НАЦИОНАЛЬНАЯ онкологическая программа {2030}

NOP2030.RU

с. 6
Сергей Морозов:
«Единый радиологический информационный сервис позволяет не пропустить рак молочной железы на ранней стадии»

№3
2021

информационно-аналитический журнал

14 Поиск пациентов с наследственным раком толстой кишки

18 Реализация репродуктивной функции у онкологических больных

22 Милосердие и долг: (мед)братья и сестры

www.nop2030.ru

СПБ ГБУЗ “ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР”

ВОПЛОЩАЯ ИННОВАЦИИ В ЖИЗНЬ

ХИМИОТЕРАПИЯ
ИММУНОТЕРАПИЯ
ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ТРИ КИТА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: ПРИНЦИПЫ И ЛЕЧЕНИЕ

посвященная последним мировым тенденциям
в лечении онкологических заболеваний

30 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2021 ГОДА

ФОРМАТ ПРОВЕДЕНИЯ: ОНЛАЙН И ОФЛАЙН
САЙТ ТРАНСЛЯЦИИ: **WWW.GKOD.ONLINE**

Место проведения:
Санкт-Петербург, пл. Александра Невского, д. 2, гостиница «Москва»

реклама

НОП 2030
(Национальная онкологическая программа 2030)
Выпуск № 3 (10), 2021

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 А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, Д. ВОЛОШИНА

Тираж 4500 экз.
Выходит 4 раза в год
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-74186 от 2.11.2018

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

СОДЕРЖАНИЕ

События, цифры, факты

VII Петербургский онкологический форум «Белые ночи»: к трансляции подключились более 11 тысяч врачей и пациентов 2

НМИЦ радиологии заключил соглашение о взаимном сотрудничестве с Онкологической клиникой и Школой онкологии Пекинского университета 3

UNIM и Физтех будут проводить совместные исследования и разработку новых технологий 3

Российские ученые начали клинические исследования по радикальной профилактике рака молочной железы 4

Центр амбулаторной онкопомощи МЕДСИ – в Щелково 5

Во Владивостоке состоялся Третий Байкальский межрегиональный онкологический форум 13

Скрининг

Сергей Морозов: «Единый радиологический информационный сервис позволяет не пропустить рак молочной железы на ранней стадии» 6

Профилактика

ДНК-диагностика наследственного рака толстой кишки: особенности и возможности 14

Качество жизни

Реализация репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия 18

Фотовыставка

(Мед)братья и сестры 22

Синтез науки и практики

Влияние нутритивной недостаточности на клинические исходы у онкологических больных. Новые рекомендации ESMO по кахексии 30

Иммунотерапия меланомы – как достичь наилучших результатов 38

Инновации в онкологии

Новые возможности лечения пациентов с неметастатическим кастрационнорезистентным раком предстательной железы. Результаты исследования III фазы ARAMIS 48

Расширяя возможности для лечения пациентов с BRAF+ метастатической меланомой: комбинация таргетной и иммунной терапии в реальной клинической практике 56

Система распространения журнала «Национальная онкологическая программа 2030»

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

СОБЫТИЯ, ЦИФРЫ, ФАКТЫ

VII Петербургский онкологический форум «Белые ночи»: к трансляции подключились более 11 тысяч врачей и пациентов

С 21 по 27 июня под эгидой Минздрава России в онлайн-формате прошел VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021». На онкофоруме было представлено 608 докладов. Их смотрели зрители из 237 городов и 15 стран. Зафиксировано почти 9000 подключений к трансляции научного контента, более 2500 подключений к пациентской сессии «Что нужно знать онкопациенту?» в социальных сетях.

Одна из главных задач, которая стоит перед отечественными специалистами, – повышение доступности специализированной онкологической медицинской помощи, улучшение ее качества, несмотря на пандемию.

Именно поэтому на VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» особое внимание было уделено сессиям по организации здравоохранения – внедрению новых Порядков оказания специализированной онкологической медицинской помощи взрослому и детскому населению, работе по клиническим рекомендациям, которых в настоящее время сформировано более восьмидесяти. На сессиях форума подробно обсуждались возможности телемедицинских технологий, позволяющие врачам из регионов получать консультативную поддержку специалистов национальных медицинских исследовательских центров при постановке диагноза и выработке тактики лечения.

На форуме были представлены новые отечественные прикладные исследования в области иммунотерапии злокачественных новообразований, освещены перспективные направления иммуноонкологии. Состоялась презентация новой методики по безоперационному лечению рака молочной железы, которую разработали и успешно применяют в рамках клинического исследования специалисты НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Большой интерес у специалистов вызвали телемосты «Живая хирургия» – прямые трансляции из операционных Санкт-Петербурга, Москвы, Краснодара.

Отдельная сессия была посвящена работе среднего медицинского персонала, организации работы медицинских сестер, расширению их полномочий при работе с онкологическими пациентами.

Внимание специалистов было также приковано к выступлению иностранных экспертов, в том числе к сессиям European School of Oncology, а также Korea Health Industry Development Institute и Korea International Medical Association.

Впервые на форуме прошла школа «Трудности общения врача и пациента», где речь шла не только о том, как правильно выстроить диалог врача, пациента, среднего медицинского персонала, но и об эмоциональном выгорании медиков и путях его преодоления.

Значительно расширена пациентская сессия «Что нужно знать онкопациенту?». В этом году активное участие в ней приняли и представители общественных организаций из разных регионов России, которые рассказали о своих пациент-ориентированных проектах. Запись сессии для пациентов доступна в социальной сети ВКонтакте и на видеохостинге YouTube.

Организатор события – Ассоциация онкологов Северо-Запада и его научный партнер ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России благодарят всех участников VII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2021» и приглашают их к участию в форуме в 2022 г. НОП [2030]

НМИЦ радиологии заключил соглашение о взаимном сотрудничестве с Онкологической клиникой и Школой онкологии Пекинского университета

Пандемия не стала преградой для международного сотрудничества между ведущими онкологическими центрами России и КНР. Переговоры о подписании соглашения велись уже давно, и наконец состоялось дистанционное подписание этого важного для обеих стран документа.

Стороны в лице генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России А.Д. Каприна и президента Онкологической клиники и Школы онкологии Пекинского университета Цзяфу Цзи подписали документ в своих странах и произвели обмен оригинальными копиями.

Содержание формата сотрудничества обозначено очень широко. Согласно условиям соглашения, стороны будут участвовать в научно-исследовательских проектах, представляющих совместный интерес и направленных на совершенствование и развитие новых форм, методов и технологий оказания медицинской помощи в области онкологии, радиологии, радиотерапии и урологии, включая телемедицину, высокотехнологичную медицинскую помощь и реабилитацию. Кроме этого, документом предусмотрено сотрудничество в области повышения квалификации медицинских работников. Прежде всего речь идет об участии в образовательных циклах, семинарах, мастер-классах, конференциях, симпозиумах и др. Одним из важнейших пунктов является обмен опытом в организации канцер- и радиационного регистров.

По словам генерального директора НМИЦ радиологии А.Д. Каприна, это важное событие для всей российской онкологической службы: «Несмотря на ограничения, нами проделана серьезная и большая

работа, и впереди много планов и направлений для сотрудничества. Уже в самое ближайшее время мы планируем организовать телеконференцсвязь с подключением регионов России для наших китайских коллег, чтобы они воочию увидели в том числе и нашу рутинную работу, и наши масштабы». НОП [2030]

UNIM и Физтех будут проводить совместные исследования и разработку новых технологий

Московский физико-технологический институт (МФТИ) и российская компания UNIM, резидент Сколково, заключили соглашение о сотрудничестве. Результатом совместной работы станет создание прорывных проектов на основе нейросетей, позволяющих быстро и точно диагностировать онкозаболевания.

Компания UNIM разработала уникальное программное обеспечение для патоморфологических лабораторий Digital Pathology. Онлайн-система включает элементы искусственного интеллекта (ИИ) и позволяет врачам удаленно диагностировать онкологические заболевания. Эта система уже более трех лет используется лабораторией UNIM и рядом региональных и федеральных центров в РФ, а также в странах СНГ и на Ближнем Востоке.

С 2016 по 2020 г. на Россию пришлось около 4,8 тыс. научных публикаций в области технологий ИИ. В сравнении с 2011–2015 гг. этот показатель вырос в 2,6 раза, а в мире – в 1,3 раза. МФТИ находится на 2-м месте по количеству исследований в сфере ИИ среди московских вузов. Качественное обучение ИТ-специалистов не является полноценным без отработки навыков на практических задачах. Компания UNIM за время своей работы в качестве цифровой лаборатории накопила большое количество данных и изображений клеточных структур различных онкологических патологий и собрала команду из более 50 врачей-диагностов из 6 стран мира. Именно поэтому для обеих организаций важно подписание договора о сотрудничестве.

«Основным принципом подготовки выпускников является система обучения в реальных практических проектах. Таким образом, по окончании магистратуры компании-партнеры получают готовых специалистов, их уже не надо переучивать, знакомить с командой», – комментирует руководитель центра коллективного пользования МФТИ А.В. Мелерзанов. НОП [2030]

СОБЫТИЯ, ЦИФРЫ, ФАКТЫ

Российские ученые начали клинические исследования по радикальной профилактике рака молочной железы

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической онкохирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала НМИЦ радиологии прошла первая операция по профилактическому удалению молочной железы в рамках научного протокола.

С каждым годом показатели заболеваемости раком молочной железы только растут. Есть множество способов борьбы с этим недугом. Самым эффективным на сегодняшний день специалисты считают раннюю и повсеместную диагностику, применение так называемого золотого стандарта: регулярное выполнение УЗИ, маммографии и в некоторых случаях МРТ-исследований у женщин в конкретный возрастной период.

Однако есть отдельная категория пациенток, у которых риск развития рака молочной железы во много раз выше, чем у других. Они требуют особого подхода. По статистике, в 5% случаев рак молочной железы является наследственным заболеванием и его возникновение обусловлено наличием мутаций в определенных генах. То есть раком молочной железы у таких женщин болели бабушки, мамы, сестры (родственники первой линии).

Кардинальное решение для такой когорты пациенток было предложено несколько лет назад зарубежными учеными-онкологами и получило известность благодаря участию в пробной операции актрисы Анжелины Джоли. В нашей стране профилактическое удаление молочной железы пока не входит в список принятых методических рекомендаций Минздрава России. Тем не менее клинические исследования в этой области разрешены, и они проходят в МНИОИ им. П.А. Герцена.

«Нами разработан и утвержден на ученом совете научный протокол, согласно которому мы выполняем профилактическую мастэктомию с одномоментной реконструкцией груди определенному количеству пациенток, у которых выявлено наличие мутаций в генах BRCA-1, -2, CHEK-2, – говорит генеральный директор ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России академик РАН А.Д. Каприн. – В программу включены не только пациентки с уже реализованным раком одной из молочных желез, но и просто носители мутаций. Только изучив все результаты проведенных исследований, мы сможем приступить к разработке методических рекомендаций в этой области для возможного применения в нашей стране».

По словам заведующего отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, доктора медицинских наук А.Д. Зикиряходжаева, для операции была подготовлена женщина 36 лет, носитель мутации BRCA-1 с очень тяжелым наследственным анамнезом, которой выполнена двусторонняя подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией молочных желез с помощью имплантатов.

Подобные исследования по профилактическому удалению молочных желез у женщин с генетической ассоциацией носительства мутаций в генах в России еще не проводились. Данная технология разрешена сейчас только пациенткам, у которых рак диагностирован в одной из молочных желез. У этой пациентки очень тяжелый семейный анамнез, который говорит о том, что она находится в зоне высокого риска.

Операция прошла в два этапа, которые были проведены одновременно: были удалены обе молочные железы и введены имплантаты.

«Я чувствую себя хорошо, – сказала после операции пациентка Екатерина. – Я знала, что эта болезнь меня неминуемо настигнет. У мамы в сорок лет нашли рак молочной железы, и у бабушки было

две операции с интервалом в четыре года, то есть – с рецидивом. У отца был рак желудка и простаты. Поэтому я для себя приняла решение, что не хочу в будущем столкнуться с этой проблемой еще раз. И муж меня поддержал, и дети. Здесь, в институте Герцена, мне оформили все необходимые документы для участия в научном клиническом исследовании. Одновременно мне помогли исправить небольшой дефект ортопедического характера, огромное спасибо врачам за их смелость и профессионализм. И дай Бог, чтобы их научная работа закончилась хорошо и наши женщины со временем получили возможность и такой помощи».

Пациентки, которые хотят принять участие в клиническом исследовании и внести свой вклад в развитие науки, могут оставить заявку по электронной почте breastcancer.mnioi@yandex.ru или записаться на очную консультацию к специалистам отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи по телефону единого контакт-центра: 8(495) 150-11-22. НОП [2030]

Центр амбулаторной онкопомощи МЕДСИ – в Щелково

Второй центр амбулаторной онкологической помощи МЕДСИ открылся на базе клинико-диагностического центра МЕДСИ в Щелково. Медицинская помощь пациентам – жителям Московской области оказывается в рамках программы ОМС, согласно распоряжению Министерства здравоохранения Московской области от 28.10.2020 № 186-р.

В центре амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) МЕДСИ в Щелково, рассчитанном на 180 посещений в смену, с дневным стационаром на три койки, пациенты с ранее выявленным онкозаболеванием, а также при подозрении на него смогут получить специализированную онкологическую помощь в рамках одной клиники: пройти высокоточную диагностику и обследование в максимально короткий срок, получить индивидуальный план лечения, включающий таргетную химиотерапию. Первый ЦАОП МЕДСИ начал свою работу в феврале этого года на базе многопрофильного стационара клинической больницы МЕДСИ № 1 в Отрадном.

«В диагностике онкологических заболеваний важно не упустить время и вовремя выявить болезнь. В центре амбулаторной онкологической помощи пациенты смогут получить весь спектр необходимой медицинской помощи в максимально короткие сроки в рамках одной клиники. Мы надеемся, что наше партнерство будет помогать району в оказании специализированной онкологической помощи населению, а пациентам будет в нашей клинике комфортно», – говорит заместитель медицинского директора по онкологии ГК МЕДСИ Ольга Аникеева.

Главная задача создания ЦАОП – обеспечение населения России своевременной онкологической медицинской помощью. До 2024 г. в России запланировано создание 536 ЦАОП на базе многопрофильных клиник, располагающих необходимой инфраструктурой. Для достижения поставленных целей разработана трехуровневая система оказания помощи пациентам, где на первом уровне находится первичный онкологический кабинет, на втором – центр амбулаторной онкологический помощи, на третьем – стационар. Уровень оснащения клиник МЕДСИ в различных регионах России полностью соответствует критериям, предъявляемым к ЦАОП: наличие рентген-оборудования, эндоскопического отделения, клинико-диагностической лаборатории, кабинетов ультразвуковой и функциональной диагностики.

«В рамках реализации миссии компании МЕДСИ мы делаем качественную медицинскую помощь – от диагностики до лечения – доступной каждому жителю Московской области. ЦАОП МЕДСИ в Щелково в полной мере соответствует всем современным подходам к амбулаторной онкологии, являясь связующим звеном между первичным этапом оказания медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями и специализированной, в рамках стационара. Центр амбулаторной онкологической помощи оснащен современным оборудованием экспертного уровня. В центре есть своя клинико-диагностическая лаборатория, отделение лучевой диагностики (КТ, МРТ), маммограф. Здесь пациенты в условиях многопрофильной клиники могут пройти весь комплекс необходимых обследований и получить заключение специалиста», – считает главный врач КДЦ МЕДСИ в Щелково Наталия Ваштаева.

В рамках ЦАОП МЕДСИ в Щелково пациентам с онкологическими заболеваниями предоставляется возможность пройти своевременную диагностику и высокотехнологичное лечение, включающее химиотерапию, в рамках одной клиники. А благодаря вертикально интегрированной системе маршрутизации при необходимости пациенты могут направляться для прохождения дальнейшей диагностики и лечения в стационары, оказывающие специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь больным с онкологическими и предопухолевыми заболеваниями. В МЕДСИ действуют несколько стационаров: в Московской области – клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, в Москве – клиническая больница в Боткинском проезде и клинико-диагностический центр на Красной Пресне, в Санкт-Петербурге – стационар клиники МЕДСИ. НОП [2030]

Сергей Морозов:
«Единый радиологический информационный сервис позволяет не пропустить рак молочной железы на ранней стадии»

Как организован скрининг рака молочной железы в Москве, какие новые технологии применяются, каковы результаты этой работы, что запланировано в ближайшее время, рассказал С.П. Морозов на недавнем Московском онкологическом форуме.

Сергей Павлович МОРОЗОВ,
доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения Москвы», главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Департамента здравоохранения Москвы и Минздрава России по Центральному федеральному округу

Прежде всего необходимо разобраться с самым главным вопросом – нужен ли онкологический скрининг? Даже противники комплекса этих исследований и сомневающиеся в его целесообразности признают, что рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки и колоректальный рак – это три направления, при которых скрининг однозначно необходим, его действенность доказана. При этом скрининг рака легкого, по мнению многих специалистов, еще балансирует на уровне доказательности. Но сейчас появляются исследования, которые действительно показывают силу скрининга рака легкого. В одной из публикаций С.П. Морозов является соавтором вместе с коллегами из Нидерландов.

Тема скрининга широко обсуждалась в рамках Московского онкологического форума. Вместе с итальянскими коллегами российские урологи пришли к мнению, что видят следующий этап развития скрининга рака простаты как анализ крови на простат-специфический антиген (ПСА) плюс магнитно-резонансная томография (МРТ). То есть сначала ПСА, а затем короткий протокол МРТ тем, у кого есть определенный уровень повышения ПСА. Такая схема действительно обеспечивает выявление клинически значимых опухолей.

Рис. 1. Актуальность скрининга рака молочной железы

В рамках форума обсуждалась и роль томосинтеза для скрининга рака молочной железы. Сегодня томосинтез является стандартом оснащения московских поликлиник: в головные здания будут поставляться аппараты с возможностью проведения томосинтеза, в филиалы – стандартные маммографы. И уже началось применение МРТ короткого протокола для скрининга РМЖ.

В докладе С.П. Морозов остановился на существующих принципах диагностики. Сегодня в Москве происходит замена аналоговых аппаратов на цифровые. И по мере завершения работы все они подключаются к системе Единого радиологического информационного сервиса (ЕРИС), поэтому специалисты из разных клиник имеют возможность посмотреть результаты предыдущих исследований у пациентов из любых организаций. Пациенты имеют доступ к исследованиям через личный кабинет портала mos.ru, а лечащие врачи соответственно через Единую медицинскую информационно-аналитическую систему (ЕМИАС). В тех стационарах, где устанавливается Клиническая информационная система Единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы (КИС ЕМИАС), после полного ее развертывания тоже будет открыт доступ к данным.

Несмотря на многие достижения в лечении РМЖ, существует проблема низкой выявляемости его

Рис. 2. Скрининг рака молочной железы: факторы «за» и «против»

Таблица. Скрининг в мире и диспансеризация в России

Показатели	Япония	США	Нидерланды	Москва
Давность скрининга	17 лет	26 лет	27 лет	3 года
Явка	34,2%	74%	80%	20%
Возраст	50–69	40–74	50–74	39–75
Интервал	2 года	3 года	2 года	2 года
Количество случаев выявления РМЖ на 1000 ММГ	6,5	6	6,8	4,8
Снижение смертности	19%	36%	37%	9%

на ранней стадии. Возможное ее решение – это, конечно же, скрининг.

Аргументы «за» перечислены: экономическая и социальная целесообразность, цифровые аппараты обеспечивают качество диагностики, трехуровневая система маршрутизации сокращает сроки. Но в 2019 г. программа доказала, что именно двухуровневая маршрутизация позволяет не терять пациенток. Факторы «против»: аналоговые аппараты, низкая мотивация, низкая доступность и отсутствие системы персонифицированного учета, которая также приводит к потере пациентов. Но теперь, с развертыванием в Москве единой цифровой платформы ЕМИАС, дополнительных онкологических модулей в системе ЕМИАС, решаются проблемы потери пациентов.

