл. Через четыре месяца после старта терапии у пациента отсутствовали симптомы опухолевого процесса, уровень ПСА снизился до 6 нг/мл, а к седьмому месяцу терапии – до 4 нг/мл. На фоне АДТ пациенту с сахарным диабетом 2-го типа потребовалась дополнительная коррекция гликемии.

Клинический случай 2. Больной Б., 45 лет. Обратился с жалобами на никтурию один-три раза за ночь. У больного диагностирован РПЖ cT2cN1M1b, множественные метастазы в тазовые лимфатические узлы (более 2 см) и один метастаз в подвздошную кость. Уровень ПСА – 122 нг/мл, сумма Глисона – 10, признаков нейроэндокринной дифференцировки нет. У больного нет сопутствующих заболеваний.

Пациент молодого возраста с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, сумма Глисона – 10, малый объем опухоли, малосимптомное течение, нет осложнений опухолевого процесса. Но для подавления агрессивной опухоли ему показана интенсивная системная противоопухолевая терапия. Пациент-ассоциированные факторы в данном случае – ожидаемая продолжительность жизни, превышающая 15 лет, и активный стиль жизни, связанный с частыми переездами. У больного нет ограничений выбора терапии, но имеются определенные сложности, связанные с необходимостью регулярно получать лечение в условиях разных регионов.

Для лечения данного пациента предпочтительным выбором является назначение АДТ в сочетании с энзалутамидом в дозе 160 мг/сут. Через месяц после старта терапии снизилась частота никтурии, которая исчезла к четвертому месяцу лечения. Уровень ПСА снизился до 23 нг/мл после первого месяца лечения и достиг 0,8 нг/мл через четыре месяца. На четвертом месяце после старта системной терапии пациент начал получать дистанционную лучевую терапию на область предстательной железы. Среди нежелательных явлений пациент отмечал нерегулярные нарушения сна.

Клинический случай 3. Больной В., 65 лет. Жалоб не предъявлял. Три года назад выявлен РПЖ pT2N0M0, сумма Глисона – 8. Больному была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Отмечено прогрессирование в виде метастазов в плевру справа 1,5–2 см в диаметре без метастатического плеврита. Диагноз метастазов РПЖ был подтвержден при торакоскопической биопсии, признаков нейроэндокринной дифференцировки в опухоли нет. Уровень ПСА – 0,3 нг/мл. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия мягкого течения.

Итак, у пациента сумма Глисона 8, большой объем опухолевого поражения, но при этом низкий уровень ПСА. Бессимптомное течение, но существует угроза развития метастатического плеврита. Больному требуется интенсивная системная противоопухолевая терапия как для подавления агрессивной опухоли, так и для предотвращения развития симптомного осложнения метастазов в плевру. Среди пациент-ассоциированных факторов – ожидаемая продолжительность жизни больше пяти лет, активный стиль жизни. Нет ограничивающих выбор терапии признаков.

В данной ситуации пациенту в качестве стартовой терапии показана комбинация АДТ в сочетании с энзалутамидом. В течение первых трех месяцев терапии накопления жидкости в плевральной полости нет, нежелательных явлений не отмечено, уровень ПСА снизился до неопределяемых значений. У пациента отмечен частичный ответ со стороны метастазов в плевру, которые уменьшились до 1 см после трех месяцев терапии.

Клинический случай 4. Больной Г., 61 год. Жалоб не предъявляет. У больного диагностирован РПЖ pT3bN0M1, менее десяти метастазов в позвонки и кости таза. Уровень ПСА – 76 нг/мл, сумма Глисона – 6. Несмотря на относительно молодой возраст, у пациента имеется выраженный коморбидный фон: цереброваскулярная болезнь, состояние после острого нарушения мозгового кровообращения три года назад с неврологическим дефицитом, артериальная гипертензия мягкого течения.

У пациента сумма Глисона 6, малый объем опухоли, бессимптомное течение, осложнений опухолевого процесса нет, но ему требуется системная противоопухолевая терапия. Ожидаемая продолжительность жизни – более пяти лет.

Стиль жизни определяется неврологическим дефицитом, пациенту сложно часто посещать клинику. Он относится к группе так называемых «хрупких пациентов». В таких случаях желательно назначить терапию, которая позволила бы избежать неврологических осложнений, прогрессирования артериальной гипертензии. Рекомендуется отсрочить назначение ХТ у пациента с неврологическим дефицитом. Пациенту назначили стартовую терапию комбинацией «АДТ + энзалутамид». Нежелательных явлений на фоне терапии отмечено не было. Через три месяца после старта терапии уровень ПСА снизился до 5,3 нг/мл, через шесть месяцев – до 1,2 нг/мл.

В заключение профессор М.И. Волкова подчеркнула, что андрогенная депривация в сочетании с антиандрогенами второго поколения является новым стандартом терапии мГЧРПЖ. Данные регистрационных клинических исследований и клинической практики показали, что комбинированная схема «АДТ + антиандроген второго поколения» эффективна в отношении общей и радиологической ВБП независимо от объема опухоли, локализации метастазов и суммы Глисона, а также имеет благоприятный профиль безопасности, хорошо переносится пациентами и не ухудшает качество жизни. Все это позволяет рекомендовать данную комбинацию всем категориям пациентов с мГЧРПЖ.

Лекарственная терапия больных раком предстательной железы при развитии кастрационной резистентности

Борис Яковлевич Алексеев,

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов

На протяжении последнего десятилетия в Российской Федерации сохраняется тенденция к увеличению смертности от РПЖ, сказал Б.Я. Алексеев. Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 г. предполагает существенное снижение показателей смертности от РПЖ, в частности показателей одногодичной летальности, и увеличение удельного веса больных, которые состоят на учете пять лет и более. Этого можно добиться за счет борьбы со смертностью больных на стадии мРПЖ, как гормон-чувствительного, так и кастрационно-резистентного. Согласно результатам анализов популяционного регистра SEER, общая смертность у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) в 3,5 раза выше, чем у пациентов с мГЧРПЖ.

Подавляющее число больных РПЖ умирает именно на стадии кастрационно-резистентного процесса. Поэтому улучшение результатов лечения на этой стадии имеет большое значение и может внести большой вклад в снижение одногодичной летальности и общей смертности от РПЖ. Согласно рекомендациям Минздрава России 2020 г., критерием КРРПЖ является уровень тестостерона сыворотки крови менее 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л в сочетании с биохимическим прогрессированием (три последовательных повышения уровня ПСА с разницей в одну неделю, с увеличением на 50% в двух измерениях от надира, при уровне ПСА более 2 нг/мл) и/или рентгенологическим прогрессированием. Только симптоматическое прогрессирование должно быть поставлено под сомнение и подвергнуто дальнейшему исследованию.

Результаты эпидемиологических исследований показали, что у 10–20% больных РПЖ развивается КРРПЖ в течение пяти лет. По данным отечественных авторов, около 22 000 пациентов с РПЖ в РФ имеют стадию КРРПЖ, из них около 3300 – больные без метастазов и около 19 000 – с метастатическим КРРПЖ. Выбор схемы терапии КРРПЖ зависит от фазы заболевания. Выделяют три отдельные фазы: неметастатический, метастатический (первая линия терапии) и метастатический (вторая и последующие линии терапии) КРРПЖ.

При неметастатическом КРРПЖ применяют ингибиторы андрогеновых рецепторов – энзалутамид и апалутамид. При метастатическом КРРПЖ в первой линии терапии используют энзалутамид, абиратерон или доцетаксел. Во второй и последующих линиях терапии метастатического КРРПЖ назначают целый спектр препаратов – энзалутамид, доцетаксел, абиратерон, кабазитаксел, радий-223 (у больных с костными метастазами) и олапариб (у больных с мутациями генов репарации ДНК). Важно, что для лечения КРРПЖ должны применяться только те препараты, которые приводят к достоверному увеличению выживаемости и повышению качества жизни пациентов.

На любой стадии развития кастрационной резистентности у больных РПЖ может применяться препарат энзалутамид. Это единственный препарат, который назначают как при неметастатическом, так и при метастатическом КРРПЖ в первой и второй линиях терапии.

Б.Я. Алексеев напомнил, что применение антиандрогенов первого поколения (бикалутамид) при КРРПЖ ухудшает результаты лечения. Так, ретроспективный анализ данных пациентов с метастатическим КРРПЖ, получавших энзалутамид или абиратерон в качестве первой линии терапии, показал, что медиана ОВ на энзалутамиде в пер-

вой линии лечения кастрационно-резистентного метастатического процесса составила 30 месяцев. В группе больных, которые до энзалутамида получали бикалутамид, медиана ОВ составила 23 месяца. Таким образом, применение бикалутамида ухудшает результаты лечения энзалутамидом в дальнейшем.

Критериями неметастатического КРРПЖ являются отсутствие метастазов при проведении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, брюшной полости и таза, а также при сцинтиграфии скелета.

Одним из современных подходов к лечению неметастатического КРРПЖ высокого риска метастазирования является АДТ в комбинации с антиандрогенами второго поколения. Опубликованы результаты трех крупных рандомизированных исследований III фазы (SPARTAN, PROSPER, ARAMIS), в которых изучали эффективность антиандрогенов второго поколения энзалутамида, апалутамида и даролутамида (в РФ не зарегистрирован). Исследования отличались сходным дизайном. Больных рандомизировали на группы: АДТ + антиандроген второго поколения и АДТ + плацебо.

Данные исследования продемонстрировали статистически достоверное и клинически значимое преимущество в отношении показателей ОВ для комбинации АДТ с антиандрогенами второго поколения. Отмечено снижение риска смерти от 22 до 31%. Кроме того, на фоне комбинированного применения АДТ и антиандрогенов второго поколения зафиксировано выраженное снижение риска развития костных метастазов. Например, в комбинации с энзалутамидом – на 71%, с апалутамидом – на 72%, с даролутамидом – на 59%.

В исследовании PROSPER основной конечной точкой была выживаемость без метастазов, основными вторичными точками – ОВ, время до ПСА-прогрессирования, время до следующей линии противоопухолевой терапии. В ходе исследования отмечено, что у пациентов с неметастатическим КРРПЖ, получавших лечение комбинацией «энзалутамид + АДТ», метастазирование не наступало в 2,5 раза дольше (36,6 против 14,4 месяца) по сравнению с группой АДТ в виде монотерапии. Риск ПСА-прогрессирования снижался при назначении комбинации «энзалутамид + АДТ» в 9,5 раза, а период времени до назначения ХТ был в два раза больше по сравнению с группой АДТ. Кроме того, в группе комбинированной терапии продолжительность жизни увеличилась на 11 месяцев. Таким образом, применение препарата энзалутамид обеспечило значительное улучшение результатов лечения пациентов с неметастатическим КРРПЖ при незначительном увеличении частоты НЯ. Наиболее значимыми из них были артериальная гипертензия (12%), сердечно-сосудистые осложнения (5%), нарушение памяти (5%). Гематологическая токсичность отсутствовала.

Применение энзалутамида при неметастатическом КРРПЖ не исключает возможность последующей противоопухолевой терапии. Поэтому у больных с неметастатическим КРРПЖ и периодом удвоения уровня ПСА более десяти месяцев возможно продолжение АДТ и динамическое наблюдение. В свою очередь больным с периодом удвоения уровня ПСА менее десяти месяцев показано назначение антиандрогенов нового поколения энзалутамида или апалутамида в комбинации с АДТ до прогрессии или развития непереносимой токсичности.

Что касается метастатической стадии КРРПЖ, в первой линии терапии применяют препараты энзалутамид, абиратерон, доцетаксел. По данным многочисленных рандомизированных исследований, использование этих препаратов способствует снижению риска смерти, увеличению ОВ. Так, на фоне терапии препаратом энзалутамид риск смерти снижался на 23%, абиратерона – на 19%, доцетаксела – на 21%. Безусловно, важным критерием выбора терапии является индивидуальный профиль токсичности препаратов. Как известно, ХТ ассоциирована с высокой частотой гематологической токсичности. В исследовании TAX-327 на фоне терапии доцетакселом у 32% пациентов отмечена нейтропения 3–4-й степени, у 3% – фебрильная нейтропения, у 30% – сенсорная нейропатия, у 32% – диарея, у 53% – астения (слабость). Также доцетаксел следует назначать с большой осторожностью больным со снижением фракции выброса левого желудочка из-за опасности развития сердечно-сосудистых осложнений.

Минералокортикоидная токсичность абиратерона тоже хорошо известна. В исследовании COU-AA-302 у пациентов с КРРПЖ, получающих терапию абиратероном, развивались отеки, задержка жидкости, гипертензия, гипокалиемия, печеночная токсичность, диарея, сердечно-сосудистые события, слабость, боли в спине.

Энзалутамид отличает более благоприятный профиль безопасности. По данным исследования PREVAIL, наиболее выраженными НЯ у пациентов были астения (36%), боль в спине (27%), диарея (16%), гипертензия (13%).

В первой линии терапии метастатического КРРПЖ можно назначить абиратерон или энзалутамид (до применения доцетаксела). При этом энзалутамид одинаково эффективен и имеет хорошую переносимость у пациентов в возрасте старше 75 лет, а также у пациентов с висцеральными метастазами и без них. Доцетаксел также является одним из рекомендованных препаратов для первой линии терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективной инициальной АДТ и выраженным болевым синдромом.

Но какой гормональный препарат все-таки выбрать в качестве первой линии терапии у пациентов с метастатическим КРРПЖ – абиратерон или энзалутамид? Недавно опубликован ретроспективный анализ данных 3174 пациентов с метастатическим КРРПЖ, получавших энзалутамид или абиратерон в первой линии терапии метастатического КРРПЖ в рутинной практике. У пациентов, получавших энзалутамид, показатели ОВ были выше по сравнению с пациентами, получавшими абиратерон, – со снижением риска смерти на 16%. Медиана ОВ в группе энзалутамида составила 29,63 месяца, а в группе абиратерона – 25,87 месяца. Кроме того, можно отметить такие практические преимущества применения энзалутамида в реальной клинической практике, как отсутствие необходимости сопутствующего приема преднизолона, специального мониторинга, возможность использования независимо от приема пищи.

Вторая линия терапии метастатического КРРПЖ предусматривает применение препаратов, улучшающих ОВ.

Прежде всего это абиратерон, энзалутамид, кабазитаксел, радий-223, олапариб. Результаты исследований подтверждают, что на фоне терапии этими препаратами у пациентов отмечается снижение риска смерти примерно на 30–37%.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2020 г., абиратерон является одним из препаратов, которые можно назначать во второй линии терапии больным с метастатическим КРРПЖ при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом в подгруппе пациентов без висцеральных метастазов и минимально выраженным болевым синдромом.

Энзалутамид тоже может быть назначен во второй линии больным метастатическим КРРПЖ, прогрессирующим после терапии доцетакселом, в том числе при наличии висцеральных метастазов.

Кабазитаксел может назначаться во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективной терапии доцетакселом и выраженным болевым синдромом. Но, по мнению большинства практикующих врачей, кабазитаксел все-таки постепенно уходит в третью линию терапии.

Радий-223 рекомендован для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ во второй линии у больных с болевым синдромом, костными поражениями и без висцеральных метастазов.

Олапариб применяют во второй линии терапии метастатического КРРПЖ после гормональных препаратов у пациентов с мутациями генов репарации ДНК.

В клинических рекомендациях Минздрава России в отношении третьей линии терапии метастатического КРРПЖ отмечено, что выбор дальнейшего лечения после применения доцетаксела и первой линии терапии (абиратероном или энзалутамидом) остается открытым. Приемлемыми вариантами являются применение радия-223 или второй линии ХТ (кабазитаксел). В целом, как ожидается, последующие курсы лечения у пациентов сплошной выборки будут иметь меньшее преимущество, чем при более раннем применении.

Энзалутамид – единственный препарат, который может быть назначен всем больным КРРПЖ вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов, подвел итог выступлению Б.Я. Алексеев.

Разбор клинических случаев лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

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

Докладчик представил несколько клинических случаев.

Клинический случай 1. Больной А., 65 лет. Болезнь манифестировала подъемом уровня ПСА до 12,8 нг/мл. По данным трансректального ультразвукового исследования: предстательная железа объемом 32 см^3, обеих долях – гипоэхогенные зоны с признаками выхода за капсулу и инвазией семенного пузырька справа. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): клиническая стадия T3b, увеличенные лимфатические узлы не определяются. По результатам биопсии: в девяти из 12 биоптатов в обеих долях верифицирована аденокарцинома – 9 баллов по шкале Глисона. Комплексное обследование (остеосцинтиграфия, КТ) отдаленных метастазов у пациента не выявило. Из сопутствующих патологий у пациента имеется гипертоническая болезнь второй стадии, на стадии компенсации. Пациент постоянно принимает гипотензивные препараты.

В июле 2013 г. больному выполнена радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией. По данным гистологического исследования: pT3bN1M0, подтверждено наличие аденокарциномы (9 баллов по шкале Глисона) в обеих долях, выход за капсулу и инвазия семенных пузырьков, R0, в одном из 33 удаленных лимфатических узлов метастаз аденокарциномы без выхода за пределы капсулы узла.

Наличие метастазов в лимфатических узлах диктует целесообразность дополнительного лекарственного лечения. Кроме того, пациент относится к группе высокого риска прогрессирования заболевания.

По данным исследований, количество метастазов в лимфатических узлах играет критическую роль в оценке показателей ОВ. Так, пациенты с одним или двумя метастазами в лимфатических узлах имеют гораздо лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными, у которых поражено три и более лимфатических узла. Соответственно и подход к этим когортам больных должен существенно различаться.

В данном случае наличие только одного метастаза в лимфатических узлах позволило оставить пациента под динамическим наблюдением без назначения адъювантной

гормональной терапии (ГТ). Безрецидивный период продолжался 12 месяцев.