И вот некоторые сопоставления. Программа, которая проходила в Москве два года назад: 8 пилотных поликлиник, небольшой процент охвата группы риска – 23%, 46 051 исследование, далее направление на дообследование выявленной опухоли. Показатель инвазивных ЗНО на первой стадии составил 56,7% в противовес 29,8% в общей популяции. Конечно, выявление РМЖ на первой стадии является определяющим для излечения пациенток.

Сопоставление цифр с показателями в других странах демонстрирует, что давность скрининга имеет огромное значение. Это сейчас хорошо понимают в Департаменте здравоохранения Москвы. Скрининг – не одномоментные акции, которые проходят в какой-то ограниченный период, а непрерывная программа, существующая много лет. Только тогда она может действительно себя оправдать. И то, что сейчас делают мэрия, правительство Москвы, Департамент городского здравоохранения, внушает оптимизм: скрининг организован всерьез и надолго. Мощная цифровая инфраструктура позволяет организовать скрининговые программы на длительный период времени и с высоким качеством, поставив цель охвата 80% группы риска в 2024 г.

> Мощная цифровая инфраструктура позволяет организовать скрининговые программы на длительный период времени и с высоким качеством, поставив цель охвата 80% группы риска в 2024 г.

Многое сейчас отрабатывается и в программе работы павильонов «Здоровая Москва» в парках города, потому что там проводят ультразвуковые исследования (маммографию пациенты проходят в поликлиниках). Соответственно павильоны «Здоровая Москва» расширяют программу и увеличивают число ее участников.

Очень важна нормативная база. С.П. Морозов рассказал, что в 2018–2019 гг. удалось заручиться поддержкой фонда ОМС о согласовании короткого описания скрининговой маммографии в двух проекциях с описанием по стандартизированной шкале оценки результатов маммографии BI-RADS. Теперь страховые медицинские организации не штрафуют за наличие такого протокола. Важно, чтобы эта практика была продолжена. Нужны гарантии со стороны фонда ОМС, что в рамках скрининга короткие протоколы не будут рассматриваться как отклонения от определенного стандарта.

С.П. Морозов продолжил: «Вместе с коллегами-онкологами мы приходим к пониманию, что, видимо, необходим федеральный документ типа клинических рекомендаций, описывающих именно программу скрининга рака молочной железы, а также рака легкого. Иначе, прорабатывая с коллегами из Департамента информационных технологий структуру маршрутизации, мы видим огромное количество противоречий в федеральных документах. Например, формируя структуру BI-RADS, мы понимаем, что BI-RADS 1, 2 по полной шкале – это варианты нормы или доброкачественные изменения. И они не требуют никаких действий с пациентами. Но в клинических рекомендациях по доброкачественной дисплазии указано, что таких пациенток надо направлять к гинекологам. Возникают совершенно абсурдные ситуации, когда вроде бы создана система понятной единообразной маршрутизации, но на практике гинекологи просто захлебнутся в потоке пациенток, если в соответствии с требованиями клинических рекомендаций по доброкачественной дисплазии начинать всех женщин направлять к этим специалистам. Явно нужны федеральные документы, устанавливающие общие правила по структуре, описанию, маршрутизации в рамках скрининга». Сейчас используется два варианта протоколов. В тех организациях, где используется двойное описание, первый врач запол-

няет совсем короткий протокол BI-RADS 0, 1, 2 и тогда второй врач формирует уже полный протокол по BI-RADS. Ровно такую же систему использовали при диагностике COVID-19 со всеми компьютерными томограммами, когда врач первично в поликлинике делал одну структуру описания, дальше эксперт ее валидировал. То есть с помощью информационной системы это работает достаточно легко. «А вот в модели референс-центра мы приходим к тому, что если исследование описывает врач-эксперт, то, видимо, достаточно одного мнения при определенном уровне нагрузки. Получается, если нет превышения установленных нормативов на специалиста, можно использовать только одно мнение врача для постановки рентгенологического диагноза по полной шкале BI-RADS», – заметил С.П. Морозов.

Привлечение в проект в 2018 г. шло по множеству различных направлений. С.П. Морозов обратил внимание на то, как резко повышается число участниц проекта после рекламы в метро: сразу после акции увеличивается число женщин, обращающихся в колл-центр, записывающихся на прием и приходящих на исследование. Но эти акции имеют очень короткий эффект. Если женщина после рекламы в метро записалась, пришла на скрининг и ей что-то не понравилось, вновь вернуть москвичку на повторное исследование будет уже крайне трудно, практически невозможно. Поэтому очень важно, чтобы после таких рекламных акций встреча пациенток была организована безукоризненно. А вот телефонные обзвоны, напротив, показали абсолютную неэффективность.

При этом очень важно обеспечить качество интерпретации. Однозначно, что это должны быть врачи, которые прошли минимальный объем обучения в определенном количестве часов именно по толкованию маммограмм. И у врача должен быть достаточный опыт в интерпретации маммограмм на потоке, чтобы действительно поддерживать эту классификацию. То есть интерпретацию не должен делать любой врач-рентгенолог, это должны быть выделенные специалисты. На практике порой получалось, что интерпретацию выполняет врач другой специальности, например онколог, который прошел дополнительную подготовку по рентгенологии (например, четыре месяца профпереподготовки) и фактически не работает с маммографией, но при этом вдруг оказывается на потоке описания. Качество подобной работы низкое. Высокое будет, если работает врач-рентгенолог, который прошел специализацию и на потоке занимается маммографией. Двойное чтение необязательно, еще раз обратил внимание С.П. Морозов, если его действительно выполняет специалист.

> В модели референс-центра достаточно использовать только одно мнение врача для постановки рентгенологического диагноза по полной шкале BI-RADS

Что служит причиной низкого качества описаний? 55% случаев составляют нарушения укладки. И здесь важна работа с рентгенолаборантами. Она сейчас построена очень хорошо, для сообщества рентгенолаборантов существует немало программ подготовки. Готовятся короткие обучающие видеоролики для рентгенолаборантов, существует постоянное взаимодействие

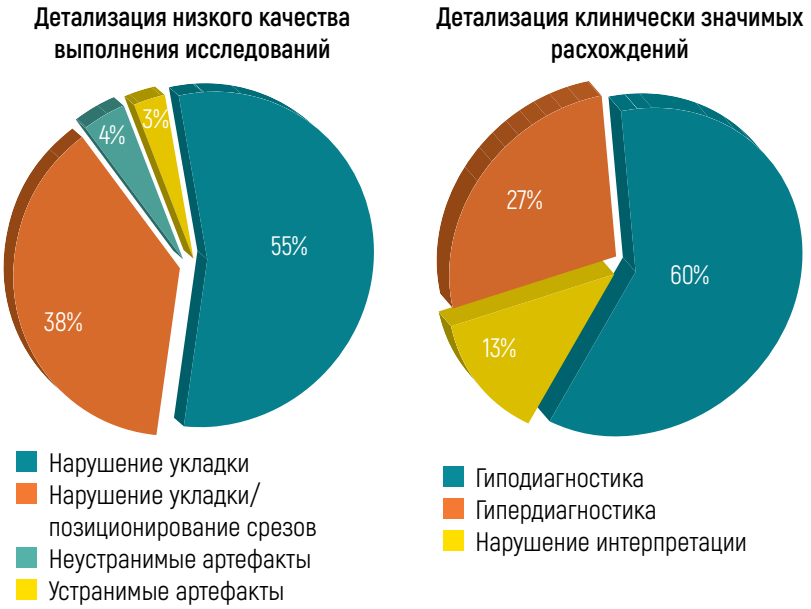


Рис. 3. Причины низкого качества выполнения и интерпретации исследований

Рис. 4. Маршрутизация на дообследование

по телефону, через группы. Но дальше возникает проблема совершенно другая – частая смена кадров. У новичков повторяется та же самая история с подготовкой, переподготовкой, поэтому стабильность работы рентгенолаборантов медицинской организации становится важным критерием обеспечения качества исследования. С.П. Морозов рассказал о сформированных предложениях для главных врачей по нормативам загрузки рентгенолаборантов, чтобы стандартизировать и справедливо оплачивать их работу.

Еще одна причина низкого качества – клинически значимые расхождения в исследованиях. В основном это гиподиагностика (60%): маммологи-рентгенологи что-то не увидели, пропустили. Многие специалисты с удовольствием используют алгоритмы искусственного интеллекта: описывая исследование, смотрят еще и на обработанные изображения, проверяют себя, не пропустили ли что-нибудь. Сейчас появляется все больше научных публикаций, которые оценивают эффективность алгоритмов искусственного интеллекта как помощника врача, позволяющего не упустить патологию. Технологически это требует подключения алгоритмов до того, как результаты маммографии начнет описывать врач. В московской системе ЕРИС процесс именно таким образом и организован. Если замечены некачественные исследования, проводятся аудиты, по результатам которых в дальнейшем осуществляются доподготовка и обучение. После таких мероприятий резко снижается процент некачественно проведенных исследований и исследований с замечаниями, сокращается количество исследований с некорректной интерпретацией.

С.П. Морозов привел примеры, как организована работа в других регионах России и странах мира. Так, в Башкортостане на базе онкологической больницы открыт отдел по организации скринингов. В Великобритании существует специальная организация, которая занимается обеспечением качества скринингов. В работе Московского референс-центра есть внутренний контроль качества с системой внутреннего аудита, этот же аудит функционирует и для внешних организаций, но в меньшем проценте.

Аудиты существуют по программам и ПЭТ/КТ-, и КТ-, и МРТ-исследований. Самое главное, что это не административное воздействие, а прежде всего подсказка, на что надо обратить внимание, какие программы изучить. Это информация для заведующего отделением – кого из врачей и лаборантов надо дообучить. То есть это скорее не аудит, а система коллегиальной поддержки для специалистов, которая стала стандартом московской лучевой диагностики.

Следующий важный момент – подключение алгоритмов. «В нескольких московских организациях вместе с разработчиками алгоритмов будем проводить апробацию работы, когда врач интерпретирует результаты исследования. Посмотрим, можно ли действительно исключить второе мнение врача и ограничиться одним описанием при поддержке алгоритма. Сравним и посмотрим, получится ли цифрами доказать, что качество интерпретации, если работают врач и алгоритм, не хуже в сравнении с описаниями, представленными двумя врачами», – пообещал С.П. Морозов.

А вот настоящая проблема – это, конечно, потеря женщин при маршрутизации. Пройдена маммография, выявлена патология… Что происходит с этими пациентками дальше? В Маммологический центр (Клинику женского здоровья) ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ» поступает огромное количество женщин с ложноположительными результатами, когда врач побоялся поставить все-таки BI-RADS-2 или BI-RADS 4 или 5, а ограничивается BI-RADS-3, отправляя пациентку дальше на дообследование. Тут отчасти решением является дополнительное обучение врачей по интерпретации исследований, контроль качества их работы. Сейчас через ЕРИС формируются рейтинги специалистов по проценту выставления BI-RADS-3. «С теми, кто много ставит BI-RADS-3, соответственно будем проводить методическую работу, дообучать, – говорит С.П. Морозов. – Конечно, BIRADS-3 должны быть, но в достаточно ограниченном проценте. Есть и такая категория пациенток, которые после проведения маммографии, получив заключение, заходят в интернет, вбивают в строку поиска “рак молочной железы”, пугаются прочитанного, идут за лечением к шарлатанам и, потеряв несколько месяцев, все же доходят до нужного врача. Но стадия заболевания уже совершенно другая. Конечно, это огромная проблема – расширение системы ЕМИАС с передачей пациентки в онлайн-формате сразу в ЦАОП с закреплением за конкретным врачом, который дальше приглашает больную на прием». Методы дообследования должны становиться более доступными.

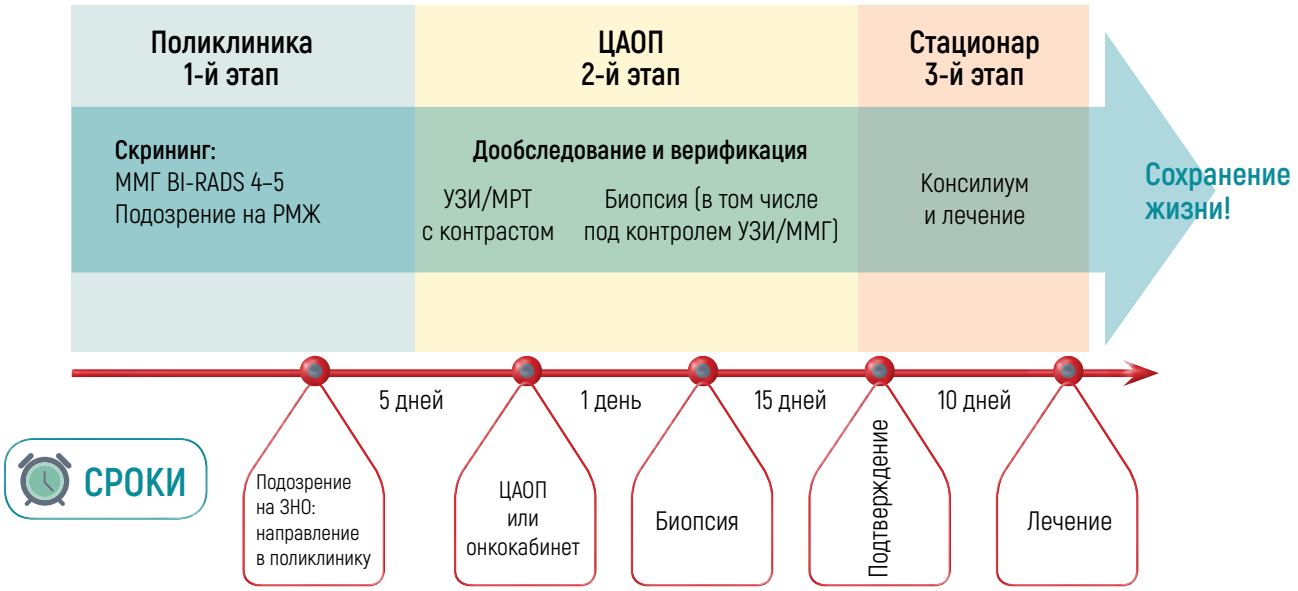


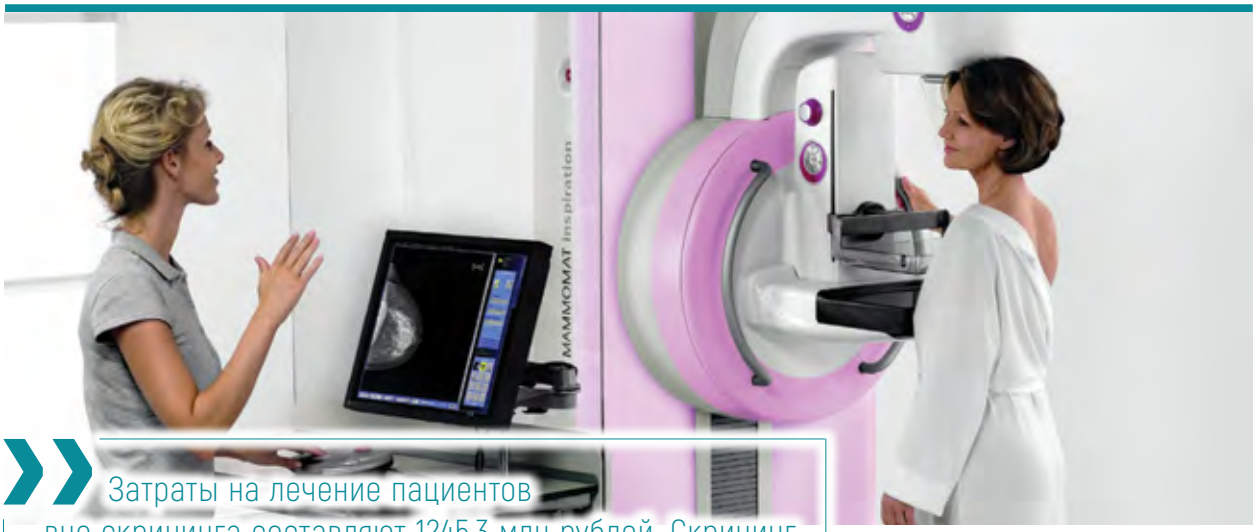
Рис. 5. Морфологическая верификация рака молочной железы

МР-маммография или МРТ – уже официальный стандарт оснащения московских поликлиник. Если в 2012–13 гг. оснащение поликлиник МР-томографами было однократной акцией, то в прошлом году МРТ и цифровой томосинтез были внесены уже в стандарт оснащения поликлиник. Вопрос об оснащении катушками для МРТ молочных желез еще требует проработки. «Возможно, будем определяться с коллегами, является ли это элементом скрининга или же надо размещать МРТ-катушки только в принимающих организациях, то есть в ЦАОП на следующем этапе», – сказал С.П. Морозов.

Контрастно усиленное ультразвуковое исследование, по всей видимости, найдет более серьезное подкрепление на федеральном уровне, и в том числе в номенклатуре методик исследования, возможно, в тарифах ОМС. Вероятно, появится и автоматизированное УЗ-сканирование для проведения стандартизованных обследований у молодых пациенток. Программа подключения ультразвуковых аппаратов в ЕРИС тоже существует. Начнется она, скорее всего, с перинатальных скринингов, где существуют стандартные исследования для оценки рисков каких-то дефектов развития и принятия решения, как дальше вести беременность. Однозначно будут подключаться эхокардиографические аппараты в систему ЕРИС. Возможно, так же произойдет и с аппаратами, которыми проводится УЗИ молочных желез.

Важная проблема – морфологическая верификация. Понятно, что существуют определенные сроки между этапами обследования. И важно настроить их. Скрининг – это не набор консультаций различных специалистов, а целостный диагностический инструмент с автоматизацией через информационную систему. То, что показал пилотный проект, легло в основу методических рекомендаций Министерства здравоохранения, которые одновременно подписали главные внештатные онкологи Минздрава России А.Д. Каприн и И.С. Стилиди и главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России И.Е. Тюрин. Эта методология проведения скрининга рака молочной железы пока несовершенна, требует развития. По мнению С.П. Морозова, обязательно должен быть документ более высокого уровня, который описывает все элементы программы скрининга. Модель телеаудита для контроля качества однозначно хорошо себя зарекомендовала. Ее масштабировали во время пандемии, особенно для компьютерной томографии. Созданы все необходимые научно-методические материалы совместно с коллегами-онкологами, количество направлений должно увеличиваться, квалификация лаборантов должна повышаться, и снизится потеря женщин при маршрутизации благодаря информатизации. Единая система обеспечения скринингов и подготовка специалистов – все это крайне важно, подчеркнул С.П. Морозов.

Докладчик провел оценку экономического эффекта скрининга РМЖ. Затраты на лечение пациентов вне скрининга составляют 1245,3 млн рублей. Скрининг потребует 849,36 млн рублей. Налицо прямой экономический эффект, который выражается в сокращении затрат на лечение. Морозов вспомнил недавнюю совместную встречу с онкологами, на которой обсуждался вопрос предоперационного проведения МРТ молочных желез. Сначала разговор шел о том, зачем проводить МРТ, если в результате выживаемость пациентки, возможно, не увеличится. Но затем сами же онкологи признали, что



Затраты на лечение пациентов вне скрининга составляют 1245,3 млн рублей. Скрининг потребует 849,36 млн рублей. Прямой экономический эффект – сокращение затрат на лечение

выживаемость, может быть, не увеличится, но резко улучшится качество жизни, потому что не потребуются повторные операции, можно провести одномоментное лечение, что означает для пациентки уменьшение боли и страданий, а также повышение качества жизни. И сейчас, вероятно, будет корректировка показаний для ПЭТ/КТ, что позволяет иметь больше информации для планирования лечения и соответственно обеспечить лучший результат не только по выживаемости, но и по качеству жизни.

Для успешной реализации проекта нужны PR-поддержка, соответствующая проектная команда, оценка компетенции, административная поддержка, обратная связь, анализ данных, контроль качества и всевозможные образовательные программы.