В июле 2014 г. отмечен биохимический рецидив – уровень ПСА с нулевых значений поднялся до 1,3 нг/мл. По данным комплексного обследования, отдаленных очагов поражения, местного рецидива у пациента не выявлено. В связи с этим пациенту рекомендовано проведение ГТ агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). Через три месяца от момента инициации ГТ отмечен хороший эффект: уровень ПСА опустился до нулевых значений. Через полгода, в январе 2015 г., уровень ПСА на фоне продолжающейся ГТ составил 0,0 нг/мл.

Было принято решение отменить ГТ с учетом минимальных значений ПСА и перейти на интермиттирующее лечение. Безрецидивный период составил девять месяцев. Однако в октябре 2016 г. был зафиксирован биохимический рецидив с подъемом уровня ПСА до 1,9 нг/мл. Пациенту рекомендовано выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ. Обнаружен единичный метастаз в лимфатический узел в области общей подвздошной артерии слева. Других очагов патологии не выявлено.

В ноябре 2016 г. пациенту проведена спасительная лимфаденэктомия. Гистологическое заключение: в двух из 19 лимфатических узлов выявлены метастазы аденокарциномы с патоморфозом 2-й степени, без выхода за капсулу лимфатических узлов. Через месяц после операции уровень ПСА составил 0,1 нг/мл.

Таким образом, получен хороший биохимический ответ на терапию. С учетом данного факта пациент оставлен под динамическим наблюдением без назначения немедленной ГТ. В этот раз безрецидивный период составил десять месяцев. Уровень ПСА через 12 месяцев после операции начал расти – 0,5 нг/мл. По данным ПЭТ/КТ метастатических очагов выявлено не было. Возобновлена терапия агонистами ЛГРГ в постоянном режиме до февраля 2018 г., когда отмечено повышение уровня ПСА до 2,7 нг/мл.

В марте 2018 г. зарегистрирована кастрационно-рефрактерная фаза заболевания (уровень тестостерона – 12 нг/дл, ПСА – 5,7 нг/мл). По данным радиологического исследования, обнаружены множественные метастазы в костях. Пациенту была рекомендована комбинированная ГТ с использованием кастрации и препарата энзалутамид в стандартной дозировке 160 мг/сут ежедневно. В апреле 2018 г. пациент получил первую дозу препарата. Уровень ПСА на тот момент составлял 12,5 нг/мл. Через месяц после начала терапии препаратом энзалутамид уровень ПСА снизился до 0,5 нг/мл. В июле 2018 г. уровень ПСА редуцировался до 0,01 нг/мл.

Несмотря на хорошие результаты лечения, пациенту пришлось прервать терапию в связи с отсутствием препарата в онкологическом диспансере по месту жительства.

В октябре 2018 г., через три месяца после отмены препарата, отмечен быстрый рост уровня ПСА до 4,5 нг/мл. В ноябре 2018 г. уровень ПСА достиг 21,5 нг/мл. Появились боли в костях. Пациенту было настоятельно рекомендовано возобновить терапию препаратом энзалутамид. В декабре 2018 г. больному удалось возобновить лечение энзалутамидом. Через месяц от начала терапии зарегистрирован хороший ответ на лечение: купирован болевой синдром, резко снизился уровень ПСА до 0,4 нг/мл. Через три месяца терапии уровень ПСА достиг нулевых значений.

В настоящее время пациент продолжает лечение энзалутамидом. Достигнуты и сохраняются хорошие показатели уровня ПСА – 0,1 нг/мл.

Клинический случай 2. Больной К., 62 года. В 2011 г. диагностирован РПЖ cT3NxM0, без отдаленных метастазов. Уровень ПСА в сентябре 2011 г. составил 22,1 нг/мл. По данным биопсии: ацинарная аденокарцинома – 8 баллов по шкале Глисона. В октябре 2011 г. пациенту выполнена радикальная простатэктомия с расширенной лимфодиссекцией. Гистологически подтверждено наличие ацинарной аденокарциномы (8 баллов по шкале Глисона) с выходом за капсулу железы и инвазией в семенные пузырьки. В 12 из 34 лимфатических узлах – метастазы опухоли аналогичного строения. Диагноз: pT3bN1M0.

Учитывая большой объем поражения лимфатических узлов, больному рекомендовали немедленную адъювантную ГТ агонистами ЛГРГ на протяжении девяти месяцев после операции. В июле 2012 г., через девять месяцев после операции и ГТ, уровень ПСА составил 0,1 нг/мл. ГТ была отменена. Больному рекомендован контроль уровня ПСА каждые три месяца.

В январе 2013 г., через шесть месяцев после отмены ГТ, отмечен рост уровня ПСА до 1,5 нг/мл. По данным комплексного радиологического обследования, отдаленных очагов у пациента не обнаружено. Пациенту возобновлена терапия агонистами ЛГРГ. Однако в августе 2013 г., через шесть месяцев от момента возобновления ГТ (через два года после радикальной простатэктомии), снова отмечен рост уровня ПСА. Уровень тестостерона – 21 нг/дл, ПСА – 3,9 нг/мл. При дополнительном радиологическом обследовании не выявлено наличие отдаленных метастазов. Скорость роста уровня ПСА быстро увеличивалась. Время удвоения ПСА составило шесть месяцев.

Пациенту было предложено принять участие в международном клиническом исследовании PROSPER по изучению эффективности терапии препаратом энзалутамид у больных неметастатическим КРРПЖ. В ноябре 2013 г. больной получил первую дозу препарата энзалутамид в рамках протокола исследования. Продолжена кастрационная терапия агонистами ЛГРГ. В январе 2014 г., через два месяца от начала терапии, уровень ПСА составил 0,01 нг/мл. В настоящее время (шесть лет от момента начала терапии энзалутамидом) пациент продолжает терапию в рамках протокола исследования. В ноябре 2020 г. уровень ПСА – 0,5 нг/мл. По данным радиологического исследования, которое в рамках протокола проводят каждые три месяца, данных о наличии отдаленных метастазов и прогрессировании заболевания нет. Кроме того, пациент хорошо переносит терапию энзалутамидом, без выраженных явлений токсичности.

Таким образом, данные клинические примеры наглядно демонстрируют, что раннее назначение препарата энзалутамид у пациентов с КРРПЖ позволяет отсрочить прогрессирование заболевания, увеличить время до проведения ХТ и повысить качество жизни больных. НОП [2030]

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 гормоночувствительного 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.* Корректировки дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. *Пациенты с нарушением функции печени.* У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс А, В, С 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 перорального 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 неизменной. 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

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

Двойная иммунотерапия в практике – действуйте смело!

В последние годы интерес медицинского сообщества к иммунотерапии злокачественных новообразований все возрастает, поскольку опция оказалась эффективной при распространенном опухолевом процессе. Рассмотрению практических аспектов применения двойной иммунотерапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в лечении больных меланомой, метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) был посвящен симпозиум компании Bristol-Myers Squibb «Двойная иммунотерапия в практике – действуйте смело!», состоявшийся в рамках проводимого в онлайн-формате XXIV Российского онкологического конгресса.

Практические аспекты применения двойной иммунотерапии в лечении меланомы. Длительное лечение без прогрессирования

Светлана Владимировна АВЕРЬЯНОВА,
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (Саратов)

Меланома считается одним из наиболее агрессивно развивающихся и фатальных онкозаболеваний. Однако внедрение в клиническую практику иммуноонкологических препаратов позволило существенно повысить эффективность лечения и продолжительность жизни пациентов с меланомой. Это было продемонстрировано на клиническом примере по ведению пациентки с меланомой.

Исходные данные пациентки. В 2017 г. выявлена мутация в 15-м экзоне гена *BRAF* типа V 600. Начата терапия вемурафенибом в дозе 960 мг два раза

в сутки. Лечение переносила удовлетворительно. Через два месяца при контрольном обследовании методом позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) патологического накопления радиофармпрепарата, характерного для опухолевого процесса, не выявлено. Пациентка продолжала получать терапию препаратом.

Спустя 12 месяцев от начала приема препарата выявлено прогрессирование заболевания в виде метастазов в легкие, мягкие ткани органов малого таза (очаговое образование в промежности между анусом и влагалищем 1,3 × 2,1 × 1,4). Именно это образование, сопровождающееся болевым синдромом, побудило пациентку обратиться за врачебной консультацией повторно.

С помощью КТ были выявлены признаки узелковых образований правого легкого (в S2 и S8). Узелковые образования в S8, S9 справа, S6 слева – с высокой вероятностью метастатической природы. Было принято решение о назначении пациентке двойной иммунотерапии комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб». Всего было осуществлено четыре введения, после чего пациентку перевели на иммунотерапию ниволумабом в монорежиме. Лечение она переносила удовлетворительно, без серьезных проявлений токсичности.