Необходимо учесть все возможные факторы риска, которые могут снизить эффективность программы скрининга, и однозначно надо учитывать правильное построение баз данных. Эта работа сейчас идет постоянно с Департаментом информационных технологий.

Необходимо рассчитать мощность программы скрининга РМЖ. В Москве 3 млн женщин 40–75 лет. Критериям группы риска по результатам анкетирования соответствуют приблизительно 84%. Значит, целевая группа – 2,5 млн женщин. Охват 40% (понятно, что дальше он должен возрастать) соответствует 1 млн женщин. Дальнейшие подсчеты таковы. Сколько цифровых маммографий (при интервале два года) необходимо сделать, учитывая загрузку одного аппарата? Какое количество аппаратов с полной загрузкой нужно, чтобы обеспечить прохождение такого количества женщин при нормативе загрузки? Сколько соответственно выполняется маммографий в год при шестидневной рабочей неделе (при этом надо учитывать загрузку аппаратов женщинами, которые идут на диагностическую маммографию)? Сколько можно сделать профилактических исследований? Сколько рентгенолаборантов понадобится, чтобы обеспечить проведение всей программы?

В Москве и вообще по всем регионам России (С.П. Морозов проводил такой анализ по Центральному федеральному округу) есть избыток маммографов с учетом того, сколько на них можно провести исследований. Маммографы недозагружены, аппараты в ЦФО используются лишь на 40%, так что ресурс есть. А вот специалистов – рентгенолаборантов и врачей для того, чтобы провести достаточное количество исследований, недостает. Врачей можно дообучить, подготовить. Рентгенолаборанты в Москве есть, проблема в привлекательности рабочих мест. Поэтому С.П. Морозов не видит никаких ограничений, как сейчас говорят, блокеров, в реализации программы 80%-ного охвата женщин в Москве. Правда, женщины уходят в частные центры, федеральные центры на скрининг, но все идет к тому, что будут объединяться информационные системы различных организаций и ведомств. И тогда будет возможность собрать эти данные вместе.

Уже в самое ближайшее время все маммографические исследования будут анализироваться алгоритмами одной или двух компаний, чуть позже ожидается подключение новых компаний именно на анализ маммограмм. Будет возможность сравнить разные алгоритмы. Конечно, бывают и ложноположительные результаты. Но те компании, которые выдают такие результаты (например, находки рака молочной железы за пределами органа), просто отключаются от программы, потому что это совершенно недопустимая ошибка, она ни в коем случае не должна мешать практикующему врачу. Ну а там, где есть неправильная интерпретация со стороны алгоритма, требуется дополнительное обучение специалистов. Радует, что алгоритм уже не пропускает какие-то изменения, обращает на них внимание. НОП [2030]

Во Владивостоке состоялся Третий Байкальский межрегиональный онкологический форум

Состоялась научно-практическая конференция «Третий Байкальский межрегиональный онкологический форум» (Владивосток). Мероприятие прошло в гибридном формате: очная встреча во Владивостоке плюс онлайн-трансляция для врачей-специалистов со всей страны на сайте nop2030.ru.

Межрегиональный онкологический форум во Владивостоке объединил врачей-онкологов, химиотерапевтов и хирургов со всего Приморского края и Дальнего Востока. Благодаря участию в конференции ведущих федеральных и региональных спикеров, а также богатой научной программе, форум стал профессиональной площадкой по обмену новыми медицинскими знаниями и опытом по раннему выявлению, диагностике и лечению злокачественных новообразований.

Научными организаторами конференции выступили ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» и ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. Мероприятие состоялось при поддержке Ассоциации Онкологов России (АОР).

Среди ведущих спикеров конференции были М.В. Волков, главный врач ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (Владивосток); С.С. Старцев, главный внештатный специалист-онколог Дальневосточного федерального округа и Сахалинской области; Л.И. Гурина, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения Приморского края; К.К. Лактионов, заведующий отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; С.В. Орлов, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; А.А. Трякин, заместитель директора по научной работе НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова; В.Б. Матвеев, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Б.Я. Алексеев, ученый секретарь РООУ; Д.А. Носов, заведующий отделением химиотерапии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; А.Г. Манихас, заведующий онкологическим отделением СПбГУЗ ГКОД; Е.В. Артамонова, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В первый день мероприятия эксперты из ведущих научных и практических центров страны затронули вопросы химиотерапевтического лечения немелкоклеточного рака легкого, опухолей желудка и гепатопанкреатодуоденальной зоны. Онкоурологическая секция была посвящена раку почки и ведению пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы.

Во второй день форума особый интерес у участников конференции вызвал доклад Л.И. Гуриной об эпидемиологических особенностях онкозаболеваемости населения Приморского края на фоне пандемии COVID-19. По ее словам, коронавирусная инфекции нанесла большой урон состоянию онкологической помощи, который специалисты ощутили уже в середине 2020 года. Гурина пояснила, какие факторы привели к ухудшению состояния онкологической помощи. Среди них оказались снижение доли пациентов с I и II стадией онкозаболевания, уменьшение числа больных, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более, увеличение показателя одногодичной летальности и низкая доля больных, у которых диагноз подтвержден морфологически. По сравнению с 2019 годом, когда уровень смертности составил 244,8 тыс. случаев на 100 тыс. населения, показатели смертности в 2021 году снизились до 231,3 случая на 100 тыс. населения. Однако, по словам Гуриной, в настоящее время наблюдается увеличение одногодичной летальности, что неизбежно приведет к росту показателей смертности.

«Смертность от рака легкого стоит на первом месте, затем идет рак желудка, рак молочной железы, ободочной кишки поджелудочной железы», — поделилась статистикой профессор. Она отметила, что 70% пациентов умирают от десяти основных локализаций рака, при этом более трети смертей можно предотвратить с помощью качественного онкологического скрининга.

Также в рамках конференции эксперты обсудили новые возможности терапии нейроэндокринных опухолей, рака молочной железы, колоректального рака, а также поделились тактикой ведения пациентов с опухолями головы и шеи, онкогинекологическими заболеваниями и меланомой. НОП [2030]

ПРОФИЛАКТИКА

ДНК-диагностика наследственного рака толстой кишки: особенности и возможности

Прогресс в молекулярной биологии способствовал открытию наследственных генетических дефектов, приводящих к развитию рака. Некоторые наследуемые дефекты приводят к 100- и более кратному повышению риска возникновения злокачественных опухолей.

Алексей Сергеевич ЦУКАНОВ,
руководитель отдела лабораторной генетики ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

В начале доклада выступающий остановился на проблеме поиска пациентов, у которых подозревают наследственную форму колоректального рака. Известно, что клинические критерии отбора подобных пациентов были разработаны еще в конце XIX века в Англии. Был создан регистр по поиску больных семейным аденоматозом толстой кишки. К настоящему моменту известно, что у них можно найти какие-то определенные изменения генома. ДНК-диагностика позволяет, если обнаружена определенная мутация, установить окончательный

1. Клинические критерии отбора пациентов
2. ДНК-диагностика мутаций
3. Оценка риска развития рака различных органов у носителя мутации
4. Клинический мониторинг носителей мутации
5. Персонифицированное оперативное вмешательство при развитии рака

Рис. 1. Алгоритм терапии наследственного рака

диагноз, оценить риски развития опухоли разной локализации, в том числе толстой кишки, в дальнейшем вести мониторинг различных органов-мишеней. И в конце концов, если у пациента разовьется рак, обнаружить его на ранней стадии без метастазов и прооперировать без отдаленных последствий (рис. 1).

То есть ДНК-диагностика нужна для клинического мониторинга носителя мутации, выбора вида оперативного вмешательства при возникновении рака. Кроме того, можно говорить о подборе таргетной терапии. Например, если речь идет о синдроме Линча, можно обследовать всех кровных родственников носителя и найти пациентов, также имеющих патогенные мутации, включить их в группу риска и проводить им пожизненный клинический мониторинг. Очень удобно, что мутации можно искать во всех клетках организма. Наиболее частым биоматериалом является кровь пациента.

А.С. Цуканов остановился на вариантах мутаций. Мутация, напомнил докладчик, это стойкое изменение генома, то есть такое, какое может быть унаследовано потомками данной клетки или организма. Существует огромное количество классов мутаций. Головная боль генетики не в типе мутации, а в классе ее в плане патогенности. Конечно, целесообразно всем пациентам выдавать заключение, где перечислены не все варианты, которые генетики нашли, а именно те, которые действительно приводят к развитию заболевания. Цуканову кажется разумным, что генетики должны выдавать клиницистам заключения о IV и V классах патогенности. Если есть желание выдать III класс, тогда его нужно выносить отдельно, то есть не нужно указывать в заключении, что генетики нашли вариант неясного значения.

Основными наследственными формами рака толстой кишки являются синдром Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки), семейный аденоматоз толстой кишки, гамартомный полипозный синдром и так называемый **MutYH-ассоциированный полипоз**, который встречается всего в 2% случаев (рис. 2).

А.С. Цуканов начал рассматривать эти синдромы именно с MutYH-ассоциированного полипоза, потому что его проще диагностировать. Впервые синдром был описан примерно 20 лет назад. Это аутосомно-рецессивный тип наследования, то есть у больного должны быть как минимум две мутации. Такое заболевание можно заподозрить у больных, имеющих более 20 полипов в толстой кишке и риск развития рака у которых составляет 80% на фоне заболевания. При этом важным диагностическим критерием является наличие зубчатых или гиперпластических полипов в толстой кишке пациента.

Крайне важно отметить, что окончательный диагноз ставится только на основании генетического заключения: если нет мутации в гене MutYH, она не найдена, то диагноз не может быть поставлен в принципе. У европейцев примерно в 80% случаев встречаются два частых варианта – G382D и Y165C. В России найдены еще две частые мутации. Суммарный спектр составляет 92%. Таким образом, изучив всего четыре мутации, можно с высокой вероятностью подтвердить или опровергнуть синдром MutYH-ассоциированного полипоза. И можно это сделать в течение пяти рабочих дней методами ПЦР в реальном времени или секвенирования по Сэнгеру.

Следующим наследственным синдромом является **семейный аденоматоз толстой кишки**. Примерно 20% всех форм. Впервые был описан еще в XIX веке в Англии. В настоящий момент в этой стране самое большое количество больных с данным синдромом. Для заболевания необходима одна мутация. У пациентов, имеющих более 100 полипов, диагностируется данная форма заболевания и риск развития рака составляет 100%. Очень удобно, не нужно ждать генетического исследования. Если у пациента есть 100 полипов в толстой кишке, ему ставится диагноз «семейный аденоматоз толстой кишки». У 80% пациентов мутация находится в гене APC, горячих точек нет и поэтому целесообразно изучать всю структуру данного гена. Это позволит найти не только известные, но и новые мутации. Поскольку целесообразно изучать весь ген, исследование занимает до трех недель, а то и месяцев. Но у некоторых пациентов мутаций не находят, тогда у них

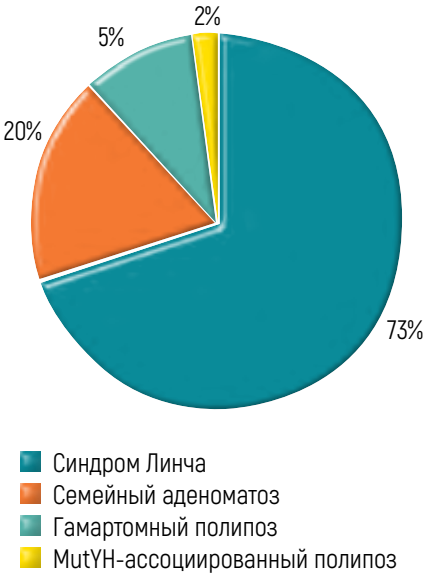


Рис. 2. Формы наследственного рака толстой кишки

нужно изучать большие перестройки в гене APC, это примерно 5% случаев. Плюс еще 10 рабочих дней.

Третий синдром – **Пейтца-Егерса**. Составляет около 5% всех наследственных форм. Этот синдром диагностируется по наличию пигментных пятен на губах и вокруг рта. Впервые был описан в конце XIX века, аутосомно-доминантный тип заболевания (одна мутация) и несколько критериев отбора. Помимо кожно-слизистой пигментации на лице есть и другие подсказки – гамартомные полипы в желудочно-кишечном тракте или отягощенный семейный анамнез. Когда имеются два критерия из трех, можно поставить данный диагноз клинически.

Риск развития рака толстой кишки – 39%. Вызывается он мутацией в гене STK 11-го типа. У 60% больных находятся мутации. Горячих точек, так же как и при APC, нет, поэтому генетическим методом исследования является секвенирование по Сэнгеру, которое занимает 3–21 рабочий день. Но, по данным А.С. Цуканова и его коллег, у некоторых пациентов встречаются и большие делеции в данном гене, это примерно 20% случаев. Таким образом, необходимо изучать и этот момент тоже, что потребует еще примерно 10 рабочих дней.

И наконец, самый тяжелый и самый интересный, по мнению А.С. Цуканова, наследственный синдром – это

1. MLH1 – 19 кодирующих экзонов
2. MSH2 – 16 кодирующих экзонов
3. MSH6 – 10 кодирующих экзонов
4. PMS2 – 15 кодирующих экзонов
5. PMS1 – 12 кодирующих экзонов
6. EPCAM – большие делеции

Рис. 3. ДНК-диагностика синдрома Линча

синдром Линча. Он описан примерно 50 лет назад американским исследователем Генри Линчем. Для диагноза необходимо найти мутацию в гене системы репарации, и диагноз ставится только генетически. Для данного заболевания разработаны различные критерии отбора: амстердамские рекомендации, собственные российские рекомендации. А.С. Цуканов остановился на синдроме Линча более подробно.

Как видно на рис. 3, диагностика сложна, потому что здесь задействовано большое количество генов. Наиболее часто мутация встречается в генах MLH1, MLH2, но есть мутации и в других генах. Если начать изучать их с помощью секвенирования по Сэнгеру, то это займет два, а порой и три месяца. Поэтому для диагностики данного синдрома применяется другая схема. Это изучение микросателлитной нестабильности. А.С. Цуканов напомнил канцерогенез синдрома Линча: есть наследственная мутация в каждой клетке организма, вторая появляется в органе (в толстой кишке), и это приводит к развитию рака, в котором всегда находится микросателлитная нестабильность. Так вот, в плане диагностики генетики идут в обратную сторону: сначала изучают микросателлитную нестабильность в опухоли, и только в том случае, если она есть, ищут системы репарации ДНК в гене.

Микросателлитная нестабильность – феномен, который был обнаружен еще в 1993 г. У каждого человека есть повторяющиеся нуклеотиды в ДНК. При синдроме Линча в опухоли их количество изменяется (как правило, уменьшается). Таким образом, микросателлиты содержатся в тех генах, которые участвуют в канцерогенезе. И этот эффект микросателлитной нестабильности приводит к злокачественной трансформации.

Микросателлитная нестабильность характерна для 100% больных с синдромом Линча. При этом она встречается и у спорадических пациентов, но тем не менее 85% больных, у кого будет стабильная опухоль, отсеиваются и в дальнейшем не будут исследоваться на синдром Линча. Это можно делать с помощью молекулярно-генетических методов. Другой вариант – изучать проблему с помощью имуногистохимии. Чувствительность у этого исследования несколько ниже, но зато оно сразу позволяет найти тот ген, в котором есть мутация.

> Важный принцип: генетики обязаны выдавать пациенту именно патогенные варианты, а не все, что найдут у него в ДНК

Есть и такая закономерность. У пациентов с синдромом Линча и микросателлитной нестабильностью никогда не встречается мутация в гене BRAF. Если же мутация в гене BRAF соматическая, то это точно не синдром Линча. Такая особенность позволяет отсеять еще 7% больных. У тех же пациентов, у кого есть микросателлитная нестабильность и нет мутации в гене BRAF, целесообразно изучать гены системы репарации не с помощью метода по Сэнгеру, а с помощью высокопроизводительного секвенирования. Например, прибор Illumina NextSeq позволяет найти мутации в большом количестве генов. В этом его плюс, но одновременно и минус, потому что, получая большое количество данных, не всегда можно точно сказать, какая из найденных мутаций является причиной заболевания. Поэтому крайне важно тщательно собирать анамнез, клиницисты должны опрашивать пациента, членов его семьи и собирать все данные по возникновению рака у родственников.

В 2016 г. Американская ассоциация медицинских генетиков предложила панель по поиску наследственных форм рака. О большинстве из них выступающий рассказал. Целесообразно применение полной панели для большого одновременного поиска различных генов. Но, говоря об этом, надо вспомнить о важном принципе: генетики обязаны выдавать пациенту именно патогенные варианты, а не все, что найдут у него в ДНК.

В заключение докладчик обратился к клиницистам с призывом стараться всегда использовать критерии отбора. Но если у доктора есть интересный пациент, а точных критериев отбора врач не знает, он может всегда обратиться к генетикам за помощью.

Также докладчик призвал генетиков всегда после ДНК-диагностики выдавать клиницистам именно патогенные варианты. А те, которые относятся к вариантам неясного значения, можно указывать отдельно, на перспективу.

«И если уж мы заговорили о будущем, то, поскольку у российских пациентов имеются собственные наследственные варианты (примерно в 20% случаев), не описанные в зарубежных базах данных, целесообразно разработать собственную базу», – предложил А.С. Цуканов. НОП [2030]

IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

20-24 сентября 2021

Гибридный формат (очно и онлайн)

- Онкогинекология
- Онкомаммология
- Онкоиммунология
- Онкоурология
- Колоректальный рак
- Опухоли панкреатодуоденальной области
- Опухоли костей и мягких тканей
- Опухоли головы и шеи
- Нейроонкология
- Эндоонкология
- Меланома
- Правовые аспекты в онкологии
- Опухоли легкого, пищевода и желудка
- Интенсивная терапия и реанимация
- Фармакоэкономика в онкологии
- Гематология
- Сестринское дело в онкологической практике
- Эндоскопическая диагностика и хирургия
- Симуляционное обучение
- Сопроводительная терапия онкологических больных
- Абдоминальная онкохирургия
- Лучевая терапия в онкологии
- Радиофармпрепараты в диагностике онкологических заболеваний
- Медицинская визуализация
- Химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение
- Брахитерапия и радионуклидная терапия
- Протонная и ионная терапия
- Интервенционная радиотерапия
- Радиационная гигиена и лучевая безопасность
- Фотодинамика в онкологии
- Эндоваскулярная хирургия в онкологии
- Лучевая диагностика в онкологии
- Вопросы стадирования
- Частная онкология
- Пациентская секция
- Генетика эндокринных опухолей
- Онкоэндокринология и аутоиммунные заболевания
- Непрерывное медицинское образование

Организаторы

АОР Ассоциация Онкологов России

АДИОР

РАТРО

По вопросам участия обращайтесь: Валерия Карева, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 290
E-mail: info@forum-forlife.ru

реклама

www.forum-forlife.ru

Реализация репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия

Органосохраняющее лечение нужно для того, чтобы женщина могла не только излечиться, но и продлить, реализовать свою репродуктивную функцию, считают репродуктологи. Как им это удается? На Пятом научно-образовательном конгрессе опытом поделилась К.В. Краснопольская.

Ксения Владиславовна КРАСНОПОЛЬСКАЯ,
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ

В последнее десятилетие растет число злокачественных новообразований, в том числе и в Российской Федерации. При этом происходит откладывание репродуктивной функции женщины, что связано с изменением ее репродуктивного поведения. Это приводит к тому, что к моменту постановки диагноза «онкологическое заболевание» перед пациенткой только встает вопрос о достижении беременности, в том числе и с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Рак тела матки является самой частой злокачественной опухолью женских половых органов, а атипическая гиперплазия эндометрия представляет собой истинный предрак тела матки, и частота ее прогрессирования в рак эндометрия составляет порядка 30%. Методы лечения давно известны, применяются с 70-х годов прошлого века: традиционный хирургический способ и самостоятельная гормонотерапия. При этом начальный рак эндометрия обозначается как стадия 1А, то есть опухоль, ограниченная эндометрием.