Подобный терапевтический подход сопровождался выраженным клиническим эффектом. Уже через шесть месяцев от начала лечения при контрольном обследовании ПЭТ-КТ отмечался полный регресс всех образований. Проводимые каждые шесть месяцев контрольные обследования лишь подтверждали факт сохранения ответа на терапию: по данным ПЭТ-КТ отмечалось отсутствие локорегионарного рецидива, отдаленного метастазирования; по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек и магнитно-резонансной томографии малого таза очаговая патология не выявлялась.

На сегодняшний день длительность безрецидивной выживаемости составляет 1,5 года. Пациентка вернулась к трудовой деятельности и продолжает получать монотерапию ниволумабом без побочных эффектов.

Результаты исследований показали, что с помощью ниволумаба в сочетании с ипилимумабом можно продлить жизнь до пяти лет у более трети пациентов с меланомой. «Именно на эти данные мы ориентировались при принятии решения о назначении двойной иммунотерапии нашей пациентке. Надеемся, что нам удастся достигнуть подобной пятилетней выживаемости в условиях клинической практики», – подчеркнула С.В. Аверьянова в заключение.

Иммунотерапия в лечении метастатического почечно-клеточного рака. Случай быстрого ответа

Алексей Сергеевич КАЛПИНСКИЙ,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Почечно-клеточный рак наравне с меланомой традиционно считается моделью для изучения новых подходов иммунотерапии. Докладчик поделился собственным опытом использования комбинации ниволумаба с ипилимумабом у пациентов с мПКР в рутинной практике, представив два клинических примера.

Клинический пример 1. Пациентка, 19 лет, не курящая, обратилась в 2019 г. с жалобами на боли в поясничной области справа и сухой кашель. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) были выявлены опухоль правой почки до 14 см и метастазы в легких, костях, печени.

Оценка прогноза заболевания перед началом лечения позволила определить прогноз как промежуточный по шкале MSKCC: соматический статус по шкале Карновского > 80%, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1,5 раза и более превышает норму, высокая концентрация скорректированного кальция в сыворотке крови (> 10 мг/дл), уровень гемоглобина (Hb) в пределах нормы и отсутствие в анамнезе нефрэктомии.

Лечение началось с хирургического вмешательства. 22 августа 2019 г. пациентке были выполнены нефроадреналэктомия справа с тромбэктомией из нижней полой вены и забрюшинная лимфаденэктомия. Гистологическое исследование определило светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака G4, инфильтрацию паранефральной клетчатки, почечной вены, в одном из 20 удаленных узлов был выявлен метастаз рака почки. Клинический диагноз: рак правой почки IV стадии pT3aN1M1 с метастазами в кости, легкие и печень.

Дальнейшая тактика лечения проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Ас-

социации онкологов России (АОР) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Было принято решение о целесообразности использования двойной иммунотерапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба.

С сентября 2019 г. по октябрь 2019 г. пациентке провели первые три курса иммунотерапии комбинацией «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг». Кроме того, она получила два введения деносумаба 120 мг. В результате был достигнут частичный объективный ответ.

Как известно, иммунотерапия может сопровождаться токсичностью. Развившиеся на фоне лечения побочные эффекты включали кандидоз пищевода и влагалища 2-й степени, боли в суставах 2-й степени, кожную сыпь 2-й степени. В ноябре 2019 г. у пациентки был зарегистрирован иммуноопосредованный гепатит 4-й степени тяжести (аланинаминотрансфераза (АЛТ) максимально – до 1740 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) максимально – до 607 Ед/л).

Пациентке была назначена иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в дозе 1–2 мг/кг (с последующим постепенным снижением после достижения эффекта), гепатопротекторы. Лечение длилось восемь недель, благодаря ему в январе 2020 г. удалось достигнуть нормальных показателей печеночных ферментов (АЛТ – 35 Ед/л, АСТ – 14 Ед/л).

Согласно существующим рекомендациям, в случае развития иммуноопосредованного гепатита 4-й степени пациентам не рекомендуется повторно назначать иммунотерапию. Между тем проведенные три курса терапии комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» показали высокую эффективность в достижении быстрого частичного ответа, регресса опухолевого процесса, способствуя уменьшению метастаза в печени в два раза (с 8,3 до 4,6 см), исчезновению большинства метастазов и уменьшению крупного метастаза в легких в два раза (с 1,9 до 0,8 см), сокращению мягкотканного компонента в кости на 1 см (с 3,7 до 2,7 см). Дальнейший регресс опухолевого процесса отмечался в течение последующих двух месяцев наблюдения, сопровождаясь уменьшением метастаза в печени до 2,7 см, в легких – до 0,5 см. В связи с этим врачебный консилиум вынес решение о продолжении иммунотерапии ниволумабом в монорежиме, поскольку он при хорошей эффективности демонстрирует меньшую токсичность. С февраля 2020 г. по настоящее время пациентка получает иммуноонкологическую терапию ниволумабом в дозе 240 мг один раз в две недели. Проведенная в сентябре 2020 г. КТ показала уменьшение измеряемых очагов на 56,9%. Терапию пациентка переносит удовлетворительно, без серьезных побочных эффектов. Достигнутый в данном клиническом примере терапевтический эффект вполне соответствует результатам исследования CheckMate 214, в которое были включены пациенты, не получавшие ранее терапию по поводу светлоклеточного мПКР. Было показано, что в группе терапии комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» у пациентов с промежуточным/плохим прогнозом частота объективного ответа составила 42%, частота полных ответов – 10%.

В настоящее время пациентка проходит лечение по поводу коронавирусной инфекции. По словам А.С. Калпинского, заболевание протекает достаточно легко. Вполне вероятно, что через две-три недели можно будет продолжить монотерапию ниволумабом.

Клинический пример 2. Пациент, 67 лет, не курящий. Обратился с жалобами на сухой кашель и выраженную слабость. По данным МСКТ была выявлена опухоль левой почки до 11 см с опухолевым тромбом в нижней полой вене, а также множественные метастазы в легких.

Оценка прогноза заболевания по шкале IMDC позволила определить его как неблагоприятный, поскольку имелись как минимум четыре неблагоприятных фактора: низкий уровень Hb (103 г/л), время до начала системной терапии менее года, высокий уровень нейтрофилов ($8{,}6 \times 10^9$/л), высокий уровень тромбоцитов (533×10^9/л).

На основании результатов биопсии новообразования левой почки и гистологического исследования был выявлен светлоклеточный почечно-клеточный рак G2. Клинический диагноз: рак левой почки IV ст. pT3bN0M1 (mts в легких).

Пациенту с таким неблагоприятным прогнозом не показана циторедуктивная нефрэктомия в силу ее низкой эффективности – медиана выживаемости не превышает шести месяцев. Более целесообразным представлялось использовать комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в качестве первой линии терапии.

С августа 2020 г. по настоящее время пациенту проведено четыре курса иммунотерапии комбинацией «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг». Благодаря такому фармакотерапевтическому подходу удалось достигнуть частичного объективного ответа при отсутствии побочных эффектов.

Контрольное обследование показало эффективность лечения, благодаря которому через три месяца терапии удалось уменьшить размер первичной опухоли с 11 до 8 см, сократить количество метастазов в легких и уменьшить размер крупного метастаза в левом легком с 30 до 12 мм, в правом – с 30 до 5 мм.

Таким образом, через три месяца терапии комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» (четыре курса) у пациента был зарегистрирован частичный объективный ответ, измеряемые очаги в итоге уменьшились на 38%. Побочные эффекты отсутствовали. В настоящее время пациент получает монотерапию ниволумабом в дозе 240 мг один раз в две недели.

Практические аспекты применения двойной иммунотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого.

Успешная коррекция иммуноопосредованных нежелательных явлений

Ксения Андреевна САРАНЦЕВА,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Для того чтобы продемонстрировать возможные терапевтические подходы к ведению пациентки с аденокарциномой рака легкого, выступающая представила пример из клинической практики.

Пациентка, 62 года, с диагнозом базалиомы кожи грудной стенки справа, которая самостоятельно регрессировала в 2015 г. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проходила лечение по поводу периферического рака нижней доли правого легкого с метастатическим поражением плевры справа T4NxM1a, IV стадия.

Гистологическое заключение: аденокарцинома, EGFR wt, ALK wt, PD-L1.

Начиная с 2018 г. в рамках клинического исследования пациентка получала лечение комбинированной химио- и иммунотерапией по схеме: пеметрексед 500 мг/м^2 + карбоплатин AUC 5 + ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг (два цикла), затем поддерживающую терапию комбинацией ниволумаба в дозе 360 мг один раз в три недели и ипилимумаба 1 мг/кг один раз в шесть недель. На фоне проводимого лечения была достигнута стабилизация опухолевого процесса (-25%).

Нежелательное явление (НЯ) в виде гипотиреоза 1-й степени, развившееся на фоне терапии в июне 2018 г., было успешно купировано приемом L-тироксина 125 мг. Однако проведенная в декабре 2018 г. КТ выявила прогрессирование заболевания (рост контрольных очагов на 20%). В связи с этим в январе 2019 г. пациентке был проведен первый курс химиотерапии (ХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 + бевацизумаб 15 мг/кг. Лечение вызвало НЯ со стороны кожных покровов в виде появления зуда и кожной сыпи 3-й степени на руках и коже туловища, которые не удавалось купировать приемом антигистаминных препаратов.