Гормонотерапия при атипической гиперплазии и начальном раке эндометрия достигает больших успехов, излечение наблюдается у 80–90% женщин. Но рецидивы, к сожалению, встречаются тоже у многих – 20–40%. Заключение онкогинеколога после излечения звучит так: «Беременность не противопоказана». А это значит, что в арсенале репродуктолога есть все методы для оценки репродуктивной функции женщины и ее реализации.

Когда пациентка приходит на консультацию к репродуктологу, имея

в анамнезе атипическую гиперплазию или рак эндометрия, специалист прежде всего должен:

- оценить возраст пациентки;
- оценить состояние овариального резерва по данным ультразвукового исследования и гормонального статуса;
- исключить или подтвердить мужской фактор бесплодия;
- исключить сопутствующую патологию;
- информировать пациентку о рисках развития рецидива заболевания.

Выбирая оптимальную тактику для достижения беременности, врачи оценивают репродуктивные прогнозы, при этом обязательно учитывают рекомендации онколога о реализации репродуктивной функции в кратчайшие сроки и высокие риски рецидива заболевания. Поэтому достижение беременности у данной группы пациенток – это совместная работа онколога и репродуктолога. В исследовании, которое представила докладчица, было оценено 418 пациенток, их гормональный статус, возраст. Все женщины получали гормонотерапию по поводу атипической гиперплазии или рака эндометрия. Беременности достигли 53% пациенток из тех, у которых стоял вопрос о реализации репродуктивной функции, как с применением методов вспомогательных технологий, так и без методов ВРТ.

Средний возраст пациенток довольной молодой – 35,4 года. При этом 46% составляют пациентки до 35 лет, то есть женщины молодого репродуктивного возраста (рисунок). Четверть из них планируют достичь беременности естественным путем. Однако надо помнить о том, что время ожидания спонтанной беременности ограничено, поэтому надо исключить трубно-перитонеальный фактор бесплодия, имея в арсенале гистеросальпингографию, ультразвуковую гистеросальпингографию и лечебно-диагностическую лапароскопию. Проведя анализ состояния маточных труб в группе пациенток, репродуктологи пришли к выводу, что у 60% из них возможна беременность естественным путем, то есть их маточные трубы, согласно одному из методов исследования, проходимы. При этом рецидив заболевания, к сожалению, у этой группы пациенток встретился в 30% случаев. Довольно высокий процент.

45% пациенток – женщины молодого репродуктивного возраста, из них 24% планируют беременность естественным путем

Рисунок. Возрастная структура пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия

Таблица 1. Рецидивы атипической гиперплазии и рака эндометрия
(по данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена)

Диагноз	Количество рецидивов		Пятилетняя безрецидивная выживаемость, %	Медиана (мин. – макс.), месяцы	p
	n	%			
Атипическая гиперплазия эндометрия (n = 196)	50	26	72	18 (6–76)	0,0548
Рак эндометрия (n = 143)	51	36	57	13 (4–137)	

Что делать при отсутствии беременности? Прибегать к ВРТ или дальше ждать беременности естественным путем, а при рецидиве заболевания проводить хирургическое лечение либо повторять консервативный метод лечения? Частота рецидивов атипической гиперплазии и рака эндометрия довольно высока. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, рецидив атипической гиперплазии встречается в 26% случаев, рака эндометрия – в 36%. При этом сроки возникновения рецидива крайне разнятся – от 4–6 месяцев до десятков лет (табл. 1).

Результаты демонстрируют возможность развития рецидива как в ранние сроки – спустя всего 4–6 месяцев после окончания первичного лечения и достижения полного ответа, так и в поздние сроки – максимально через 80 месяцев, то есть через 6,5 лет.

> Врачи оценивают репродуктивные прогнозы, учитывая рекомендации онколога о реализации детородной функции в кратчайшие сроки и высокие риски рецидива заболевания

Клинический пример 1

Пациентка 34 лет. По данным гистологического исследования был поставлен диагноз «атипическая гиперплазия эндометрия», по поводу чего она получала гормонотерапию. После излечения встал вопрос о беременности. Маточные трубы непроходимы. Пациентке, несмотря на молодой возраст, рекомендовано достижение беременности методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Клинический пример 2

Пациентка 27 лет. В анамнезе атипическая гиперплазия, которая выявлена в ходе лапароскопии по поводу бесплодия, маточные трубы проходимы. Пациентка получила гормонотерапию, удалось добиться излечения. Поскольку пациентка планировала беременность, были проведены циклы стимуляции овуляции, не давшие эффекта. Данные ультразвукового исследования заставили вновь подозревать патологию эндометрия. Обнаружен рецидив атипической гиперплазии, вновь последовала гормонотерапия. Учитывая рецидив, который развился через два года после гормонотерапии, рекомендована реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки методом ЭКО.

Вторая группа пациенток – это женщины старшего и позднего репродуктивного возраста, составившие 54%. Учитывая возраст женщин, специалисты ориентируют их на достижение беременности методом ВРТ. Оценив их гормональный статус и сравнив его с тем, что показали пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, врачи обнаружили, что они аналогичны, то есть программы ЭКО проводятся им такими же способами, что и пациенткам с трубно-перитонеальным бесплодием.

Пациентам старшей возрастной группы проводят преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ), поскольку известно, что с возрастом растет количество анеуплоидных эмбрионов.

Клинический пример 3

Пациентка 43 лет с сохраненным овариальным резервом. На этапе планирования беременности ей был поставлен диагноз «атипическая гиперплазия эндометрия». Пациентка получала гормонотерапию. Учитывая возраст, специалисты ориентировали женщину на программу ЭКО. Получено 20 яйцеклеток, из которых 11 дали бластоцисты высокого качества. По результатам ПГТ, только четыре эмбриона были пригодны к переносу, то есть хромосомных аномалий не было всего лишь в четырех эмбрионах из 20 полученных. Сейчас пациентка беременна после переноса эмбриона (после ПГТ).

Таблица 2. Эффективность ВРТ: частота наступления беременности у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия (собственные данные 2018–2021 гг.)

Метод ВРТ	До 35 лет (среднее количество попыток 1,7)	35–40 лет (среднее количество попыток 2,3)	40+ лет (среднее количество попыток 3,6)
ЭКО	50%	25%	0
ЭКО-крио	53%	50%	57%
ЭКО-ОД		100%	29%

Если беременность не наступает, встает вопрос о повторной программе ЭКО или ЭКО-крио после повторного заключения онкогинеколога о возможности проведения программы ВРТ

Важно оценить состояние эндометрия и уделить ему пристальное внимание, потому что все современные протоколы гормонотерапии при лечении атипической гиперплазии и рака эндометрия включают в себя три-четыре протокола гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием. В случае рецидива это еще три-четыре гистероскопии с выскабливанием. Если в популяции частота гипоплазии эндометрия составляет 5–10%, то у этих пациенток процент достигает 34, то есть повышается роль эндометриального фактора в наступлении беременности.

> По данных многих исследований, ВРТ не увеличивают риски рецидива заболевания – развития рака эндометрия

Врачам, которые ведут пациентку, перенесшую атипическую гиперплазию или рак эндометрия, необходимо решить следующие вопросы:

- количество переносимых эмбрионов;
- проведение офисной гистероскопии со скретчингом эндометрия;
- доза эстрогенов и наиболее применимая для пациентки формула эстрогенов;
- использование дополнительных сред, улучшающих рецептивность эндометрия;
- возможность суррогатного материнства.

Клинический пример 4

Пациентка 34 лет получала гормонотерапию по поводу атипической гиперплазии. Была проведена программа ЭКО, получено четыре эмбриона. Проведены три программы ЭКО-крио с заместительной гормонотерапией с большими дозами эстрогенов. Ни в одной из программ толщина эндометрия не превышала 5–6 мм. В последней программе беременность, к счастью, наступила, но закончилась самопроизвольным выкидышем.

Таким образом, репродуктивные потери у таких пациенток очень высоки, поэтому при выраженной гипоплазии следует вовремя ориентировать их на программы суррогатного материнства.

При этом эффективность ВРТ достаточно высока. В программах ЭКО при свежих стимуляциях, с собственным генетическим материалом у пациенток младше 35 лет частота наступления беременности составляет 50%. В возрасте 35–40 и старше 40 лет она, к сожалению, ниже, чем у пациенток с трубно-перитонеальным фактором. Зачастую специалисты вынуждены переходить на программы ЭКО-крио, так как прицельное внимание уделяется толщине эндометрия. И в ЭКО-крио частота наступления беременности довольно высока: в группе до 35 лет – 53%, 35–40 лет – 50%, 40+ – 57%. Однако в группе 40+ используются эмбрионы, которым

были проведены ПГТ, то есть стопроцентно проверенные эмбрионы без каких-либо хромосомных аномалий.

Оценив эмбриологический этап у пациенток в группе с атипической гиперплазией и раком эндометрия, К.В. Краснопольская не заметила значительной разницы по проценту выхода бластоцист от оплодотворившихся ооцитов в сравнении с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, то есть по эмбриологическому этапу они абсолютно аналогичны пациенткам с трубным бесплодием.

К.В. Краснопольская обратила внимание на частоту ранних репродуктивных потерь. Несмотря на то что удается добиться таких высоких процентов наступления беременности, репродуктивные потери тоже высоки: в возрасте до 35 лет выкидыши встречаются в 36% случаев, анэмбриония – в 18%, у 35–40-летних – 16,6% выкидышей, в группе 40+ – 40% неразвивающихся беременностей. Но поскольку в последней группе используются эмбрионы после ПГТ, разумеется, генетических аномалий нет и не проводится цитогенетическое исследование. А если оно проводилось в группе женщин молодого возраста, то анеуплоидий выявлено не было. Сроки прерывания беременности у большинства женщин – 6–7 недель, у 24% – 8–9 недель беременности.

Необходимо учитывать количество эмбрионов без выявленных анеуплоидий по данным преимплантационного генетического тестирования, наличие/отсутствие гипоплазии эндометрия, возраст пациентки, риски развития рецидива заболевания и исходя из этого своевременно ориентировать пациентку на использование ооцитов донора либо на программу суррогатного материнства.

Что касается онкологических рисков ВРТ, то, по данных многих исследований, ВРТ не увеличивают риски рецидива заболевания – развития рака эндометрия.

Важна последовательность действий с пациенткой. На первом этапе, разумеется, необходимо получить разрешение онкогинеколога о том, что беременность, в том числе в программах ВРТ, не противопоказана. Далее уже репродуктолог решает, какую оптимальную тактику выбирать для достижения беременности: спонтанная беременность либо вспомогательные репродуктивные технологии. Для оценки срока контроля эндометрия целесообразно проведение преимплантационного генетического тестирования у пациенток старшего репродуктивного возраста. Важно своевременное ориентирование пациенток на программы суррогатного материнства, а также решение вопроса о переходе к программам ЭКО с использованием ооцитов донора (ЭКО-ОД).

> Важно своевременно ориентировать пациенток на программы суррогатного материнства, а также на использование ооцитов донора

Клинический пример 5

Пациентка 37 лет, в анамнезе атипическая гиперплазия эндометрия, гормонотерапия. Позже по данным лапароскопии у пациентки выявлена высокодифференцированная аденокарцинома. Вновь назначена гормонотерапия. После рецидива пациентке провели программу ЭКО, перенесли эмбрионы, но беременность не наступила. Вновь по данным гистологического исследования обнаружена высокодифференцированная аденокарцинома, то есть уже третий рецидив заболевания. Проведена лапароскопия с экстирпацией матки с маточными трубами. Сейчас пациентке проведены две программы ЭКО с целью накопления эмбрионов, планируется перенос суррогатной матери.

Клинический пример 6

Пациентка 38 лет, атипическая гиперплазия эндометрия. Проведена гормонотерапия. В программе ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием получено шесть здоровых эмбрионов. Два перенесли, беременность закончилась родами.

Диагноз «атипическая гиперплазия» или «рак эндометрия» не является каким-то ключевым и основополагающим в плане выбора тактики достижения беременности, каждый случай индивидуален. И следует учитывать как риски рецидива заболевания, так и шансы на получение генетического материала с собственными клетками. НОП [2030]

ФОТОВЫСТАВКА

(МЕД)БРАТЬЯ И СЕСТРЫ

В московском саду им. Баумана открылась фотовыставка. Эта акция – часть большого проекта Фонда борьбы с лейкемией (https://leikozu.net), призванного подчеркнуть значимость профессии и поддержать средний медицинский персонал.

Пандемия COVID-19 заставила нас по-новому взглянуть на профессию врача. Однако есть те, чье участие в процессе выздоровления не менее значимо, хотя не так заметно. Именно медицинские сестры и братья проходят с пациентами весь путь лечения и зачастую выгорают эмоционально. Задача выставки – показать значимость их профессии через красоту образов.

При создании портретов их автор – фотограф Мария Венславская-Грибина вдохновлялась портретами эпохи Возрождения, воспевавшей личность, свободу, красоту и активную созидающую деятельность человека как самую высшую ценность.

Рядом с каждым портретом небольшая цитата: воспоминание пациента о «своем» медбрате или медсестре, благодарность за помощь, внимание и неравнодушие.

Участниками проекта стали сотрудники онкологических отделений НМИЦ гематологии Минздрава РФ, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, МКНЦ им. А.С. Логинова – те, кто ежедневно сталкивается со сложными диагнозами, но не теряет мужества и присутствия духа. Выставка организована при поддержке «Янссен», подразделения фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон».

В прошлом номере журнала мы познакомили читателей с другим проектом Фонда – портретами онкологов, рассуждающими о важности равноправного диалога врача и пациента.

Фонд борьбы с лейкемией помогает взрослым людям старше 18 лет с онкологическими заболеваниями системы крови: лейкозами, лимфомами, депрессией кроветворения. Фонд оказывает поддержку по трем основным направлениям: трансплантация костного мозга, адресная помощь, безвозмездное донорство.

Людмила, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Я лежала с экстренным внутренним кровотечением, у меня была медсестра добрее мамы. И утку выносила, и обезболивала по просьбе. Считаю, что в тот раз все были ангелы, даже женщина, делавшая мне пункцию забрюшинного пространства».

(Анонимно)

Татьяна, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Мне запомнилась медсестра из отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга: молодая, высокая, спокойная, грамотная, никогда не теряется, никакого аврала, всё по порядку, ухаживает за всеми, как мама. Шутки-прибаутки, хороший юмор, всегда в настроении, спокойный голос: сейчас всё решим. Так выглядит стабильность. Я, такая взрослая, смотрела на нее – и хотела к ней прижаться».

(Мария Р., диагноз – множественная миелома)

Марина, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Я провела в стерильном боксе 5 месяцев. За это время узнала всех медсестер и санитарок по имени, всем была рада. Но больше всего запомнила медсестру, приходившую через день, чтобы обработать подключичный катетер. Это была общительная, солнечная, всегда добродушная и отзывчивая медсестра, которая всё мне объяснила и придала сил в борьбе. Спасибо, что есть такие замечательные люди!»

(Кристина Х., диагноз – острый лейкоз)

Гаянэ, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

«У моей медсестры была уникальная способность разговаривать со мной как со здоровым человеком. Как будто она работает в салоне красоты, я ее клиентка – и мы решили немного поболтать о жизни. Словно нет болезни, страхов, боли, одиночества в боксе... А есть здоровая жизнь, маленькие радости, выходные дни, дети, житейские проблемы. После ее ухода я вновь чувствовала себя частью этого здорового удивительного мира, который был за маленьким окошечком моего бокса. И начинала ждать нашей следующей встречи».

(Ирина Х., диагноз – миелодиспластический синдром)

ФОТОВЫСТАВКА

Даниэль, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Еще был медбрат, имени не помню. Молодой, уверенный, грамотный, очень быстро делал все процедуры, как-то по-другому, чем медсестры, более технично, отработанные до автоматизма действия. Немногословный, спрашивал и отвечал по делу, но было ощущение, что я как за каменной стеной».

(Михаил С., диагноз – острый лейкоз)

Ольга, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Я словно попала в сказку. Такого отношения к пациентам я нигде больше не встречала. Старшая медсестра отделения перестилала постель. Сестра-хозяйка, санитарочки приносили свежие ночнушки и одеяла, развлекали, успокаивали, стригли, выслушивали. Сестрички тоже заботливые. Прибегали по кнопке, объясняли, обезболивали, приносили воду и лекарства. Есть что вспомнить и за что быть благодарной тем, для кого поддержка и помощь – профессия. И не выгорели от не огромных зарплат и ежедневных свиданий со смертью. Низкий поклон и огромное человеческое спасибо им».

(Елена В., диагноз – лимфома Ходжкина)

Татьяна, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Первое впечатление такое было: опытный специалист с четкими движениями, даже немного строгая. Но потом я поняла, что это добрейшей души человек! Она всё объясняла, внимательно выслушивала, не говорила ничего лишнего, ведь мы, пациенты, как губка впитываем любую информацию. Всегда успокоит и приободрит, даст уверенность, что ты в надежных руках светил медицины и их помощников – медперсонала среднего и младшего звена. Атмосфера, в какую я попала в отделении трансплантации костного мозга, располагает к тому, чтобы жить! Здесь не может быть по-другому!»

(Ирина Ф., диагноз – острый лейкоз)

Наталия, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

«Когда я отходила после одной неприятной операции, медсестра подошла и погладила меня по руке. Это был жест дружеской милосердной поддержки. Мне тогда это было очень нужно. Очень человечно относилась к моей маме, трясущейся от ужаса, и к мужу. Успокаивала, как могла, сочувствовала, бодрила, причем знала, что бодрить надо делом – поручала маме приготовить жидкую еду, а мужу какие-то еще дела – это их отвлекало».

(Евгения П., диагноз – апластическая анемия)

Екатерина, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Года три назад в реанимации лежала, сестринский персонал там был милый. Особенно одна – с присказками всё делала! Завтрак принесет: "Ну что, девоньки, каша манная – любовь обманная!" Или увидит слезы, легонько погладит – ненавязчиво, хорошо. Жаль, не помню, как зовут».

(Анонимно)

Анастасия, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Когда я попала в отделение химиотерапии Витебского областного онкодиспансера, у меня сразу же сложилось впечатление, что медсестры здесь хорошие. И сразу получила лайфхак: "Ну как, устроилась? Конечно, палата не очень: на шестерых, ни туалета, ни душа, один умывальник, но ты все свои водные процедуры можешь выполнять вот в этой санкомнате, здесь редко кто бывает, а вечером вообще занимай спокойно, хочешь – помойся от души." На следующих химиях она мне тоже раскрывала секреты больничных будней пациента, то место поудобнее порекомендует, то просто похвалит лечащего доктора, то как от тошноты избавляться. Спасибо вам огромное, с вами было спокойно идти по пути!»

(Наталья Г., диагноз – острый лейкоз)

ФОТОВЫСТАВКА

Светлана, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

«Медсестры у меня были все как на подбор – чудесные. Пока отходила от наркоза уже в палате, медсестра подошла раз пять проверить, мутит ли меня, как я вообще, не надо ли меня накрыть еще одеялком, не дует ли от окна – всё это с ощутимой заботой в голосе. Ей правда было небезразлично мое самочувствие».

(Елена А., диагноз – лимфома Ходжкина)

Алена, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова

«У меня были замечательные медсестры, просто огонь. Я их после ночного дежурства возила по Москве, потому что они обе ни разу за 10 лет работы города не видели, так как сразу на поезд – и домой. Мы даже лет пять поддерживали отношения».

(Надежда Л., диагноз – лимфома Ходжкина)

Патимат, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

«Была у меня медсестра в ОКБ № 1 Екатеринбурга, поистине героическая женщина. Я ни у кого не видела столько веры в глазах и уверенности. Она первая прибегала ко мне на помощь, когда мне становилось плохо от препаратов химии, и когда я смотрела на нее, у меня не было и доли сомнения в том, что она меня сейчас "вытянет", потому что она всегда четко знала, что надо делать, но самое главное, она ВЕРИЛА в меня. Тот момент, когда смотришь в ее глаза, а там читается: "Ты сильная, ты справишься"».