Ситуация была расценена как отсроченное иммуноопосредованное НЯ на проведенную комбинированную химио- и иммунотерапию, поэтому пациентке был назначен прием преднизолона 30 мг/сут перорально, позволивший быстро купировать негативную кожную реакцию.

В сентябре 2019 г., когда кожная токсичность полностью регрессировала, был начат курс третьей линии терапии препаратом винорелбин. На следующий день после первого введения препарата у пациентки отмечались тошнота 2-й степени и общая слабость, расцененные как побочное явление винорелбина.

Пациентку оставили под наблюдением. Уже на следующий день у нее был зафиксирован кратковременный эпизод потери сознания, завершившийся однократной рвотой. Артериальное давление после приступа оставалось в пределах нормы – 130/70 мм рт. ст. Однако спустя несколько часов после приступа у больной появились жалобы на ощущение «пустоты» в грудной клетке, тошноту и прогрессивно усиливающуюся общую слабость. Это потребовало проведения диагностического обследования, в первую очередь методом электрокардиографии (ЭКГ), по экстренным показаниям.

ЭКГ показала наличие признаков недостаточности коронарного кровообращения, диагноз «острый инфаркт миокарда» был выставлен под вопросом. Сразу после выполненного исследования при попытке встать с кушетки у пациентки развилось головокружение, отмечался повторный эпизод кратковременной потери сознания, непроизвольное мочеиспускание и гипотония (артериальное давление 80/60 мм рт. ст.).

Пациентка в экстренном порядке была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. При поступлении выявлены выраженные электролитные нарушения (калий – 2,5 ммоль/л, натрий – 126 ммоль/л, хлор – 97 моль/л). В условиях реанимации пациентке была выполнена повторная ЭКГ, диагноз острого инфаркта миокарда не подтвержден. По данным эхокардиографии впервые выявлена аортальная недостаточность 2-й степени, расцененная как функциональная.

В период наблюдения состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастала слабость, усугублялись электролитные нарушения, в основном за счет снижения уровня натрия (до 10 ммоль/л). Обсуждался вопрос о ее переводе на искусственную вентиляцию легких. Ситуация требовала быстрого решения. Профессионализм и большой опыт работы специалистов позволили соотнести проведенную больной иммунотерапию с таким достаточно редким НЯ, как острая надпочечниковая недостаточность, которая может проявляться гипонатриемией.

По рекомендации эндокринолога у пациентки был определен утренний уровень кортизола в крови, который оказался критически низким и составил 42 нмоль/л. Подобный низкий уровень кортизола является показанием для экстренной заместительной гормонотерапии.

Был сформулирован диагноз: вторичная (гипофизарная) хроническая надпочечниковая недостаточность (в исходе иммунотерапии), первичный гипотиреоз. С момента завершения иммунотерапии прошло 2,5 месяца.

В октябре 2019 г. пациентке была назначена терапия Солу-Кортефом в дозе 50 мг внутривенно два раза в сутки. Однако ее состояние по-прежнему оставалось крайне тяжелым, с выраженной отрицательной динамикой. Принято решение об увеличении дозы Солу-Кортефа до 100 мг в/в и возобновлении приема L-тироксина 0,05 мг перорально. Подобная терапевтическая тактика оказалась эффективной, состояние пациентки улучшилось, и она вернулась в свое отделение. Доза Солу-Кортефа была снижена до 30 мг в сутки. Через два дня пациентка была выписана из стационара и переведена под постоянное наблюдение в Эндокринологический научный центр. В дальнейшем гормональная поддержка была отменена.

Как уже отмечалось, при контрольном обследовании была зафиксирована стабилизация опухолевого процесса, что позволило осуществлять динамическое наблюдение за пациенткой. Спустя несколько месяцев по данным ПЭТ-КТ выявлено прогрессирование заболевания. Было принято решение назначить пациентке классическую ХТ. На фоне проведенных трех курсов химиотерапии комбинацией «этопозид + карбоплатин» была достигнута стабилизация опухолевого процесса, но у больной развилась стойкая гематологическая токсичность в виде нейтропении 3–4-й степени, которая крайне плохо поддавалась коррекции. В итоге было принято решение о завершении терапии в связи с непереносимостью.

Уже спустя два месяца после завершения курсов ХТ при контрольном обследовании вновь зафиксировано прогрессирование заболевания в виде роста узлов на плевре справа, появления очагов в левом легком и увеличения лимфоузлов.

По мнению К.А. Саранцевой, было принято единственно верное решение о возвращении в схему лечения больной иммунотерапии. Пациентка с марта 2020 г. по настоящее время получает монотерапию ниволумабом в дозе 240 мг один раз в две недели. Лечение переносит удовлетворительно. Отсутствуют электролитные нарушения. В настоящее время она также получает минимальную гормональную поддержку.

Двойная иммунотерапия в лечении меланомы: пример клинического применения с глубоким ответом после отмены терапии из-за нежелательных явлений

Алексей Викторович НОВИК,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Наталья Владимировна ЖУКОВА,
кандидат медицинских наук, врач-онколог 11-го химиотерапевтического отделения СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Спикеры в совместном выступлении ознакомили участников симпозиума со сложным клиническим случаем лечения больного метастатической меланомой.

Мужчина, 56 лет. В 2007 г. впервые обнаружил патологическое новообразование в левой паховой области, которое его не тревожило и не увеличивалось в размере в течение десяти лет. Однако весной 2017 г. в связи с увеличением размера опухоли он обратился за квалифицированной медицинской помощью.

Летом 2017 г. было проведено иссечение левого узла левой паховой области. На основании гистологического исследования, подтвержденного результатом иммуногистохимического анализа, был верифицирован диагноз: метастаз эпителиоидно-клеточной меланомы без выделенного первичного очага, *BRAF*-отрицательный.

Пациент находился под наблюдением. Зимой 2018 г. при проведении фиброгастродуоденоскопии в желудке были выявлены множественные гиперпластические эпителиальные образования. Согласно гистологическому исследованию, это был метастаз беспигментной меланомы, Ki-67 20%. Дообследование показало наличие метастазов в легких, подкожно-жировой клетчатке, мягких тканях туловища, мягком небе справа, двенадцатиперстной кишке, головном мозге.

Диагноз: метастазы меланомы без выявленных первичных образований (ВПО) в мягкое небо справа, легкие, подкожную клетчатку, мягкие ткани туловища, головной мозг, паховые лимфоузлы слева, желудок, двенадцатиперстную кишку – pTxN1bM1d, IV(1).

Лечение началось с применения метода стереотаксической радиохирургии (SRS). В феврале 2018 г. пациенту было выполнено стереотаксическое облучение метастазов в головном мозге. Следующий этап предусматривал применение системной терапии.

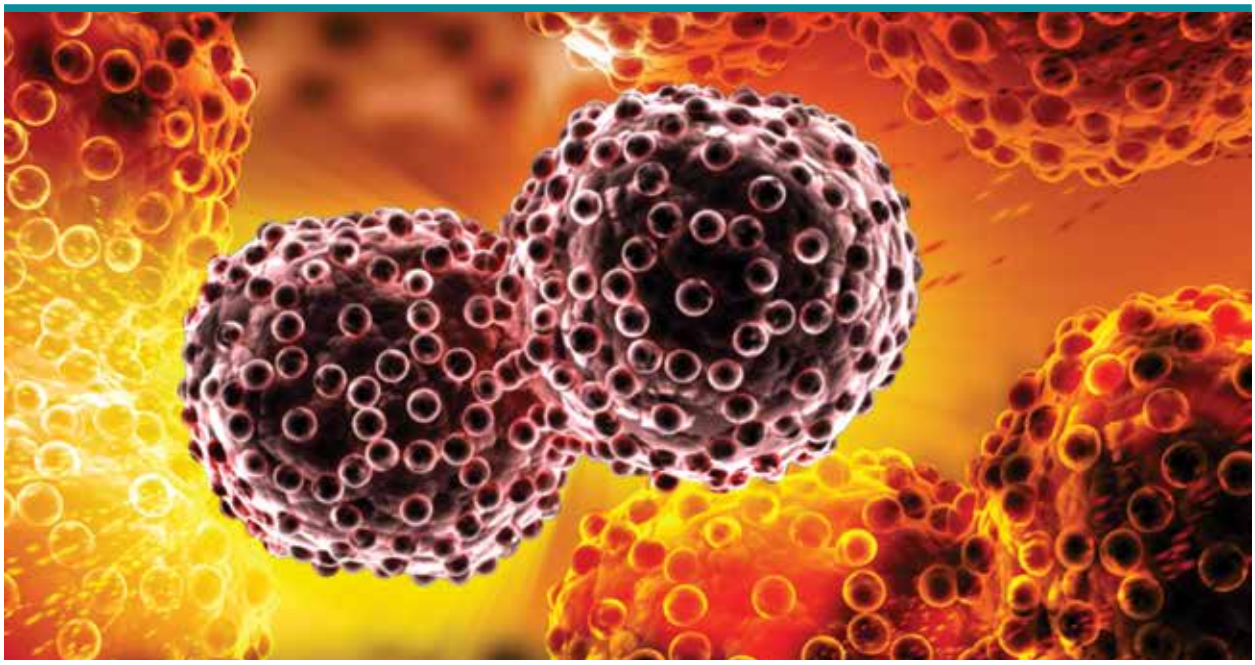
По словам А.В. Новика, варианты лечебной тактики при метастатической меланоме представлены таргетной терапией комбинацией ингибиторов *BRAF* и *MEK* при наличии мутации гена *BRAF* в опухолевых клетках, иммунотерапией моноклональными антителами к PD-1 в монорежиме или в сочетании с моноклональным антителом к рецептору CTLA-4, а также ХТ в качестве второй или третьей линии лечения.