(Евгения Ж., диагноз – лимфома Ходжкина)

Галина, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Я очень боялась капельницы: препарат с кучей побочек, в том числе анафилактический шок, и вены плохие. Медсестра сразу все про меня считала и очень подробно и спокойно поговорила со мной... а потом чуть надавила, когда я хотела слиться и написать отказ... ерунда какая-то получается на словах. На деле это была и поддержка, и помощь – только не медицинская, а больше даже психологическая. И высший пилотаж в манипуляции... когда в итоге все вышло идеально...»

(Людмила М., диагноз – миелофиброз)

Александра, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Нижайший мой поклон реанимационным медсестрам, бесконечно ими восхищен и безмерно благодарен за спокойствие, быстроту реакции, точность действий, 100%-ное попадание в вену в кромешной темноте, даже не разбудив, похвалу за старания и просто за профессионализм. Человеколюбие и искреннее желание помогать нельзя в себе развить – этот дар идет от сердца. Спасибо вам за ваш труд, и будьте здоровы!»

(Юрий Ч., диагноз – острый лейкоз)

Светлана, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Как-то я вышла в семь утра в коридор воды из чайника налить и поняла, что теряю сознание. Из последних сил тянусь к столику в коридоре, пытаюсь ухватиться за несуществующие стены и вижу, как из тумана (в глазах уже все плывет) длинного и пустого больничного коридора на меня бежит дежурная медсестра с криками: "Стоять, Зорька!!!! Кому говорю, стоять!!! А ну, стой!!!" И как-то сразу стало так спокойно, когда тебя, рухнувшую на пол, эта маленькая женщина уверенно подхватывает на руки со словами: "Стой! Стой! Ты чего?! Ну, все, все! Все хорошо, сейчас полежим, подышим"».

(Екатерина В., диагноз – хронический лимфолейкоз)

ФОТОВЫСТАВКА

Ольга, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Когда отходишь от наркоза после тяжелой операции, начинаешь капризничать: "Что вы мне там такое капаете? Всё тело болит". "Это гормоны, девочка моя, еще чуть-чуть потерпи", – услышала я приятный голос, а открыв глаза, увидела белокурого ангела с голубыми глазами. Эти слова, эту улыбку, голубые глаза и белокурые волосы я буду помнить всегда. Спасибо тебе за твой труд, доброту, невероятную силу и чистоту духа. Спасибо, что когда-то выбрала профессию медсестры и помогаешь людям оправиться и окрепнуть морально и физически после тяжелых потерь, неприятных процедур и непонятных прогнозов врачей».

(Александра М., диагноз – острый лейкоз)

Ксения, НМИЦ гематологии Минздрава России

«В сложный период болезни большое значение имеют люди рядом с тобой, которые поддерживают тебя и стараются помочь. И я сейчас не о врачах, а о "бойцах невидимого фронта" бесконечных больничных коридоров – медсестрах и медбратьях. Очень сложно, наверное, ежеденевно встречать сложности, боль, отрицание диагноза и при этом оставаться людьми, сохранять себя для семьи и близких, помогать пациентам, учиться и развиваться. Сложно, но все, кого я встречал, доказывают – возможно. Низкий вам поклон за ваш труд!»

(Константин А., диагноз – острый лейкоз)

Татьяна, НМИЦ гематологии Минздрава России

«Профессия медицинской сестры – самая гуманная, человечная и незаменимая. Низкий поклон всем медицинским сестричкам отделения трансплантации костного мозга НМИЦ гематологии на Динамо за их титанический труд во время спасения онкогематологических больных. Вы творите буквально чудеса, возвращая людей после пересадки стволовых клеток к жизни. Всех благ вам!»

(Ольга В., диагноз – острый лейкоз)

Научно-практическая конференция

«ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ. ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ КАЖДЫЙ ВРАЧ – II»

24–25
сентября
2021

Место проведения:
г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72, СПб больница РАН

Организаторы конференции:
Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук
Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Конференция «Поддерживающая терапия в онкологии. Что должен знать каждый врач» будет организована в полном соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями и Методическими рекомендациями МР 3.1/2.10198-20 «Рекомендации по проведению профилактических мероприятий по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) при осуществлении конгрессной и выставочной деятельности». В месте проведения конгресса будут организованы пункты контроля температуры тела, обеспечена возможность обработки рук антисептическими средствами, организована выдача одноразовых защитных респираторных масок.

Документы по данному мероприятию представлены в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов НМО.

Учитывая нарастание объемов задач, поставленных перед амбулаторным онкологическим звеном и организации ЦАОП, а также активное внедрение новых методов лечения в рамках Национальной онкологической программы, требуется повышение уровня осведомленности врачей об осложнениях противоопухолевой терапии и возможностях их коррекции.

Приглашаем вас принять участие в конференции!

Подробная информация о мероприятии и регистрация на сайте
https://spbkbran.ru/ru/ran-oncology-conference-2021

реклама

Влияние нутритивной недостаточности на клинические исходы у онкологических больных. Новые рекомендации ESMO по кахексии

Своевременная оценка нутритивного статуса и коррекция нутритивной недостаточности у онкологических пациентов играют важную роль в повышении эффективности противоопухолевого лечения и улучшении качества жизни. Проблеме нутритивной недостаточности и современным методам ее диагностики и коррекции был посвящен симпозиум, организованный компанией NUTRICIA в рамках VII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» в июне 2021 г.

Нутритивная поддержка как часть мультидисциплинарного подхода лечения у онкологических больных

Алессандро ЛАВИАНО (Alessandro LAVIANO),
доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней на факультете трансляционной и точной медицины университета «Сапиенца» (Рим, Италия), приглашенный профессор-исследователь Государственного медицинского университета «Сиракьюс» (Нью-Йорк, США), руководитель отделения клинического питания Университетской клиники «Сан-Андреа» (Рим, Италия)

Согласно статистическим данным, представленным докладчиком, в Европе показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями достигают 22,8%, показатели смертности составляют 19,5% [1]. Несмотря на совершенствование диагностических алгоритмов раннего выявления рака и методов лечения, в настоящее время имеется ряд сложностей в ведении онкологических пациентов.

Так, на фоне снижения показателей смертности наблюдаются увеличение показателей онкозаболеваемости и рост инвалидизации пациентов [2]. Кроме того, противоопухолевая терапия в условиях реальной клинической практики зачастую оказывается не такой эффективной, как это показывают проспективные клинические исследования [3]. Не следует забывать о высокой стоимости новых противоопухолевых препаратов или так называемой «финансовой токсичности», что ограничивает доступность их применения [4]. Недостаточное внимание уделяется и качеству жизни онкологических пациентов при разработке новых противоопухолевых препаратов [5]. Существенную роль в повышении эффективности противоопухолевого лечения играет слаженная работа мультидисциплинарной команды, которая состоит не только из хирурга, химиотерапевта и лучевого терапевта, но и медсестры, нутрициолога, физиотерапевта, психолога, соцработника и других специалистов. К сожалению, в реальной практике мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с онкологическими заболеваниями встречается не всегда.

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями. В исследовании Q. Zhang и соавт. (2021), проведенном в Китае, было показано, что нарушение нутритивного статуса умеренной и тяжелой степени тяжести имело место у более чем 2/3 онкологических пациентов [6]. Нарушение питания и метаболизма у пациентов с онкологическими заболеваниями может приводить к изменению состава тела, где ключевым является потеря мышечной массы. Согласно результатам исследования L. Martin и соавт. (2018) с участием 1139 больных колоректальным раком, у 12% пациентов выявлялась саркопения (уменьшение объема мышечной массы), у 16% пациентов – миостеатоз (инфильтрация жировой ткани в мышечную), у 16% – саркопения в сочетании с миостеатозом [7].

Немаловажно, что наличие саркопении у онкологических больных негативно влияет как на исходы противоопухолевого лечения, так и на качество жизни пациентов. Так, например, в исследовании A.J. Grossberg и соавт. (2016) было показано, что снижение мышечной массы у больных плоскоклеточным раком головы и шеи до проведения им лучевой терапии негативно влияло на показатели выживаемости и локорегионарного контроля [8]. R.D. Nipp и соавт. (2018) показали, что саркопения у пациентов с распространенным раком негативно влияет на качество жизни. Депрессия развивалась чаще в группе пациентов с саркопенией, чем без нее [9].

Таким образом, нутритивная поддержка является неотъемлемой частью лечения онкобольных. Проводить нутритивную поддержку при наличии нутритивной недостаточности или риске ее развития следует как можно раньше, т.е. с момента постановки диагноза, и далее на всех этапах противоопухолевого лечения.

В целом ряде исследований было показано, что ранняя нутритивная поддержка способствует значимому снижению смертности, улучшению функционального статуса и качества жизни онкобольных [10–15].

Проведение нутритивной поддержки является не только неотъемлемой частью противоопухолевого лечения, но и важным компонентом последующей реабилитации пациентов. После выписки из стационара пациентам также следует рекомендовать применение продуктов специализированного лечебного питания. В рандомизированном клиническом исследовании S. Tan и соавт. (2021) с участием более 200 пациентов после хирургического лечения колоректального рака было продемонстрировано, что спустя 3 месяца доля пациентов с саркопенией, получавших после выписки из стационара пероральные специализированное сипинговое питание, была достоверно меньше по сравнению с пациентами контрольной группы, не получавшими сипингового питания. Более того, у пациентов, принимавших специализированное сипинговое питание, было достоверно меньше случаев модификации адъювантной химиотерапии, таких как отсрочка, снижение дозы или прекращение курса, по сравнению с пациентами, не принимавшими сипинг (21,2% против 36,8%, p = 0,024 соответственно) [16].

Резюмируя вышесказанное, профессор Алессандро Лавиано констатировал, что на современном этапе отмечается трансформация рака из быстроразвивающегося и смертельного заболевания в хроническую и инвалидизирующую патологию. Нутритивная недостаточность считается одним из значимых осложнений опухолевого процесса, которое приводит к ухудшению непосредственных и отдаленных результатов противоопухолевого лечения: вынужденным перерывам химиотерапевтического и лучевого лечения, увеличению послеоперационных осложнений и сроков госпитализации, ухудшению показателей выживаемости и, что не менее важно, снижению качества жизни пациентов. Нутритивная поддержка в рамках мультидисциплинарного подхода ведения онкологических пациентов является неотъемлемой частью противоопухолевого лечения и реабилитации.

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Новые рекомендации ESMO меняют правила игры в области онкологии

Янн АРЕНДС (Jann ARENDS),
председатель рабочей группы по вопросам питания и метаболизма Германского общества гематологии и онкологии, старший консультант по паллиативной помощи медицинского центра Фрайбургского университета (Фрайбург, Германия)

Докладчик сфокусировал выступление на последних рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO) по кахексии, которые были опубликованы в начале 2021 г. Прежде всего он отметил, что риск развития нутритивной недостаточности у онкологических пациентов очень высок. Распространенность нутритивной недостаточности у онкологических пациентов, по данным K.M. Marshall и соавт. (2018), при ряде локализаций может достигать 60% [17]. При оценке влияния индекса массы тела (ИМТ) и потери массы тела на показатели выживаемости более 8000 онкологических пациентов из Европы и Канады, проведенной L. Martin и соавт. (2015), было показано, что ИМТ и потеря массы тела являются независимыми прогностическими признаками выживаемости пациентов [18].

Несмотря на значимость проблемы, диагностика и коррекция нутритивной недостаточности у онкологических пациентов проводятся далеко не всегда. Это демонстрируют результаты международных исследований. По данным многоцентрового исследования, проведенного во Франции, нутритивная недостаточность при раке ЖКТ имела место у 52% пациентов, при этом у 43% степень тяжести нутритивной недостаточности была определена неверно, большинство пациентов с тяжелой нутритивной недостаточностью вообще не получали какой-либо нутритивной поддержки [19]. В другом исследовании с участием более 220 пациентов из Ирландии было показано, что примерно половине больных оценка нутритивной недостаточности и нутритивная поддержка были проведены несвоевременно [20].

Только в 25% медицинских университетов США в учебную программу входит обучение проведению нутритивной поддержки пациентов, при этом в большинстве онкологических центров США до сих пор отсутствуют универсальные скрининговые шкалы для оценки нутритивной недостаточности [21]. Систематический обзор 24 исследований, проведенных в США, Европе, на Ближнем Востоке, в странах Африки и Австралазии, показал, что вопросы питания недостаточно встроены в систему медицинского образования [22].

Между тем, по мнению д-ра Арендса, нутрититивный статус пациента оказывает значимое влияние не только на его общее самочувствие, повседневную активность и качество жизни, но и прежде всего на его ответ на противоопухолевую терапию, ее переносимость и в конечном счете показатели выживаемости. Вне всякого сомнения, питание должно быть обязательной составляющей оптимальной поддерживающей терапии онкологических пациентов. В связи с этим ключевые подходы к диагностике нутритивной недостаточности и рекомендации по нутритивной поддержке были подробно освещены в недавно опубликованных практических рекомендациях ESMO по коррекции кахексии у онкологических больных [23].

В рекомендациях ESMO 2021 г. подчеркивается, что скрининг недостаточности питания должен проводиться всем онкологическим пациентам с момента постановки диагноза. Пациентам при постановке диагноза онкологического заболевания обязательно проведение скрининга для оценки риска нутритивной недостаточности с учетом оценки потребляемой пищи, изменений веса и ИМТ. Для чего могут использоваться, например, такие шкалы, как NRS-2002 (Nutrition Risk Screening 2002), MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) и др. У пациентов с риском нутритивной недостаточности по результатам скрининга необходимо проведение комплексной оценки, включающей в себя оценку таких показателей, как нутритивный статус (вес, потеря веса за последнее время, ИМТ, потребление белка и энергии, состав тела), метаболический статус (системное воспаление, расход энергии), функциональный статус (общее состояние, физическая активность и др.), наличие нарушений функций ЖКТ, оценка психологического состояния, получаемые лекарственные препараты и их влияние на аппетит и потребление пищи, состояние пациента с точки зрения стадии его онкологического заболевания.

Согласно рекомендациям ESMO 2021, все пациенты, получающие противоопухолевое лечение, независимо от их ожидаемой продолжительности жизни, и пациенты, не получающие противоопухолевую терапию, с ожидаемой продолжительностью жизни более нескольких месяцев, должны получать необходимую нутритивную поддержку (сипинг, зондовое питание или парентеральное питание при необходимости). Не рекомендуется проводить интенсивную нутритивную поддержку пациентам, не получающим противоопухолевую терапию, если их ожидаемая продолжительность жизни от нескольких недель до нескольких месяцев. Таким пациентам проводится оценка симптомов, даются рекомендации по диете и возможно применение сипинга. Если ожидаемая продолжительность жизни менее нескольких недель, рекомендуется сконцентрироваться в большей степени на облегчении симптомов.

При выборе продукта для нутритивной поддержки следует учитывать нутритивные особенности онкологических пациентов. Согласно новым рекомендациям ESMO 2021, потребность онкобольного в энергии составляет 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, потребность в белке – не менее 1,2 г/кг массы тела в сутки (по возможности до 2 г/кг массы тела в сутки). Наличие воспалительных проявлений диктует необходимость в качестве источника энергии отдавать предпочтение жирам перед углеводами. Следует помнить, что каждое нутритивное вмешательство должно сочетаться с физической активностью пациента для улучшения усвоения организмом нутриентов.

При проведении нутритивной поддержки прежде всего необходимо проводить модификацию объема пищи с ее обогащением, в частности белком. При этом следует стараться максимально уменьшить симптомы, отрицательно влияющие на потребление пищи (тошноту, рвоту, болевой синдром). Нутритивные потребности онкобольных, особенно в ходе химиолучевой терапии, могут быть удовлетворены при назначении дополнительного источника перорального питания в виде сипинга, особенно обогащенного белком и омега-3 ПНЖК, поскольку они оказывают дополнительные положительные эффекты.

В случае недостаточности перорального питания рекомендуется переводить пациента на энтеральное или парентеральное питание. Для увеличения физической активности и укрепления мышечного аппарата онкологическому пациенту рекомендуется назначать консультации соответствующих специалистов.

В целом практические рекомендации ESMO 2021 говорят о необходимости проведения своевременного и регулярного скрининга риска нутритивной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями и определяют показания для проведения нутритивной поддержки. Особое внимание уделяется роли мультидисциплинарной помощи онкологическим пациентам, которая должна включать в себя нутритивные и медикаментозные вмешательства, рекомендации по физической активности и психосоциальной поддержке.

В заключение Янн Арендс подчеркнул, что нутритивная недостаточность зачастую является недостаточно диагностируемым и нелеченым состоянием даже у тяжелых онкологических пациентов. Разработанные новые рекомендации ESMO по кахексии помогут решить эти проблемы при их широком использовании в повседневной клинической практике.

Нутритивная поддержка в онкологии. От рекомендаций к практике

Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

В начале выступления профессором Т.Ю. Семиглазовой были представлены результаты опроса, проведенного Е.В. Гамеевой и соавт. (2020), по осведомленности врачей-онкологов о методах оценки нутритивной недостаточности и нутритивной поддержки у пациентов. В опросе участвовали специалисты, оказывающие специализированную помощь по профилю «онкология» в медицинских учреждениях субъектов РФ в период с 2018 по 2019 г. [24].

Данные опроса показали, что только 65% респондентов считают обязательным скрининг нутритивной недостаточности пациентов с онкологическими заболеваниями. Более 30% врачей не используют или не знают ничего о скрининге нутритивной недостаточности и методах его проведения. Никогда не используют и не знают о существовании методов расчета нутритивной потребности 36% специалистов. Было выявлено, что в 27–53% случаев нутритивная поддержка не проводится на том или ином этапе ведения онкологического пациента: 53% специалистов не проводят нутритивную поддержку на догоспитальном этапе, 27% врачей сообщили, что нутритивная поддержка не проводится при нахождении пациента на лечении в отделении, 42% врачей сообщили, что нутритивная поддержка не проводится после выписки пациента из стационара. Кроме того, 50% опрошенных специалистов не используют в отделении или вовсе не знают об энтеральном пероральном питании – сипинге [24].

Между тем в современных рекомедациях по ведению онкологических больных таких ведущих российских медицинских онкологических сообществ, как Ассоциация онкологов России (АОР), Российское общество клинической онкологии (RUSSCO), Общество специалистов по поддерживающей терапии в онкологии (RASSC), все более значимая роль отводится нутритивной поддержке. В 2020 г. информация по нутритивной поддержке была уже включена в клинические рекомендации по ведению пациентов с злокачественными новообразованиями, одобренные Минздравом РФ, при раке

ротоглотки, полости рта, губы, слюнных желез, пищевода и кардии, гастроинтестинальных стромальных опухолях, раке желудка и печени (гепатоцеллюлярный рак) [25–27].

Нутритивная поддержка рекомендована больным, проходящим противоопухолевую терапию. Следует пристально следить за потреблением онкологическими пациентами достаточного количества белка, энергии и других питательных веществ. Нутритивная поддержка пациентов, способных принимать пищу перорально, должна основываться на рекомендациях по выбору продуктов с высоким содержанием белка, в частности с использованием высокобелкового, гиперкалорийного, перорального специализированного питания (сипинга). Установлено, что обеспечение онкологических больных высокобелковым сипингом благоприятно влияет на увеличение продолжительности и качества жизни. В метаанализе, проведенном A.L. Cawood и соавт. (2012), было показано, что применение высокобелкового сипинга у пациентов с нутритивной недостаточностью способствовало снижению частоты осложнений [28]. Кроме того, важно учитывать тот факт, что до 70% онкологических пациентов, проходящих химиотерапию и/или лучевую терапию, страдают от сенсорных нарушений, которые могут негативно влиять на потребление пациентами пищи и их нутритивный статус [29].

Учеными Исследовательского центра «Нутриция» совместно с онкологами Медицинского центра университета Гренингена (Нидерланды) было проведено сенсорное исследование, результаты которого продемонстрировали, что у пациентов с инверсией вкуса, получавших противоопухолевую терапию, наблюдалась достоверная разница между вкусовыми предпочтениями. В связи с чем при выборе сипинга крайне важно учитывать наличие у онкологических больных нарушений восприятия вкусов. Согласно исследованию, пациенты с инверсией вкуса выбирали следующие три наиболее понравившихся вкуса сипинга Нутридринк Компакт Протеин: согревающий вкус имбиря и тропических фруктов (69%), охлаждающий фруктово-ягодный вкус (94%) и нейтральный вкус (77%) [30].