Сетевой метаанализ рандомизированных исследований, результаты которого были озвучены P. Mohr на конгрессе ESMO в 2019 г., показал, что наибольшую

эффективность в увеличении общей выживаемости и времени до прогрессирования у больных меланомой продемонстрировала комбинация ингибитора PD-1 ниволумаба с ингибитором CTLA-4 ипилимумабом по сравнению с другими терапевтическими опциями.
Таким образом, пациенту после проведенного SRS метастазов в головном мозге в феврале 2018 г. была назначена двойная иммунотерапия комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб».
По данным Н.В. Жуковой, уже после первого введения комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» у пациента исчезли жалобы на наличие патологического образования в мягком небе. Следовательно, был получен частичный объективный ответ на двойную иммунотерапию.
Достигнутый эффект сопровождался развитием побочных явлений в виде кожной сыпи 3-й степени, фибрилляции предсердий, лихорадки 2-й степени, пневмонии с аспергиллезом. Для купирования НЯ пациенту была назначена кардиотропная терапия, а также терапия преднизолоном с максимальной дозой до 2 мг/кг, циклофосфамидом, вориконазолом.
Несмотря на то что лечение по причине токсичности было прекращено, достигнутый после однократного введения комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» частичный объективный ответ сохранялся на протяжении десяти месяцев.
Как отметил А.В. Новик, это соотносится с результатами исследования CheckMate 004, в котором было показано, что у пациентов с метастатической меланомой, быстро достигших максимального ответа на фоне последовательного применения ниволумаба и ипилимумаба или досрочно прекративших лечение из-за токсичности, достигнутый эффект в виде выживаемости без прогрессирования был длительным.
Итак, пациенту с диагнозом «метастазы меланомы без ВПО в мягкое небо справа, легкие, подкожную клетчатку, мягкие ткани туловища, головной мозг, паховые лимфоузлы слева, желудок, двенадцатиперстную кишку – pTxN1bM1d, IV(1)» после проведенного SRS метастазов в головном мозге в феврале 2018 г. было осуществлено одно введение комбинации «ниволумаб + ипилимумаб».
У пациента был получен длительный частичный объективный ответ, который, по словам Н.В. Жуковой, сохранялся до января 2019 г.
В январе 2019 г. при очередном обследовании у пациента были обнаружены новые метастазы в головном мозге, что вновь стало основанием для проведения стереотаксического облучения метастазов.
В апреле 2019 г. у него появились патологические очаги в мягких тканях (цитологическое исследование: клетки меланомы). Во время обследования в мягких тканях уже были выявлены множественные метастазы – до 50 новообразований.
Именно в это время пациент поступил на лечение в городской онкологический диспансер. Объективно: BRAFwt, ЛДГ – 2,5 ВГН, EGOC 1–2, безрецидивная выживаемость после одного введения комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в качестве первой линии терапии – 14 месяцев, НЯ после введения – 3–4-й степени.
Какая терапия будет наиболее оптимальной в качестве второй линии у больного меланомой? По мнению А.В. Новика, выраженный клинический эффект иммунотерапии делает ее очень привлекательной для использования во второй линии лечения. Исследование E. Gobbini и соавт. (2020) показало, что реиндукция иммунотерапии при меланоме позволяет достигнуть достаточно хорошего контроля над заболеванием. Наиболее выраженный эффект отмечался при медиане времени до прогрессирования более 12 месяцев, если прогрессирование заболевания не было причиной досрочного прекращения лечения, при отсутствии промежуточного лечения между первой и второй линиями иммунотерапии.
Определенную тревогу вызывало возможное развитие НЯ у пациента после повторного назначения двойной иммунотерапии. Будет ли возврат токсичности? Согласно результатам исследования J. Haanen и соавт. (2020), у пациентов с НЯ 3–5-й степени после двойной иммунотерапии повторное назначение иммунотерапии ингибиторами PD-1 значительно реже сопровождалось НЯ 3–5-й степени и повторными побочными эффектами. Отмена терапии по причине токсичности потребовалась только в 30% случаев.
В итоге на консилиуме врачей было принято решение о назначении пациенту иммунотерапии ниволумабом в монорежиме. По данным Н.В. Жуковой, на фоне повторной иммунотерапии препаратом был получен практически полный объективный ответ (PR – 95%). При этом у пациента отсутствуют серьезные НЯ, сохраняется лишь незначительная симптоматика.
Резюмируя вышесказанное, докладчики констатировали, что двойная иммунотерапия комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» при метастатической меланоме демонстрирует быстрый и длительный эффект, хотя и сопровождается выраженными иммуноопосредованными НЯ. Повторное назначение иммунотерапии препаратом Опдиво безопасно и эффективно.

Подводя итоги симпозиума, его модератор Светлана Анатольевна Проценко, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, отметила, что выраженный клинический эффект, который показывает комбинация ниволумаба и ипилимумаба, позволяет рассматривать ее в качестве одного из ведущих иммуноонкологических методов лечения целого ряда злокачественных опухолей. Результаты клинических исследований и представленные экспертами примеры применения комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в условиях реальной клинической практики продемонстрировали ее преимущество в увеличении безрецидивной выживаемости у больных метастатической меланомой, мПКР и НМЛР по сравнению с другими терапевтическими опциями.
Иммуноопосредованные НЯ, возникающие на фоне двойной иммунотерапии, купируются разработанными способами их выявления и устранения. Они предусматривают отмену ипилимумаба или ниволумаба, назначение глюкокортикостероидов, симптоматической терапии на фоне динамического наблюдения и адекватного мониторинга состояния пациентов. НОП [2030]

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ



Современная парадигма лечения химиорефрактерного метастатического колоректального рака: как добиться баланса эффективности и хорошей переносимости терапии?

В рамках XXIV Российского онкологического конгресса состоялся сателлитный симпозиум компании «Байер», посвященный актуальным вопросам лечения химиорефрактерного метастатического колоректального рака (мКРР). На симпозиуме прозвучали выступления ведущих отечественных специалистов, освещающие основные достижения в области эффективной терапии мКРР, в том числе применение современного таргетного препарата регорафениба. Были продемонстрированы доказательства эффективности и контролируемого профиля безопасности регорафениба в лечении пациентов с мКРР. По данным исследований, регорафениб позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, продлить время до прогрессирования заболевания, но и сохранить качество жизни пациентов.

Доказательная база для планирования третьей линии системной терапии метастатического колоректального рака

Дина Дамировна САКАЕВА,
доктор медицинских наук, заместитель главного врача по химиотерапии ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Выступающая представила слушателям доказательную базу планирования третьей линии терапии мКРР с включением ингибитора протеинкиназ. Регорафениб – мультикиназный ингибитор с уникальным механизмом действия, воздействующий на процессы онкогенеза, ангиогенеза и пути передачи сигналов в опухолевой ткани. Эффективность регорафениба в качестве третьей линии терапии при мКРР подтверждена в трех международных рандомизированных клиниче-

ских исследованиях, а также в условиях реальной клинической практики. Во всем мире уже более 8000 пациентов получали регорафениб в различных исследованиях.

Результаты клинических исследований III фазы CORRECT и CONCUR продемонстрировали значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) у предлеченных сохранных пациентов с мКРР в группе регорафениба по сравнению с плацебо. Медиана ОВ составила 6,4 и 8,8 месяца соответственно. По результатам окончательного анализа, регорафениб снижал риск смерти по сравнению с плацебо в исследовании CORRECT на 23%, в исследовании CONCUR – на 45%.

Данные исследования III фазы IMBlaze370 подтверждают результаты регистрационных исследований регорафениба. В исследовании оценивали эффективность атезолизумаба и кобиметиниба в лечении метастатического рака толстой кишки по сравнению с регорафенибом. Медиана ОВ составила 8,9 месяца на комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб», 7,1 месяца – на атезолизумабе в монотерапии и 8,5 месяца – в группе регорафениба.

В рамках трех международных рандомизированных исследований (CORRECT, CONCUR и IMBlaze370) регорафениб показал более высокую эффективность у менее предлеченных пациентов.