Не вызывает сомнений тот факт, что нутритивная поддержка оказывает непосредственное влияние на качество жизни и показатели выживаемости больных со злокачественными новообразованиями. Профессор Т.Ю. Семиглазова привела собственные данные по оценке влияния нутритивной недостаточности на пятилетнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов с местнораспространенным раком желудка в рутинной практике. Результаты исследования показали, что у пациентов с нутритивной недостаточностью пятилетняя БСВ и ОВ были значительно ниже по сравнению с пациентами без нутритивной недостаточности: 15 и 25% против 45 и 64% соответственно.

«Последние несколько лет мы активно проводим нутритивную поддержку всем пациентам с учетом их индивидуальных потребностей. Кроме того, с пациентами работает мультидисциплинарная команда. Все это способствует повышению выживаемости онкобольных», – уточнила Т.Ю. Семиглазова.

Профессор Т.Ю. Семиглазова сформулировала следующие основные выводы:

- нутритивная поддержка – это неотъемлемая часть терапии и реабилитации онкологических больных;
- всем пациентам при установлении диагноза должен обязательно проводиться скрининг недостаточности питания;
- необходим персонифицированный подход к противоопухолевой терапии с учетом нутритивного статуса пациента;
- нутритивная поддержка должна сопровождать каждый этап лечения пациента и соответствовать его потребностям;
- основной принцип проведения нутритивной поддержки: если ЖКТ работает – используй его;
- если возможно, предпочтение следует отдавать пероральному питанию;
- при выборе смеси для нутритивной поддержки важно учитывать повышенные потребности в белке и наличие изменения вкуса у онкологических пациентов.

Далее докладчик кратко перечислила основные шаги, которые могут помочь перейти от рекомендаций к практике.

Во-первых, это повышение осведомленности специалистов о важном прогностическом влиянии нутритивного статуса пациента на исходы противоопухолевого лечения.

Во-вторых, проведение мониторинга оценки нутритивного статуса должно стать отличительным признаком хорошей практики.

В-третьих, важно соблюдение индивидуального подхода в выборе смеси для нутритивной поддержки с учетом потребности пациента.

В-четвертых, необходимо внедрять рекомендации по нутритивной поддержке онкологических пациентов в ежедневную рутинную практику.

В-пятых, осуществлять тесное взаимодействие мультидисциплинарной команды как основы лечения онкологического больного.

В-шестых, наладить обучение специалистов основам оценки нутритивного статуса и проведения нутритивной поддержки. «Обязательное включение модулей для курсантов профильных кафедр онкологии позволит в режиме как очного, так и дистанционного обучения повысить знание врачей по нутритивной поддержке онкологических больных», – подчеркнула профессор Семиглазова.

Подводя итоги симпозиума, Т. Ю. Семиглазова отметила высокую значимость затронутых в ходе симпозиума проблем, прежде всего касающихся единого протокола оценки нутритивного статуса и алгоритма планирования и проведения активной нутритивной поддержки онкологических пациентов. В этой связи большое значение имеют последние клинические рекомендации ESMO 2021 по кахексии у онкологических больных, а также практические рекомендации ведущих российских онкологических обществ по нутритивной поддержке пациентов со злокачественными новообразованиями и их активная интеграция в клиническую практику. Проведение скрининга нутритивной недостаточности при установлении диагноза, дальнейшего мониторинга и нутритивной поддержки на всех этапах противоопухолевого лечения и реабилитации с учетом индивидуальных потребностей пациентов способствуют улучшению качества жизни и увеличению выживаемости больных онкологическими заболеваниями. НОП [2030]

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

НУТРИДРИНК КОМПАКТ ПРОТЕИН — СИПИНГ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ БЕЛКА (18 Г) В МАЛОМ ОБЪЕМЕ (125 МЛ) ДЛЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ПРИМЕНЕНИЕ:

- При подготовке и во время химио- и лучевой терапии
- При подготовке к операции и в период послеоперационной реабилитации

СВОЙСТВА:

- Положительно влияет на эффективность лечения и восстановления[1,2]
- Помогает снизить количество послеоперационных осложнений[1]

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ:

- Назначается в качестве дополнения к рациону по 2 бутылочки в день
- Длительность приема не ограничена, но не менее 14 дней
- Принимать мелкими глотками в течение 20–30 минут

Режим приема в предоперационный период	Режим приема в послеоперационный период	При проведении химиолучевой терапии
2 X	2 X	2 X
10–14 дней	От 14 дней до полного восстановления	От 14 дней до полного восстановления

1. Manasek V. et al. The Impact of High Protein Nutritional Support on Clinical Outcomes and Treatment Costs of Patients with Colorectal Cancer. Klin Onkol. Fall 2016;29(5):351-357.
2. Мошуров И.П и соавт. Влияние нутритивной поддержки на проведение химиолучевого лечения рака орофарингеальной зоны, гортани и пищевода. Материалы IX Съезда онкологов России, Уфа, 14–16 июня 2017 г.

*Нутридринк Компакт Протеин с нейтральным, охлаждающим фруктово-ягодным и согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов

СГР Нутридринк Компакт Протеин с нейтральным, охлаждающим фруктово-ягодным и согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов: RU.77.9932.004.E.005181.11.18 от 22.11.2018. СГР Нутридринк Компакт Протеин со вкусами клубники, ванили, кофе и банана: KZ.16.01.79.007.E.003306.01.15. СГР Нутридринк Компакт Протеин со вкусом персика-манго: RU.77.99.32.004.E.007485.07.15.

ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ: Нутридринк Компакт Протеин, предназначен для взрослых (старше 18 лет).
Нутридринк Компакт Протеин показан пациентам с недостаточностью питания или риском ее развития.

Только для работников системы здравоохранения

реклама

Литература

1. *Sung H., Jacques F., Siegel R.L. et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. 2021. Vol. 71. № 3. P. 209–249.
2. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017. A systematic analysis for the global burden of disease study // JAMA Oncol. 2019. Vol. 5. № 12. P. 1749–1768.
3. *Green A.K., Curry M., Trivedi N. et al.* Assessment of outcomes associated with the use of newly approved oncology drugs in medicare beneficiaries // JAMA Netw. Open. 2021. Vol. 4. № 2. P. e210030.
4. *DeMartino P.C., Miljkovic M.D., Prasad V. et al.* Potential cost implications for all US Food and Drug Administration Oncology Drug Approvals in 2018 // JAMA Intern. Med. 2021. Vol. 181. № 2. P. 162–167.
5. *Aciero V.* Challenges in assessing the cost-effectiveness of cancer immunotherapy assessment of food and drug administration– and European Medicines Agency–approved systemic oncology therapies and clinically meaningful improvements in quality of life. A systematic review // JAMA Netw. Open. 2021. Vol. 4. № 2. P. e2033004.
6. *Zhang Q., Zhang K.-P., Zhang X. et al.* Scored-GLIM as an effective tool to assess nutrition status and predict survival in patients with cancer // Clin. Nutr. 2021. Vol. 40. № 6. P. 4225–4233.
7. *Martin L., Hopkins J., Malietzis G. et al.* Assessment of computed tomography (CT)-defined muscle and adipose tissue features in relation to short-term outcomes after elective surgery for colorectal cancer: a multicenter approach // Ann. Surg. Oncol. 2018. Vol. 25. № 9. P. 2669–2680.
8. *Grossberg A.J., Chamchod S., Fuller C.D. et al.* Association of body composition with survival and locoregional control of radiotherapy-treated head and neck squamous cell carcinoma // JAMA Oncol. 2016. Vol. 2. № 6. P. 782–789.
9. *Nipp R.D., Fuchs G., El-Jawahri A. et al.* Sarcopenia. Sarcopenia is associated with quality of life and depression in patients with advanced cancer // Oncologist. 2018. Vol. 23. № 1. P. 97–104.
10. *Cespedes Feliciano E.M., Chen W.Y., Lee V. et al.* Body composition, adherence to anthracycline and taxane-based chemotherapy, and survival after nonmetastatic breast cancer. Observational study // JAMA Oncol. 2020. Vol. 6. № 2. P. 264–270.
11. *Sullivan D.R., Chan B., Lapidus J.A. et al.* Association of early palliative care use with survival and place of death among patients with advanced lung cancer receiving care in the Veterans Health Administration // JAMA Oncol. 2019. Vol. 5. № 12. P. 1702–1709.
12. *Bargetzi L.* Suboptimal nutritional support in cancer patients gets excellent results // Ann. Oncol. 2021.
13. *Kaegi-Braun N., Schuetz Ph., Mueller B. et al.* Association of nutritional support with clinical outcomes in malnourished cancer patients: a population-based matched cohort study // Front. Nutr. 2021.
14. *Song M., Zhang X., Meyerhardt J.A. et al.* Marine omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after colorectal cancer diagnosis // Gut. 2017. Vol. 66. № 10. P. 1790–1796.
15. *Van Biarigan E.L., Fuchs C.S., Niedzwiecki D. et al.* Association of survival with adherence to the American Cancer Society nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors after colon cancer diagnosis: the calgb 89803/alliance trial // JAMA Oncol. 2018. Vol. 4. № 6. P. 783–790.
16. *Tan S., Meng Q., Jiang Y. et al.* Impact of oral nutritional supplements in post-discharge patients at nutritional risk following colorectal cancer surgery. A randomised clinical trial // Clin. Nutr. 2021. Vol. 40. № 1. P. 47–53.
17. *Marshall K.M., Loeliger J., Nolte L. et al.* Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: a comparison of two time points // Clin. Nutr. 2018. Vol. 38. № 2. P. 644–651.
18. *Martin L., Senesse P., Gioulbasanis I. et al.* Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 1. P. 90–99.
19. *Attar A., Malka D., Sabate J.M. et al.* Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study // Nutr. Cancer. 2012. Vol. 64. № 4.
20. *Lorton C.M., Griffin O., Higgins K.* Late referral of cancer patients with malnutrition to dietitians: a prospective study of clinical practice. Multicenter study // Support Care Cancer. 2020. Vol. 28. № 5. P. 2351–2360.
21. *Walsh D., Szafranski M., Aktas A. et al.* Malnutrition in cancer care: time to address the elephant in the room // J. Oncol. Pract. 2019. Vol. 15. № 7. P. 357–359.
22. *Crowley J., Ball L., Hiddink G.J. et al.* Nutrition in medical education: a systematic review // Lancet. 2019. Vol. 3. № 9.
23. *Arends J., Strasser F., Gonella S.* Cancer cachexia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines // ESMO Open. 2021. Vol. 6. № 3. P. e379–389.
24. *Гамеева Е.В., Зеленова О.В., Абрамов С.И.* Потребность в нутритивной поддержке пациентов со злокачественными новообразованиями по данным опроса врачей-специалистов, оказывающих помощь по профилю «онкология» // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020. № 3. С. 36–53.
25. *Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В. и др.* Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли // Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019. Т. 9. С. 639–647.
26. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2018 и 2020 гг. // http://cr.rosminzdrav.ru.
27. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 4-е изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2020. 288 с.
28. *Cawood A.L., Elia M., Stratton R.J. et al.* Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements // Ageing Res. Rev. 2012. Vol. 11. № 2. P. 278–296.
29. *Spotten L.E., Corish C.A., Lorton C.M.* Subjective and objective taste and smell changes in cancer // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. P. 969–984.
30. *De Haan J., Renken J.R., Moshage Y. et al.* Self-reported taste and smell alterations and the liking of oral nutritional supplements with sensory-adapted flavors in cancer patients receiving systemic antitumor treatment // Support Care Cancer. 2021.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваниях, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будет проходить конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

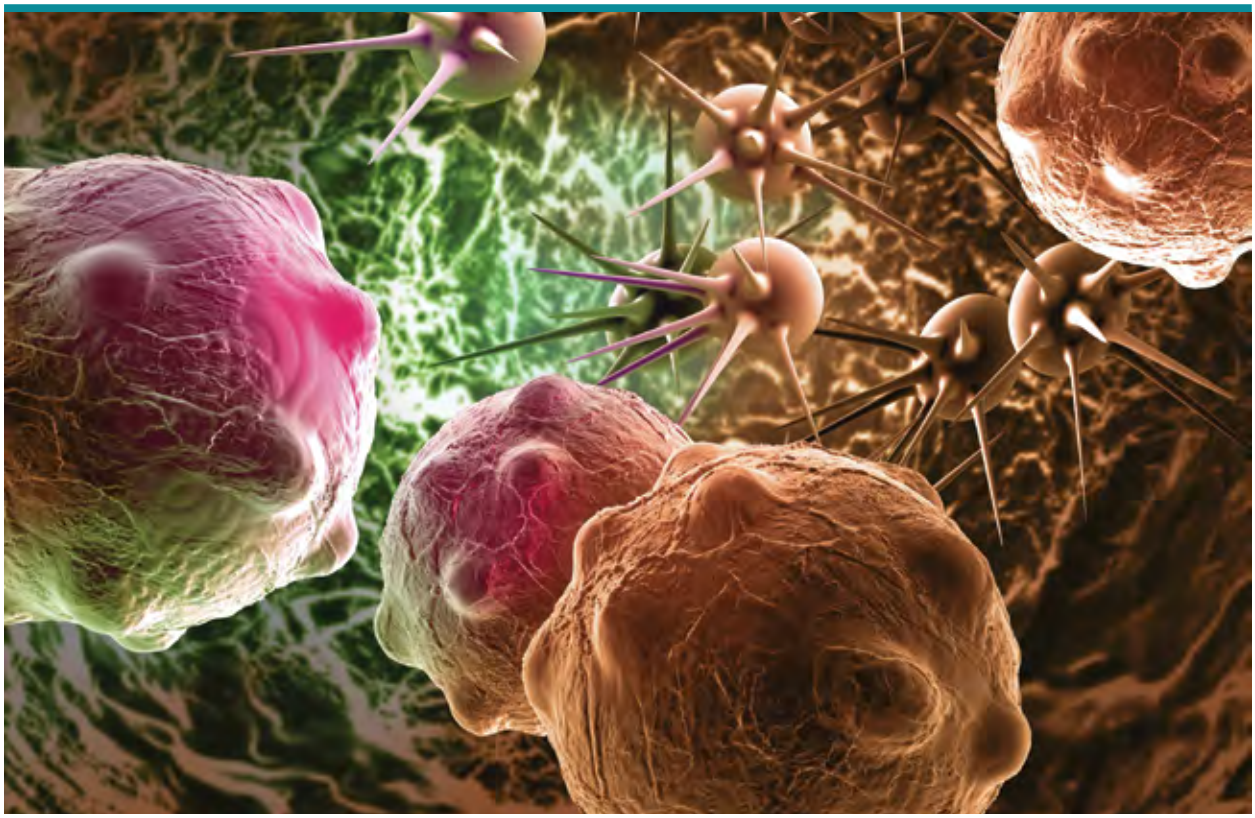
Организаторы конгресса:
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2021

Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XX Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Тел.: +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

реклама



Иммунотерапия меланомы – как достичь наилучших результатов

23 апреля 2021 г. в рамках Большой конференции RUSSCO «Меланома и другие опухоли кожи» ведущие российские специалисты обсудили актуальные вопросы иммунотерапии меланомы и особенности лечения пациентов, которые позволяют добиться наибольшей эффективности.

Адъювантная терапия меланомы: четырехлетний пейзаж

Кристина Вячеславовна ОРЛОВА,
кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

В докладе К.В. Орлова рассказала о возможностях адъювантной терапии меланомы кожи, которые исследовались в четырехлетнем наблюдении за пациентами.

Кристина Вячеславовна отметила, что при лечении пациентов с меланомой специалисты ориентируются не просто на результаты клинических исследований, а на конкретного пациента. И в качестве примера привела клинический случай.

Специалист объяснила, что важное отличие стадий IIB и IIIC заключается в существенной разнице общей выживаемости (ОВ). При стадии истинно IIB, когда нет микрометастазов в лимфатические узлы, пятилетняя выживаемость составляет 87%. А при наличии микрометастазов, то есть при стадии IIIC, пятилетняя выживаемость составляет 69%. Но при сравнении старой версии классификации TNM-7 с TNM-8 можно увидеть, что стадия IIB имела худшие показатели выживаемости, поскольку у части пациентов из группы IIB, возможно, были стадии IIIC, IIIA и IIIB, потому что на тот момент исследование сторожевых лимфатических узлов было необязательным, и пятилетняя общая выживаемость была 71%, что значительно хуже, чем при TNM-8 (87%). По мнению К.В. Орловой, худшие показатели при TNM-7 можно объяснить тем, что у части пациентов были недообследованы регионарные лимфатические узлы.

К.В. Орлова подчеркнула, что такая меланома кожи имеет высокий риск прогрессирования. И в этом слу-

чае эффективным решением может быть назначение адъювантной терапии, но до 2017 г. у специалистов такой возможности не было. Можно было использовать только препараты интерферона, которые приносили незначительную пользу не всем пациентам, и динамическое наблюдение.

В конце 2017 г. стали появляться первые результаты клинических исследований, посвященных адъювантной терапии. В них включались пациенты в основном с III стадией заболевания любой подстадии, за исключением исследования с ипилимумабом и ниволумабом, куда входили пациенты начиная с IIIB и включая IV стадию после полностью хирургически удаленных метастазов, и исследования BRIM8, которое сравнивало вемурафениб с плацебо, куда включались пациенты также с IIC стадией заболевания.

К.В. Орлова отметила, что при более детальном рассмотрении каждого из этих исследований в отдельности можно увидеть, что исследование EORTC-18071 (ипилимумаб 10 мг по сравнению с плацебо) продемонстрировало влияние на ОВ, выживаемость без отдаленных метастазов и безрецидивную выживаемость, но с учетом переносимости и других особенностей. Результаты другого исследования, где сравнивались высокие дозы ипилимумаба (10 мг по сравнению с 3 мг) с высокими дозами интерферона, тоже были признаны отчасти негативными. И дальнейшая регистрация ипилимумаба по адъювантному показанию не состоялась. Исследование BRIM8 тоже показало негативные результаты, и оно не достигло своей первичной конечной точки.

Таким образом, сегодня есть три основных регистрационных исследования, на которые опираются специалисты при выборе в пользу того или иного варианта адъювантной терапии:

- исследование дабрафениба с траметинибом для пациентов с III стадией заболевания после полного хирургического удаления регионарных лимфатических узлов [1];
- адъювантное исследование ниволумаба по сравнению с ипилимумабом среди пациентов как с III, так и с IV стадией заболевания после полного хирургического удаления метастазов [2];
- адъювантное исследование пембролизумаба по сравнению с плацебо при III стадии любой подстадии заболевания [3].

Выступающая рассказала о результатах, полученных при непрямом сравнении эффективности в двух исследованиях с плацебо – исследовании Combi-AD (комбинированная таргетная терапия дабрафенибом с траметинибом по сравнению с плацебо) и KEYNOTE-054 (пембролизумаб по сравнению с плацебо). Результаты показали, что снижение рисков в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) наблюдается примерно на 50%. Данные по ОВ доступны только для исследования Combi-AD, в котором наблюдалось снижение рисков в отношении ОВ примерно на 50%. Таким образом, адъювантная терапия, с одной стороны, требует 12 месяцев терапии, но, с другой стороны, дает примерно 50%-ное снижение риска рецидива по сравнению с плацебо.

Сводные данные пятилетних исследований по выживаемости без рецидива показывают, что 60-месячный показатель выживаемости без рецидива для комбинированной таргетной терапии составляет 52%, то есть половина пациентов переживают пять лет без прогрессирования заболевания. Для пембролизумаба доступен 42-месячный показатель выживаемости без рецидива, который равен 60%.

Специалист пояснила, что пациентам с III стадией заболевания до начала терапии нужно обязательно выполнять МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием – это позволит понять, действительно ли это III стадия, если пока еще нет клинически не проявляющих себя метастазов в головной мозг. Также необходимо провести ПЭТ-КТ в режиме «все тело», сделать анализы крови, включая уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гормонов щитовидной железы. На фоне иммунотерапии могут возникать различные эндокринопатии, поэтому очень важно знать исходный статус до начала терапии, чтобы потом сравнить, что было и что стало.