Проведено масштабное проспективное международное исследование IIIb фазы CONSIGN, в котором участвовали 186 центров в 25 странах. В исследование включили 2872 пациента с мКРР – прогрессия в течение трех месяцев после получения стандартной терапии и функциональный статус по шкале ECOG 0–1. Регорафениб назначали перорально в дозе 160 мг один раз в сутки в течение первых трех недель каждого четырехнедельного терапевтического цикла. Лечение проводили до прогрессии заболевания. Дизайн исследования включал тщательный мониторинг нежелательных явлений (НЯ) в течение 30 дней после получения последней дозы препарата. Первичной конечной точкой была безопасность терапии. Конечная точка по эффективности – выживаемость без прогрессирования (ВБП). По данным исследования, медиана ВБП при назначении регорафениба составила 2,7 месяца.

Результаты по ОВ при назначении регорафениба, полученные в исследованиях реальной клинической практики, подтверждают данные рандомизированных клинических исследований: медиана ОВ на фоне терапии регорафенибом составила 5,8–9,2 месяца.

Как известно, длительная химиотерапия (ХТ) может повреждать иммунную систему пациента. К моменту начала третьей линии терапии у пациентов может наблюдаться истощение костного мозга, что проявляется признаками нейтропении и тромбоцитопении. Поэтому немиелотоксический вариант лечения регорафенибом в третьей линии терапии может дать время для восстановления костного мозга. Регорафениб является клинически значимой терапевтической опцией для предлеченных пациентов с мКРР, резистентных к другим видам противоопухолевых препаратов на предыдущих линиях терапии. В условиях реальной клинической практики препарат способствует увеличению ОВ, характеризуется умеренными проявлениями токсичности у пациентов с мКРР. Таким образом, после назначения регорафениба в дальнейшем можно вернуться к четвертой и последующим линиям терапии и вновь использовать цитостатики в лечении.

В рамках трех международных рандомизированных исследований (CORRECT, CONCUR и IMBlaze370) регорафениб показал более высокую эффективность у менее предлеченных пациентов

В настоящий момент выделяют четыре типа подходов к режиму терапии пациентов с мКРР:

- *re-introduction*: повторное применение уже применявшихся в предыдущих линиях схем терапии, которую пациент прекратил принимать из-за явлений непереносимости (например, химиотерапевтические каникулы), но не по причине прогрессии заболевания;
- *re-challenge*: повторное использование уже применявшейся в предыдущих линиях схемы терапии, на которую пациент вначале отвечал, а затем была зафиксирована прогрессия заболевания;
- *re-treatment*: использование схемы терапии в рамках уже применявшегося класса препаратов, на которых была зафиксирована прогрессия заболевания. Например, использование антиангиогенных препаратов после прогрессирования на бевацизумабе, панитумумаба после цетуксимаба или смена режима ХТ;
- *first exposure*: первое назначение не применявшейся в предыдущих линиях схемы терапии.

В настоящее время регорафениб входит в актуальные клинические рекомендации Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), а также в рекомендации Европейского общества онкологов (ESMO) и Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в качестве опции для третьей/четвертой линий терапии мКРР.

Препарат вошел в клинические руководства Ассоциации онкологов России в качестве опции терапии предлеченных пациентов с мКРР. Подводя итог, профессор Д.Д. Сакаева подчеркнула, что регорафениб рекомендован наиболее авторитетными международными и отечественными рекомендациями в качестве третьей и четвертой линий терапии мКРР, независимо от статуса мутации и локализации опухоли.

Оптимальная лечебная последовательность терапии при метастатическом колоректальном раке

Марина Игоревна СЕКАЧЕВА,
доктор медицинских наук, профессор, директор Института персонализированной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

По словам выступающей, значительная доля пациентов с мКРР может и должна получать терапию третьей линии. Анализ базы данных пациентов с мКРР продемонстрировал, что около 30% пациентов получают третью линию терапии. При этом особенно важное значение имеет адекватный алгоритм лечения пациента с мКРР, предполагающий правильную последовательность схем терапии.

По-прежнему основу лечения метастатической фазы КРР составляют цитотоксические препараты (оксалиплатин и иринотекан). Для лечения в последующих линиях терапии применяют различные вариации таргетных препаратов, среди которых регорафениб занимает особое место и входит во все рекомендации NCCN. Принимая решение о последующих линиях терапии, необходимо учитывать многие факторы, в частности молекулярно-генетические особенности КРР. Внедрение в практическую онкологию молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с КРР, методов секвенирования позволяет персонализировать подходы к терапии.

Среди редких молекулярных подтипов КРР сегодня можно отметить опухоли с HER2-амплификацией, которые встречаются у 5% пациентов с диким типом *KRAS*. Проведены исследования, которые изучали анти-HER2-терапию при КРР. Показано, что даже на поздних линиях терапии был достигнут объективный ответ в 10–35% случаев, ВБП составляла 5–6 месяцев, а ОВ – 10–12 месяцев.

Кроме того, в клиническую практику скоро войдут препараты, направленные на лечение опухолей с мутацией гена *NTRK* (ларотректиниб, энтректиниб). Эта молекулярная особенность опухоли встречается при КРР довольно редко, но ответ на эти препараты составляет 75–79%.

Хорошо известно, что наличие мутации в гене *BRAF* говорит о неблагоприятном прогнозе для пациента. У пациентов с КРР мутация выявляется в 6–9% случаев. В ходе исследований отмечено, что на фоне применения комбинаций препаратов, направленных на данную мутацию (энкорафениб + биниметиниб + цетуксимаб), частота объективного ответа (ЧОО) составляет 21%.

На основании полученных в ходе клинических исследований научных данных эксперты NCCN включили в свои рекомендации перечень препаратов для использования при наличии определенных генетических изменений.

М.И. Секачева отметила, что добавление любого таргетного препарата увеличивает медиану ОВ с мКРР. Доказано, что каждый новый препарат прибавляет от двух до четырех месяцев к медиане ОВ. На фоне приема регорафениба в качестве третьей линии терапии также отмечено улучшение медианы ОВ.

Если говорить об оптимальной последовательности препаратов, следует помнить, что назначать препараты необходимо в соответствии с линейкой, предусмотренной клиническими рекомендациями. По данным исследований, исходы терапии регорафенибом в зависимости от количества линий предшествующей терапии показали лучшую выживаемость при более раннем применении. Так, при назначении регорафениба после второй линии терапии ОВ была максимальной.

Важная задача при лечении злокачественных новообразований – выявление группы пациентов, длительно отвечающих на терапию. Исследователи провели ретроспективный подгрупповой анализ пациентов, получавших регорафениб в рандомизированных клинических исследованиях III фазы CORRECT и CONSIGN, у которых ВБП составила более четырех месяцев. Обобщенные данные анализа продемонстрировали, что в группе «длительных ответчиков» на терапию:

- более высокая доля пациентов со статусом ECOG 0;
- более высокая доля пациентов без метастазов в печень;
- более длительное время с момента постановки диагноза метастатического заболевания до начала терапии.

Кроме того, средняя суточная доза регорафениба была ниже в подгруппе с более длительной ВБП, что отражает высокую частоту снижения дозы. В группе с ВБП более четырех месяцев было больше пациентов, получавших среднюю дозу менее 160 мг. В то же время в этой группе было меньше пациентов, прекращавших лечение из-за связанных с лечением НЯ, по сравнению с пациентами с ВБП менее четырех месяцев.

М.И. Секачева представила клинический случай мКРР, характеризующийся длительным ответом на терапию. Пациентка, 74 года. Диагноз «рак ободочной кишки» поставлен в 2015 г.: T3N0M1 (сигмовидный отдел). Обнаружена мутация в гене *KRAS*, дикий тип *BRAF*. В момент постановки диагноза выявлено метастатическое поражение печени и селезенки. При проведении компьютерной томографии выявлены множественные билобарные метастазы в печени. После консилиума было запланировано двухэтапное хирургическое вме-

шательство. Принято решение начать лечение FOLFOX-6 и бевацизумабом. В качестве первого этапа хирургического лечения проведена чрескожная химиоэмболизация правой воротной вены.

На фоне лечения FOLFOX-6 и бевацизумабом был получен хороший объективный ответ, метастазы значительно уменьшились в размерах, в некоторых случаях уменьшение достигло 50%. Несмотря на эффективную эмболизацию, было принято решение не проводить второй этап хирургического лечения из-за низкого остаточного объема левой доли, множественных билобарных поражений печени, возраста и избыточной массы тела пациентки. Было решено продолжить терапию FOLFOX-6 и бевацизумабом.