К.В. Орлова рассказала также о результатах исследования CheckMate 238, в котором сравнивалась терапия ниволумабом (3 мг/кг раз в две недели) с ипилимумабом. В это исследование входили пациенты с IIIB, IIIC и IV стадией заболевания (высокого риска) после полностью хирургически удаленных метастазов, а также небольшое число пациентов с меланомой слизистой локализации и без предшествующей системной терапии с ECOG 0-1. Лечение проводилось до одного года, то есть один год лечения либо до прогрессирования, если оно случилось раньше, либо до непереносимой токсичности, если она тоже случилась раньше чем через год. Первичной целью исследования была оценка выживаемости без рецидива в популяции пациентов, получивших терапию. Вторичной целью было определение ОВ, а также выживаемости без рецидива в подгруппе PD-L-позитивных опухолей, профиль безопасности, качество жизни и выживаемость без отдаленных метастазов [4].

В этом исследовании пациенты были распределены на группы: 453 пациента получали ниволумаб и 453 пациента получали ипилимумаб. В каждой подгруппе было около 20% пациентов с IV стадией заболевания. Меланома слизистой локализации была у 16 и 13 пациентов (4 и 3% в каждой подгруппе) соответственно. К.В. Орлова обратила внимание специалистов на это важное дополнение и заявила, что сегодня можно назначать адъювантную иммунотерапию в том числе и пациентам с меланомой слизистой локализации. PD-L-экспрессия более 5% в опухоли встречалась у трети больных в каждой группе, то есть в целом обе группы были сбалансированы по всем характеристикам, и около половины участников исследования составили пациенты с IIIC стадией заболевания.

Результаты исследования показали, что четырехлетняя выживаемость без рецидива составила 52%. По сравнению с ипилимумабом разница составляет 11%, при том что ипилимумаб эффективен в лечении пациентов с меланомой кожи, хотя и менее результативно.

Снижение рисков в отношении возникновения рецидива было около 30%. К.В. Орлова объяснила, что сравнение проводилось не с плацебо, а с эффективным препаратом, поэтому и снижение рисков в этом исследовании было не на 50%, а на 30%.

Подгрупповой анализ четырехлетней выживаемости без рецидива пациентов IIIB-C и IV стадии заболевания показал, что половина пациентов переживают четыре года без развития рецидива заболевания в группе ниволумаба и около 40% в группе ипилимумаба.

Подгрупповой анализ в зависимости от BRAF-статуса показал, что около 50 и 52% пациентов в группе BRAF-позитивных опухолей переживают четырехлетний период без развития рецидива. У пациентов с BRAF-мутацией наблюдается снижение риска возникновения рецидива на 20%, у пациентов с диким типом мутации – на 30%. Специалист отметила, что количество пациентов и произошедших событий недостаточно для окончательных выводов, но важно знать, что как BRAF-позитивные, так и BRAF-негативные пациенты имеют 50%-ную возможность выжить без рецидивов в течение четырех лет.

Подгрупповой анализ четырехлетней выживаемости без рецидивов показал, что практически по каждому из заявленных параметров в подгруппе наблюдается преимущество в пользу назначения ниволумаба. При этом зафиксированные сегодня показатели ОВ у пациентов, получающих ниволумаб, и у пациентов, получающих ипилимумаб, практически одинаковы – 78 и 77%. Но К.В. Орлова напомнила, что ипилимумаб является все-таки активным препаратом в лечении пациентов с меланомой и в свое время показал преимущество в исследовании с плацебо.

Вторым важным моментом, который влияет на ОВ таких пациентов, является последующее лечение в случае рецидива. Результаты исследования показали, что большинство пациентов, у которых развился рецидив, получили системную терапию, причем большинство из них – терапию PD1-i. Специалист отметила, что последующая терапия, вероятнее всего, также сказалась на результатах ОВ.

К.В. Орлова сделала вывод, что анти-PD1-иммунотерапия, в данном случае препаратом ниволумаб, с одной стороны, снижает риск возникновения рецидива у пациентов с меланомой кожи высокого риска IIIB, IIIC и IV стадии после полного хирургического удаления метастазов. А с другой стороны, исследование показало, что ниволумаб переносится хорошо: нежелательных явлений (НЯ), которые привели к прекращению терапии, было всего лишь 8%. При этом все НЯ 3–4-й степени, которые были обусловлены терапией, составили всего лишь 14% в группе пациентов с ниволумабом. Таким образом, можно сказать, что эта терапия переносится хорошо.

В заключение своего сообщения К.В. Орлова пояснила, что адъювантная терапия нужна для того, чтобы снизить риск местного и локорегионарного прогрессирования, снизить риск развития отдаленных метастазов и увеличить ОВ пациентов, а определенной части пациентов она дает шанс на полное излечение. Она сообщила, что результаты этого исследования нашли отражение в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения, и теперь специалисты могут использовать иммунотерапию вне зависимости от статуса мутации BRAF. При наличии мутации в гене BRAF дополнительной опцией, которую можно рассматривать и предлагать пациенту, является комбинированная таргетная терапия дабрафенибом с траметинибом. Но если оптимальный режим отсутствует, то возможно назначение интерферона в низких дозах [5].

Калейдоскоп возможностей лечения метастатической меланомы в первой линии: не пропустить важные моменты

Наталия Николаевна ПЕТЕНКО,
кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

В докладе Н.Н. Петенко рассказала об особенностях лечения метастатической меланомы в первой линии терапии. Она отметила, что заболеваемость меланомой за последние десять лет значительно выросла, но темпы прироста смертности несколько снизились. К сожалению, значительная доля пациентов обращается к специалистам уже на поздней стадии заболевания: III–IV стадия выявляется у 17,7% пациентов. Такие пациенты нуждаются в дополнительном лечении, потому что хирургического лечения обычно бывает уже недостаточно.

Специалист напомнила, что сейчас в мире есть 11 препаратов для лечения меланомы, из них в России доступны девять, причем все одобренные к применению препараты доступны для наших пациентов бесплатно. Среди них пять препаратов иммунного характера и четыре препарата – таргетного. Они уже довольно длительно применяются для лечения меланомы и метастатической меланомы, а также для профилактических режимов.

Новые препараты постепенно увеличивали показатель ОВ, и сегодня достигнут беспрецедентный показатель

медианы ОВ у больных метастатической меланомой – пять лет. И это не предел, так как в настоящее время проводятся исследования, которые еще не закончены, но показатель ОВ уже составляет более пяти лет. Н.Н. Петенко заявила, что достичь такого результата позволило применение двух новых ингибиторов регуляторных молекул на поверхности Т-лимфоцита – ниволумаба и ипилимумаба.

Эти препараты для лечения метастатической меланомы изучались в программе CheckMate 067. Пациенты с метастатической меланомой без предшествующего лечения с любым статусом BRAF получали лечение комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» в сравнении с ниволумабом и в сравнении с ипилимумабом. Это было рандомизированное двойное слепое исследование. В нем оценивались показатели ВБП, при этом использовались критерии RECIST 1.1, и каждое прогрессирование в исследовании оценивалось строго как прогрессирование. ОВ также оценивалась как в общей популяции, так и в подгруппах. Лечение проводилось длительно – до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Примерно у трети пациентов был повышенный уровень ЛДГ, примерно у трети пациентов был положительный статус мутации BRAF, и примерно у 60% пациентов была стадия m1C. Пациенты имели диссеминированное заболевание и получали иммунотерапию [6].

По прошествии пяти лет наблюдения были получены беспрецедентные результаты эффективности: частота объективных ответов (ЧОО) на комбинированную иммунотерапию достигла 58%, причем это были быстрые ответы, которые и нужны больным с диссеминированной меланомой. Н.Н. Петенко отметила, что 22% пациентов достигли настолько полного и длительного ответа, что за пять лет наблюдения не была достигнута медиана длительности ответа. Благодаря таким длительным ответам можно говорить о длительном контроле заболевания у каждого пятого пациента с диссеминированной меланомой.

Для ниволумаба показатели эффективности тоже высоки: у больных диссеминированной меланомой ЧОО достигла 45% и полные ответы составили почти 20%. Для ипилимумаба показатели эффективности составили 19% длительных ответов.

Важно отметить, что пациенты, которые получали лечение в рамках этой программы и не имели прогрессирования в течение двух или трех лет, имели все шансы сохранить контроль болезни на протяжении последующих лет. Были получены следующие данные оценки ВБП при пятилетнем наблюдении: 36% пациентов на фоне комбинированной иммунотерапии сохраняют контроль болезни, и у них нет прогрессирования, показатели для ниволумаба составляют 29%, для ипилимумаба – 8%. Разница между комбинированной терапией и монотерапией не столь значительна. Но подгрупповой анализ пациентов с мутацией BRAF (в данном исследовании их было около 30%) показал, что у больных с мутацией BRAF пятилетняя ВБП составила 38%, на фоне ниволумаба – 22%, на фоне ипилимумаба – 11%. То есть в данном случае наблюдается более существенное различие, поэтому можно сделать вывод о непосредственной эффективности и контроле заболевания не только в общей популяции пациентов, но и пациентов с мутацией BRAF. Медиана ВБП составила около 11,5 месяца, и это при том, что использовались критерии RECIST 1.1. Для ниволумаба медиана ВБП составила 6,9 месяца.

Что касается ОВ, то при пятилетнем наблюдении медиана ОВ на комбинации не достигнута, при этом пятилетняя ОВ на фоне комбинации составляет 52%, а у больных с мутацией BRAF – 60%. Но выступающая отметила, что в случае прогрессирования эти пациенты могли получать таргетную терапию, которая могла повлиять на эти показатели, поэтому, если ориентироваться на медиану ВБП, можно сделать вывод, что иммунотерапия эффективна как при наличии мутации, так и при ее отсутствии. На фоне терапии ниволумабом достигнута медиана ОВ 36,9 месяца, что является очень высоким показателем. Лечение эффективно как при наличии мутации, так и при ее отсутствии.

Применение двух препаратов показало, что в этом случае эффективность выше, но выше и токсичность. На фоне комбинированной иммунотерапии частота НЯ 3–4-й степени, связанных с лечением, достигла 59%, при том что для ниволумаба она была 23%, а для ипилимумаба – 28%. Но специалист отметила, что при комбинированной иммунотерапии профиль является управляемым, что подтверждается одинаково низким, стремящимся к нулю показателем летальных исходов, связанных с лечением. То есть такие НЯ можно контролировать.

Часть пациентов была вынуждена прекратить лечение из-за НЯ: на фоне комбинации они составили 42%, на фоне ниволумаба – 13%, на фоне ипилимумаба – 15%. Специалист заявила, что остановка терапии всегда пугает пациента и беспокоит врача, но на выживаемость она не влияет. Исследование показало результаты выживаемости, полученные в течение пятилетнего наблюдения больных, которые прекратили лечение ипилимумабом и ниволумабом из-за нежелательных явлений. Если в общей популяции показатель ОВ составил 52%, то у пациентов, которые прекратили лечение из-за осложнений, он составил 51%. ВБП тоже оказалась на уровне 35%, тогда как в общей популяции она была 36%. То есть в данном случае прекращение лечения не влияет на последующую выживаемость пациентов.

Н.Н. Петенко отметила, что результаты исследований на идеальных пациентах обычно бывают лучше, чем данные, полученные в реальной клинической практике. Но на сегодняшний день есть данные ретроспективного исследования – анализа электронных историй болезни большой онкологической базы данных Flatiron Health (США) за довольно продолжительный период времени. В нем проанализированы 463 истории болезни пациентов с метастатической меланомой, с любым статусом мутации BRAF, без предшествующей системной терапии. Все они получали комбинацию либо монотерапию ниволумабом. Полученные показатели эффективности были схожи с данными исследования CheckMate 067. Одногодичная ОВ для пациентов на комбинации достигла 71%, а в исследовании CheckMate 067 – 73%. Медиана ОВ на фоне комбинированной иммунотерапии также не достигнута. Эти показатели согласуются с результатами

исследования CheckMate 067, где комбинация ниволумаба с ипилимумабом оказалась достоверно эффективнее в сравнении с монотерапией.

Препараты ниволумаба в комбинации с ипилимумабом изучались в рамках североамериканской программы расширенного доступа CheckMate 218, в которой терапию получали 754 пациента с разными типами меланомы, включая меланому слизистых и меланому увеальную, без предшествующей терапии ингибиторами контрольных точек. Это было открытое исследование комбинации ниволумаба с ипилимумабом, показавшее двухлетнюю выживаемость у 70% пациентов. В исследовании CheckMate 067 она составляла 64% [7].

Н.Н. Петенко заявила, что разные программы, исследования, расширенный доступ и клиническая практика показали аналогичные результаты, которые позволяют сделать вывод, что комбинированная иммунотерапия эффективна во всех случаях. Но если в лечении меланомы кожи достигнуты значительные успехи, то лечить меланому слизистых оболочек, особенно метастатическую форму, сложнее. Это редкая опухоль, она чаще выявляется на запущенных стадиях с регионарными и отдаленными метастазами. И ранее – вне зависимости от предшествующего лечения (химиотерапия (ХТ) или что-то иное) – медиана ОВ не превышала девяти месяцев, а двухлетняя ОВ была не выше 15%. Но сейчас, анализируя пятилетние результаты исследования CheckMate 067 и вычленив подгруппы пациентов с меланомой слизистых оболочек, были получены следующие данные по эффективности: на фоне комбинированной иммунотерапии ЧОО составила 43%, полные ответы – 14%. Выступающая обратила внимание, что при применении ниволумаба ЧОО тоже высокая – 30%. Это позволяет предположить, что при меланоме слизистой ниволумаб также эффективен, но при этом показатели пятилетней выживаемости для комбинации и для иммунотерапии ниволумабом отличаются в два раза. Пятилетняя ВБП на комбинации составляет 29%, а на фоне ниволумаба – только 14%. У этой группы пациентов с очень неблагоприятным прогнозом пятилетняя ОВ на фоне комбинированной терапии достигла 36%, тогда как на фоне ниволумаба показатель гораздо меньше. Н.Н. Петенко сделала вывод, что комбинированная иммунотерапия безусловно должна стать стандартом для лечения больных с метастатической меланомой слизистых оболочек.

Н.Н. Петенко рассказала также и об опыте лечения категории пациентов с еще более неблагоприятным прогнозом – пациентов с увеальной меланомой. Это редкое заболевание, которое часто рецидивирует и прогрессирует. У 50% пациентов после лечения первичной опухоли появляются метастазы, 80% погибают в течение года после появления отдаленных метастазов, а медиана ОВ составляет 4–15 месяцев. Результаты лечения этого заболевания неутешительны. Ранее проводимые ХТ/иммунотерапия не дают значимого эффекта: на фоне ХТ ВБП и ОВ не превышают 3 и 10 месяцев соответственно. После получения обнадеживающих результатов эффективности на фоне лечения ниволумабом при опухолях кожи, включая меланому кожи, были предприняты попытки применить препарат для лечения увеальной меланомы. Для этого проводилось исследование II фазы CA209-172, в котором участвовали более 1000 пациентов с разными типами меланомы, в том числе 103 с увеальной меланомой, 34 из них были доступны для оценки эффективности лечения. Частота ответов на фоне иммунотерапии ниволумабом у больных с метастатической увеальной меланомой при прогрессировании после предшествующей терапии ниволумабом очень низка – 6%. Показатель ОВ высокий – 12,6 месяца, эффективность монотерапии не очень высокая.

В рутинной клинической практике показатели эффективности монотерапии, анти-PD1-терапии и анти-PD-L1-терапии также неутешительны. Есть данные из девяти центров США и Испании по показателям эффективности: ЧОО ответов не превышает 4%, ВБП не более трех месяцев, ОВ не более семи месяцев. То есть монотерапии ниволумабом, пембролизумабом или атезолизумабом для контроля увеальной меланомы недостаточно.

Комбинированная терапия «ниволумаб + ипилимумаб» исследовалась в программе CA184-187. Это были одноцентровые исследования, в которых участвовали 30 пациентов после любого количества предшествующей терапии. Были получены следующие результаты: объективные ответы наблюдались у 17% пациентов, лечение позволило увеличить медиану ВБП до шести месяцев, а медиана ОВ достигла 19 месяцев, что на несколько месяцев выше исторических показателей. Специалист заявила, что это первый реальный сдвиг изменений показателей выживаемости у больных с метастатической увеальной меланомой, которые ранее были вообще нечувствительны ни к каким видам терапии.

В реальной клинической практике также достигнуты значительные показатели эффективности применения комбинированной иммунотерапии: они несколько ниже, чем в исследовании, но ЧОО достигает 11,6%, а медиана ОВ составляет 15 месяцев.

Североамериканское исследование CheckMate 218 также демонстрирует, что в группе из 38 пациентов с метастатической увеальной меланомой заболевание контролируется на протяжении как минимум двухлетней ОВ и достигает 44%, а медиана ОВ составляет 14,5 месяца. У некоторых пациентов на фоне комбинированной иммунотерапии удалось добиться контроля заболевания.

Н.Н. Петенко сообщила, что иммунотерапия применяется также и в российской практике. Она привела примеры реальных клинических случаев лечения метастатической увеальной меланомы, которые при применении комбинированной иммунотерапии с последующей терапией ниволумабом дали удивительные результаты.

В заключение выступающая заявила, что многие классы современных препаратов, особенно воздействующих на иммунную систему, позволили изменить прогноз и лечебную тактику больных с метастатической меланомой кожи и меланомой слизистых оболочек, а также повлиять на прогноз больных с метастатической увеальной меланомой. Она выразила надежду, что в скором времени данные подходы к лечению позволят получить еще более удивительные результаты.

Лекарственная терапия меланомы с метастазами в головном мозге – знать и уметь

Давид Романович НАСХЛЕТАШВИЛИ,
кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

В докладе Д.Р. Насхлеташвили рассказал о некоторых моментах лекарственной терапии меланомы с метастазами в головном мозге, о которых важно знать специалистам. Он отметил, что меланома является источником метастазов в головном мозге в 3–15% случаев, если говорить о меланоме в целом. Но если рассматривать меланому на фоне экстракраниальной диссеминации процессов, то ко второму году наблюдения метастазы развиваются у 80% пациентов. Метастазы с клинической картиной поражения головного мозга выявляются у 8–10% всех онкологических пациентов. Есть данные, что у больных с мутацией BRAF и CKYT риск метастатического поражения головного мозга в два раза выше, чем у пациентов с диким типом меланомы. Возможно, это связано с тем, что больные с мутациями BRAF все-таки имеют более благоприятный прогноз в отношении контроля болезни и доживают до метастазов головного мозга чаще, чем при других вариантах меланомы.

Ранее при любых используемых вариантах лечения (хирургическое удаление метастазов в головном мозге, радиотерапия, стереотаксическая радиохирургия и ХТ) ОВ составляла чуть более четырех месяцев. По результатам клинических исследований, проведенных с 1986 по 2004 г., ОВ в зависимости от вида лечения варьировалась от 1,22 месяца (при паллиативной терапии) до 9,82 (при резекции). ОВ при раннем назначении темозоломида была аналогична другим системным методам лечения (4,67 против 4,64 месяца), и некоторое увеличение ОВ по сравнению с другими системными методами лечения (7,79 против 6,92 месяца) отмечалось при назначении темозоломида в любое время от момента постановки диагноза. В целом при старых вариантах ХТ темозоламидом и ключевыми производными ОВ не превышала пяти месяцев. При лучевой терапии всего головного мозга с множественными метастазами ОВ тоже не превышала четырех месяцев. При назначении кортикостероидов (дексаметазон как золотой стандарт лечения перифокального отека) ОВ составляла от одного до двух месяцев.