Прогрессирование на данной схеме ХТ было зафиксировано в июле 2018 г. Далее пациентка получила 12 курсов схемы «FOLFIRI + бевацизумаб» до декабря 2018 г. В январе 2019 г. отмечена прогрессия метастатического процесса, и пациентка с марта 2019 г. по январь 2020 г. в рамках третьей линии терапии получала регорафениб. Суммарное время получения препарата регорафениб составляло 11 месяцев. В первый месяц приема препарата на фоне лечения отмечено развитие артериальной гипертензии 2-й степени. Побочный эффект без снижения дозы регорафениба был купирован дополнительным назначением гипотензивной терапии. Также был отмечен ладонно-подошвенный синдром, который потребовал снижения дозы препарата на первом цикле, но с последующим повышением до стандартной дозировки 160 мг в сутки. На седьмом месяце приема регорафениба была также отмечена утомляемость 2–3-й степени, в связи с чем дозу регорафениба снизили до 120 мг в сутки.

Спустя 11 месяцев терапии регорафенибом отмечено прогрессирование заболевания. Была предпринята попытка использовать схему *re-challenge* в режиме «FOLFOX + бевацизумаб», на котором произошла быстрая клиническая и радиологическая прогрессия в течение двух месяцев. В июне 2020 г. пациентка умерла.

Таким образом, суммарная продолжительность лекарственной терапии у пациентки с метастатическим поражением печени при КРР составила 57 месяцев.

Безусловно, каждый клинический случай индивидуален. Тем не менее результаты исследования REBECCA свидетельствуют, что терапия после регорафениба может привести к существенному увеличению общей выживаемости.

Подводя итог, профессор отметила, что выбор пациента – один из ключевых факторов успеха лечения регорафенибом. Как правило, терапия регорафенибом показана пациентам, сохранным по общему статусу, с достаточно мягким течением заболевания, долго и интенсивно пролеченным. Регорафениб назначают пациентам с любым генетическим профилем для КРР, желательно без массивного поражения печени, обширной диссеминации процесса.

Следует учитывать, что на фоне терапии регорафенибом не отмечается уменьшения очагов по данным КТ, но возможна стабилизация процесса. Практически все побочные эффекты от применения препарата выявляются в первый месяц лечения. Своевременная диагностика побочных эффектов позволяет их купировать с сохранением дозы регорафениба.

Подходы к профилактике и коррекции нежелательных явлений на препарате регорафениб

Алексей Александрович ТРЯКИН,
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Как отметил А.А. Трякин, в клинической практике нет эффективных препаратов, полностью лишенных побочных эффектов, и регорафениб не является исключением. Наиболее частыми побочными эффектами регорафениба, типичными для мультикиназных ингибиторов, являются ладонно-подошвенный синдром, астения и диарея. Анализ безопасности терапии, проведенный в рамках исследования CORRECT, показал, что связанные с препаратом регорафениб нежелательные реакции, потребовавшие прекращения лечения, были зарегистрированы у 8,2% пациентов по сравнению с 1,2% пациентов, получавших плацебо. Однако в большинстве случаев НЯ имели 1-ю или 2-ю степень тяжести и отмечались в первый месяц лечения.

При этом на фоне терапии регорафенибом частота и выраженность НЯ любой степени тяжести снижаются с течением времени. Ладонно-подошвенная реакция у пациентов, получающих регорафениб, отличается от тех синдромов, которые развиваются при терапии препаратами других классов, в частности капецитабином. Так, при лечении регорафенибом ладонно-подошвенный синдром, как правило, развивается в течение первых двух-трех недель терапии, тогда как на фоне приема капецитабина нежелательные эффекты нарастают медленно, но от месяца к месяцу. Таким образом, в процессе лечения регорафенибом токсичность не накапливается и не возрастает.

На сегодняшний день разработаны практические рекомендации по профилактике и лечению ладонно-подошвенного синдрома. Рекомендовано до начала химиотерапии принять меры профилактики:

- удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом);
- за 3–5 дней до начала противоопухолевой терапии начать профилактическую медикаментозную терапию;
- носить хлопчатобумажное белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключающую чрезмерное сжатие стопы;
- ограничить или по возможности исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки;
- по возможности ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (клавиатура компьютера, клавишные инструменты, оборудование и пр.).

В качестве профилактической медикаментозной терапии ладонно-подошвенного синдрома до и во время приема препарата регорафениб применяют увлажняющие кремы как минимум два раза в день. Можно использовать 5%-ный и 9%-ный пантенол, антиоксидантную гель-пленку, кератолитические кремы с 10–15%-ной мочевиной или салициловый крем.

Эти же методы используют в лечении ладонно-подошвенной кожной реакции 1-й степени. При этом редукции дозы регорафениба не требуется. При 2-й степени токсичности нужна не только редукция дозы противоопухолевого препарата, но и назначение топических глюкокортикостероидов (ГКС): при поражениях в начальной стадии – гидрокортизон, при более выраженных – клобетазона бутират, флуметазона пивалат.

При 3-й степени ладонно-подошвенного синдрома необходимо сделать перерыв в лечении регорафенибом и назначить пациенту комбинированную терапию: ГКС + антибактериальные/антимикотические препараты и местные анестетики. На этом этапе пациенту рекомендуется консультация дерматолога.

Опубликованы интересные данные о том, что у пациентов с ладонно-подошвенным синдромом была отмечена более высокая эффективность терапии регорафенибом по сравнению с пациентами без него.

Не подлежит сомнению значимость коммуникации с пациентом и активного мониторинга НЯ в течение первых двух циклов терапии регорафенибом. Эксперты рекомендуют оценивать состояние пациента в течение первой недели лечения и затем как минимум каждые две недели первых двух месяцев терапии, чтобы контролировать НЯ для своевременной редукции дозы или для перерыва в терапии. Желательно проводить каждые две недели первые два месяца терапии регорафенибом мониторинг уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина. При выраженной токсичности регорафениб отменяют: уровни АЛТ/АСТ более 20 верхних границ нормы или при сочетании более трех верхних границ нормы АЛТ/АСТ и повышения билирубина больше чем в два раза.

В исследованиях последних лет рассмотрены возможности профилактики осложнений на фоне терапии регорафенибом. Японские ученые провели ретроспективный анализ больных (ECOG 0–1), которые принимали регорафениб в полной дозе (160 мг/сут). Часть пациентов дополнительно получали 2 мг дексаметазона в день. Показано, что у пациентов, получающих дексаметазон, отмечалось значимое уменьшение проявлений астении, ладонно-подошвенного синдрома, выраженности анорексии.

Кроме того, для уменьшения проявлений астении на фоне терапии можно назначать пациентам регорафениб на ночь. Достижение максимальной пиковой концентрации препарата в крови будет происходить в ночное время, и симптомы астении будут легче переноситься в период ночного сна, чем в дневное время.

Накопленные данные рандомизированных исследований показывают, что применение регорафениба улучшает качество жизни пациентов при опухолях разных локализаций, несмотря на существующие побочные эффекты. В целом регорафениб характеризуется предсказуемым профилем безопасности.

В ряде исследований изучали эффективность коррекции доз препарата регорафениб в ходе терапии. В рандомизированном клиническом исследовании ReDOS пациенты одной группы получали терапию регорафенибом в дозе 160 мг в сутки сразу в течение трех недель, а во второй группе лечение начинали с редуцированной дозы, проводя еженедельную ее эскалацию при хорошей переносимости – 80, 120, 160 мг в сутки. Оказалось, что исходная редукция дозы регорафениба не приводит к ухудшению отдаленных результатов терапии. Кроме того, начало терапии в редуцированной дозе приводило к лучшей переносимости и повысило длительность терапии. Отметим, что медиана ОВ была достоверно выше в группе возрастающей дозы препарата регорафениб (9,0 против 5,9 месяца соответственно).

Отечественные авторы также представили данные метаанализа рандомизированных исследований влияния стартовой дозы регорафениба на ОВ пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Результаты его позволили сделать вывод, что снижение стартовой дозы регорафениба на первом курсе терапии не ухудшает показатели ОВ и может быть рекомендовано к применению в рутинной клинической практике.

По данным докладчика, другой возможной терапевтической опцией может быть режим «2 + 1» (две недели терапии и одна неделя перерыва). Проведено исследование с участием 23 пациентов в возрасте старше 75 лет с прогрессированием на фоне терапии оксалиплатином и иринотеканом. Данный подход оказался достаточно эффективным во всех группах пациентов, независимо от стартовой дозы регорафениба. Эффективность терапии составила 51%. Редукция дозы потребовалась всего лишь у пяти больных, а отмена терапии – у двух пациентов. Показано, что терапевтический режим «2 + 1» при лечении регорафенибом даже в группе больных в возрасте старше 75 лет позволяет снизить риск развития побочных эффектов.

В заключение А.А. Трякин подчеркнул необходимость эскалации дозы регорафениба на первом курсе лечения. Алгоритм ведения пациента предусматривает тщательный мониторинг нежелательных явлений на первых двух курсах терапии и гибкую редукцию дозы при возникновении нежелательных явлений. НОП [2030]

Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru

Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания https://umedp.ru/online-events/

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе

МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

https://vk.com/vk.medforum
https://www.facebook.com/medforum.agency
https://www.instagram.com/umedp_/
https://www.youtube.com/umedpportal

Реклама

ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

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

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

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

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

Стиварга®
(регорафениб) таблетки

PP-STI-RU-0036-1

реклама