Давид Романович отметил, что лечение пациентов с метастазами в головном мозге, преимущественно больных меланомой, обсуждается на консилиуме с участием нейрохирургов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов, радиохирургов. В данном случае учитываются все факторы: морфология опухоли, соматическое состояние пациентов, количество и размеры метастатических узлов, экстракраниальный опухолевый процесс (первичная опухоль, метастазы и другие органы), контроль экстракраниального опухолевого процесса (эффект ХТ), операбельность метастазов в головном мозге и отягчающие факторы метастатического поражения мозга (опухоли задней черепной ямки, опухолевые узлы и т.д.). Если встает вопрос об операции больных с метастазами в головном мозге или масс-эффектом, важное значение имеют локализация и операбельность метастазов головного мозга. На этот счет есть рекомендации RUSSCO, NCCN и других организаций, которые четко указывают, в каких случаях нужно действовать путем хирургического удаления метастазов в головном мозге, когда назначается радиохирургия или лучевая терапия на весь головной мозг.

Специалист отметил, что в последние годы есть тренд использования радиотерапии и радиохирургии, но в этом случае учитывается прогноз пациентов в отношении выживаемости, то есть проводится системный контроль заболевания. Если локализация и размеры опухоли мозга позволяют, то лучше проводить не лучевую терапию на весь головной мозг, а стереотаксическую терапию или радиохирургию, особенно с учетом того, что в последние годы прогноз пациентов улучшился и больные стали жить многие годы. А после лучевой терапии при длительной выживаемости около 30% больных имеют риск когнитивных нарушений.

Метастазы в головном мозге могут вызывать тяжелые симптомы, если выражен перифокальный отек, масс-эффект – в таком случае назначаются кортикостероиды. Золотым стандартом терапии в данном случае является дексаметазон. Специалист отметил важность МРТ-скрининга, особенно у больных с меланомой при III стадии или при прогрессировании болезни в процессе лечения. МРТ головного мозга необходимо делать с контрастным усилением, чтобы не пропустить бессимптомные метастазы головного мозга. Пациенты с симптомами и метастазами в головном мозге обычно имеют худший прогноз, чем пациенты с бессимптомным течением, поэтому очень важно иметь возможность МРТ-скрининга, который позволяет выявить пациентов на более раннем этапе поражений головного мозга – с мелкими бессимптомными метастазами.

Д.Р. Насхлеташвили отметил достигнутые успехи комбинированной иммунотерапии и подробно остановился на применении комбинации «Опдиво + Ервой» в терапии метастазов головного мозга. Он заявил, что к настоящему времени уже более 5 000 пациентов приняли участие в клинических исследованиях по применению Опдиво или комбинации «Опдиво + Ервой» при меланоме. В том числе более 4 000 пациентов получили

ниволумаб в монотерапии или в комбинации с ипилимумабом, более 2 000 пациентов получили ниволумаб в комбинации с ипилимумабом. Изучение Опдиво в комбинации с различными препаратами продолжается и в настоящее время.

Специалист рассказал о двух наиболее важных исследованиях, которые касаются больных меланомой, – это исследования CheckMate 204 и CheckMate 170 [8, 9], в которых оценивалась эффективность комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» при метастазах в головном мозге. Есть также исследование ABC, CA209-170, в которое было включено 79 пациентов с метастазами в головном мозге. В нем было три подгруппы пациентов: первая – пациенты с бессимптомными метастазами в головном мозге без предшествующей терапии, но получавшие только иммунотерапию ниволумабом, вторая группа – пациенты, получавшие комбинацию «ниволумаб + ипилимумаб», и третья группа – с самым худшим прогнозом – пациенты с бессимптомными метастазами в головном мозге или канцероматозом оболочек головного мозга, прогрессирующим по данным МРТ, получавшие ниволумаб.

В данном исследовании комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» показала наилучшую эффективность у больных в первой подгруппе без предшествующего локального лечения: 51% полных и частичных регрессий в головном мозге, причем в 26% случаев при назначении этой комбинации больные добивались даже полной регрессии.

При назначении монотерапии ниволумабом лучший эффект тоже был у больных с бессимптомным течением: 20% регрессии в головном мозге (четыре пациента с полной регрессией и один – с частичной). И худшая ситуация наблюдалась у больных с симптомными поражениями головного мозга или канцероматозом оболочек – 26% больных, у 1% отмечалась частичная регрессия в головном мозге.

Наилучший интракраниальный ответ наблюдался у пациентов, ранее не получавших никакого медикаментозного лечения. В этом случае преимущество показала комбинация «ниволумаб + ипилимумаб»: 59% частичных и полных регрессий в головном мозге, в том числе стабилизация процесса. При этом монотерапия ниволумабом показала только 21% ответов в головном мозге.

Если оценить наилучший интракраниальный ответ согласно критериям RECIST, то в данном случае намного выше эффективность комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» – 57%, частота экстракраниальных ответов в соединении с монотерапией ниволумабом – 29 и 21%. То есть комбинация лучше работает в центральной нервной системе (ЦНС), в головном мозге и экстракраниально.

Д.Р. Насхлеташвили заявил, что комбинация положительно повлияла также и на самый важный критерий – ОВ пациентов: почти половина (49%) пациентов с метастазами в головном мозге в первой подгруппе, получавших комбинацию «ниволумаб + ипилимумаб», прожили три года и более. Наихудшая ситуация у больных, получавших ниволумаб, – 19% больных с симптомами метастазов в головном мозге. Но и терапия ниволумабом тоже дала довольно неплохие результаты: трехлетняя выживаемость пациентов с метастазами в головном мозге составила 42%, то есть ненамного ниже, чем комбинация.

Что же касается НЯ, то у всех пациентов, получавших комбинацию, частота НЯ была намного выше (97%), причем в 54% случаев – 3–4-й степени тяжести. Во второй подгруппе больных, получавших ниволумаб в монотерапии, НЯ 3–4-й степени тяжести наблюдались у 20% пациентов. Выступающий отметил: несмотря на то что при лечении комбинацией НЯ встречаются чаще, в последние годы специалисты научились успешно с ними бороться, поэтому ситуации полного прекращения лечения и смертельные исходы из-за НЯ 3–4-й степени стали редкими.

Д.Р. Насхлеташвили заявил, что результаты этого исследования показали, что комбинация наиболее эффективна для пациентов с метастазами в головном мозге, особенно для нелеченых больных и при бессимптомных метастазах в головном мозге: в этом случае трехлетняя выживаемость составила 49%, а частота интракраниальных ответов – почти 60%. При монотерапии ниволумабом трехлетняя выживаемость составила 14%, а частота интракраниальных очагов – 21%. Таким образом, можно сделать вывод, что при множественных бессимптомных метастазах меланомы головного мозга следует выбирать комбинированную терапию. При этом комбинация или монотерапия работают намного хуже после терапии ингибиторами BRAF или у больных с симптомами метастазов в головном мозге или канцероматозом оболочек головного мозга.

Выступающий рассказал также и об исследовании CheckMate 204, в котором было две группы пациентов: в первой группе – 101 пациент без клинических проявлений с метастазами в головном мозге, во второй группе – 18 пациентов с симптомами метастазов в головном мозге. Обе группы получали комбинацию «ниволумаб + ипилимумаб» с дальнейшим лечением монотерапией ниволумабом.

94 пациентам с бессимптомными метастазами головного мозга лечения кортикостероидами не требовалось (в отличие от пациентов с симптомами метастазов головного мозга). В этом случае частота клинической пользы при лечении интракраниальных очагов составила 57%, а медиана ВБП при медиане последующего наблюдения 14 месяцев достигнута не была.

Полный ответ достигнут у 26% пациентов. Наилучший общий ответ также составил 29%. Что же касается экстракраниальных очагов, то полный ответ составил 38%, а стабилизация – 6%. Прогрессирование болезни в головном мозге наблюдалось только у 27% больных, включенных в исследование, и у 16% было экстракраниальное прогрессирование болезни. Результаты показали, что если пациенты с бессимптомными метастазами и комбинированной иммунотерапией «ниволумаб + ипилимумаб» пережили период 1,5 года, то дальше они имеют шанс на большую выживаемость, так как далее снижение выживаемости практически не отмечается.

В целом у пациентов с бессимптомными метастазами в головном мозге ЧОО составила 54%, шестимесячная

Единственная двойная иммунотерапия

*ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов

Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

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 метастатического 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 аутоТСК; 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 желудка или 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.: +7 800 250-12-12 (звонки по России бесплатно), адрес эл. почты: medinfo.russia@bms.com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата **ОПДИВО®** ЛП-004026-19082020

7356RU2100393 January 2021

На правах рекламы

* Регистрация на территории РФ - http://grls.rosminzdrav.ru/

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)
КОМБИНАЦИЯ

ВБП – 63%, при медиане последующего наблюдения 20,6 месяца медиана ОВ достигнута не была.

Во второй группе были пациенты с симптомными метастазами в головном мозге: большинство из них мужчины, у половины из них были мутации BRAF. Достигнутый наилучший ответ – две полные регрессии и две частичные регрессии, то есть общий ответ составил 22% и для экстракраниальных, и для интракраниальных очагов, а также 22% полных и частичных регрессий.

Подводя итог исследования для больных с симптомными метастазами ЦНС, специалист сообщил, что в данном случае комбинированная терапия «ниволумаб + ипилимумаб» показала противоопухолевую активность в отношении интракраниальных очагов. Общий ответ комбинации составил 22%. Медиана ОВ составила около девяти месяцев (8,7 месяца), если учесть, что шестимесячная ОВ была 66%. То есть хоть небольшой, но прогресс был отмечен даже у пациентов с симптомами метастазов в головном мозге.

Специалист сообщил, что в данном случае частота НЯ при комбинированной иммунотерапии была выше. Прекращение лечения примерно у 29% было связано с НЯ, особенно 3–4-й степени (19% пациентов). Но если взять обе группы пациентов, то частота НЯ была выше при комбинированной терапии, а частота НЯ 3–4-й степени была выше у больных с симптомными метастазами головного мозга.

Д.Р. Насхлеташвили привел клинический пример лечения пациента самой тяжелой и неблагоприятной группы с симптомами метастазов ЦНС, который подтверждает эффективность данной терапии.

Подводя итог, специалист заявил, что при использовании комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» профиль безопасности пациента как с клиническими проявлениями в головном мозге, так и без них является примерно одинаковым. Наиболее продолжительный интракраниальный ответ отмечается у больных с бессимптомными метастазами в головном мозге, что подтверждает целесообразность применения комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в качестве терапии первой линии у этих пациентов.

Пациенты с симптомными метастазами головного мозга тяжело поддаются лечению, но в некоторых случаях при применении комбинированной терапии «ниволумаб + ипилимумаб» у них отмечается реконтроль и даже полная и частичная регрессия.

Завершая выступление, Д.Р. Насхлеташвили заявил, что при планировании дальнейших исследований пациентов рекомендуется упростить и ускорить этап скрининга для обеспечения быстрого начала лечения, оценить роль сопутствующей и последующей лучевой терапии, включить таргетную терапию и/или стероидосберегающие препараты. Важно также учитывать возможности локального контроля, возможности проведения радиотаксического вмешательства и радиохирургии. Если симптомные метастазы с мутацией BRAF, то на первое место на первом этапе выходит таргетная терапия, если есть мутация BRAF опухоли. И в дальнейшем в случае прогрессирования болезни необходимо переходить на иммунотерапию. Нужно также учитывать, что если больные получают стероиды, то это ухудшает возможности иммунотерапии у больных с симптомами метастазов головного мозга, поэтому после локального контроля по возможности необходимо переводить ситуацию в более благоприятные условия, чтобы было больше возможности для достижения эффекта иммунотерапии. НОП [2030]

Литература

1. *Long G.V., Hauschild A., Santinami M. et al.* Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 19. P. 1813–1823.
2. *Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 19. P. 1824–1835.
3. *Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M. et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 19. P. 1789–1801.
4. *Yokota K., Uchi H., Uhara H. et al.* Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study // J. Dermatol. 2019. Vol. 46. № 12. P. 1197–1201.
5. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019.
6. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 16. P. 1535–1546.
7. *Hodi F.S., Chapman P.B., Sznol M. et al.* Safety and efficacy of combination nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from a North American Expanded Access Program (CheckMate 218) // Melanoma Res. 2021. Vol. 31. № 1. P. 67–75.
8. *Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S. et al.* Safety and efficacy of the combination of nivolumab plus ipilimumab in patients with melanoma and asymptomatic or symptomatic brain metastases (CheckMate 204) // Neuro Oncol. 2021. Apr 21. Online ahead of print.
9. *Nathan P., Ascierto P.A., Haanen J. et al.* Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172) // Eur. J. Cancer. 2019. Vol. 119. P. 168–178.

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» приглашает вас принять участие в работе

XXXI Национального конгресса по болезням органов дыхания

26 – 29 октября 2021, Москва

(План мероприятий Министерства здравоохранения России на 2021 г. Приказ № 109 от 20 февраля 2020 г. МЗРФ п. № 125)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2020 год).

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

Пандемия: вызовы пульмонологии • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – практики врача-пульмонолога • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья • Вопросы реабилитации после COVID-19.

ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ в научной программе конгресса принимаются до 15 августа 2021 г. через сайт www.spulmo.ru. Правила оформления заявки – на сайте **www.spulmo.ru. Тел. 8 (495) 940-63-31**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт **www.spulmo.ru** не позднее 15 августа 2021 г. *(правила оформления на сайте)*.

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе *(фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором)*.

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2021 г. по e-mail: **rropulmo@mail.ru** с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: **reg@efmedsys.ru**
тел.: 8 800 234-6433, 8 (495) 761-8314

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: **pulcongress2019@yandex.ru**
тел.: 8 (903) 132-73-02, 8 (495) 204-18-53

ВЫСТАВКА

В рамках работы конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 10 октября 2021 г.
e-mail: **pulmokongress@mail.ru**
angelkam@yandex.ru

Тел.: 8 (495) 730-56-49, 8 (910) 465-19-06

реклама

Новые возможности лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Результаты исследования III фазы ARAMIS

С 21 по 27 июня под эгидой Минздрава России прошел VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021». В рамках сателлитного симпозиума компании АО «Байер» прозвучали доклады ведущих онкоурологов, посвященные рассмотрению новых возможностей лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ), связанных с появлением в Российской Федерации препарата Нубека® (даролутамид). Эксперты подробно рассмотрели показания к применению нового препарата, прокомментировали результаты регистрационного многоцентрового плацебоконтролируемого рандомизированного исследования ARAMIS, целью которого было оценить эффективность и безопасность препарата Нубека® в лечении пациентов с нмКРРПЖ.

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: эпидемиология, основные подходы к диагностике, терапии, актуальные клинические рекомендации

Всеволод Борисович МАТВЕЕВ,
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий хирургическим отделением № 4 (онкоурологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

К критериям постановки диагноза кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) прежде всего относится биохимическое и/или радиологическое прогрессирование на фоне кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл или < 1,7 нмоль/л). У пациентов с неметастатическим КРРПЖ (нмКРРПЖ) наблюдается биохимическое прогрессирование: три последовательных повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) с разницей в одну неделю, с увеличением на 50% в двух измерениях от надира, при этом изначально уровень ПСА должен быть > 2 нг/мл. У пациентов с метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) должно диагностироваться радиологическое прогрессирование – появление двух и более новых очагов при сцинтиграфии или увеличение (или появление новых) мягкотканных метастазов по критериям RECIST.

По данным прошлых лет, распространенность нмКРРПЖ в Соединенных Штатах Америки составляет 4%, в Европе – 7%, Индии, Японии, Турции, России – 3% [1].

В Российской Федерации на конец 2019 г. были зарегистрированы 258 794 пациента с раком предстательной железы. При этом у 10–20% пациентов КРРПЖ развивается в течение пяти лет. У 85% выявляют метастазы в момент постановки диагноза КРРПЖ. Среди больных КРРПЖ, по экспертной оценке, 15% (около 3300 пациентов) имеют нмКРРПЖ.

По словам профессора В.Б. Матвеева, в последние годы существенно улучшились терапевтические возможности лечения пациентов с КРРПЖ. Так, до 2011 г. в распоряжении онкологов были только таксаны (доцетаксел, кабазитаксел) и остеомодифицирующие агенты (золедроновая кислота, деносумаб). На сегодняшний день в арсенале онкологов появились новые препараты, такие как ингибитор цитохрома абиратерон, антиандрогены нового поколения энзалутамид, даролутамид и апалутамид, а также радиофармацевтический препарат радий-223.

Как известно, в ряде случаев у больных с локализованным или местнораспространенным раком предстательной железы развивается биохимический рецидив, пациенты начинают получать андроген-депривационную терапию (АДТ). Но на фоне проведения кастрационной терапии развивается биохимическое прогрессирование заболевания. При этом у пациентов с нмКРРПЖ сывороточный уровень тестостерона ниже 50 нг/дл, а также отсутствуют признаки метастазов по данным компьютерной томографии, сцинтиграфии костей скелета и рентгенографии легких.

Пациенты с нмКРРПЖ, как правило, люди пожилого возраста, с сохранной активностью, получающие в течение нескольких лет АДТ. В большинстве случаев пациенты с нмКРРПЖ страдают множеством сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет и артериальную гипертензию, которые удается контролировать с помощью ежедневной сопутствующей терапии. Тем не менее пациенты с нмКРРПЖ преимущественно не имеют симптомов со стороны опухоли, остаются физически и социально активными людьми, помогают детям, воспитывают внуков, занимаются спортом. Поэтому сохранение качества жизни пациентов с нмКРРПЖ является одной из ключевых терапевтических задач при выборе тактики лечения.

Качество жизни определяется не только наличием симптомов, но и психологическим состоянием пациента. Тревожность и депрессия по поводу повышения уровня ПСА увеличивают бремя заболевания при нмКРРПЖ. Кроме того, на сегодняшний день доказано прогностическое значение времени удвоения уровня ПСА в группе больных нмКРРПЖ. У пациентов с коротким временем удвоения ПСА отмечается повышенный риск образования метастазов в кости и смерти. В исследовании было показано, что у больных нмКРРПЖ с временем удвоения уровня ПСА менее 6,3 месяца период до развития метастазов или смерти значительно меньше по сравнению с пациентами, у которых время удвоения ПСА было более 18 месяцев. Таким образом, время удвоения уровня ПСА менее 10 месяцев является прогностическим критерием для выявления пациентов с высоким риском прогрессии заболевания и развития метастазов.

По данным исследований, у трети пациентов с нмКРРПЖ развивается мКРРПЖ в течение двух лет после начала АДТ. При этом риск смерти от любых причин увеличивается после прогрессирования нмКРРПЖ до мКРРПЖ с 16 до 56%. В свою очередь, у мужчин с раком предстательной железы пятилетняя выживаемость после появления метастазов снижается. Так, при отсутствии метастазов пятилетняя выживаемость составляет 56%, а при наличии костных метастазов – всего 3%. Костные метастазы существенно снижают качество жизни пациентов и увеличивают расходы здравоохранения на лечение.

В клинических исследованиях установлено увеличение показателя общей выживаемости (ОВ) у мужчин с нмКРРПЖ и временем удвоения уровня ПСА ≤ 10 месяцев, получающих терапию с применением антиандрогенов нового поколения в дополнение к АДТ.

Таким образом, современные клинические рекомендации, в том числе рекомендации Европейской ассоциации урологов, подчеркивают, что исходный уровень ПСА и время удвоения уровня ПСА – важные параметры, которые влияют на время появления первых метастазов, безметастатическую выживаемость и ОВ. Пациенты с коротким временем удвоения уровня ПСА имеют в четыре раза больший риск смерти по сравнению с пациентами со временем удвоения уровня ПСА ≥ 10 месяцев.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России по лечению пациентов с раком предстательной железы 2020 г., мониторинг уровня ПСА раз в три месяца у мужчин при проведении АДТ рекомендуется для выявления биохимического прогрессирования до развития метастатической болезни. Пациентам с нмКРРПЖ высокого риска с временем удвоения уровня ПСА менее 10 месяцев рекомендуется назначение антиандрогенов второго поколения в комбинации с АДТ [2].

Итак, при ведении пациентов с нмКРРПЖ крайне важно выбрать такое лечение, которое не вступает

в конфликт с терапией, получаемой по поводу сопутствующих заболеваний, увеличивает показатели времени до прогрессирования и ОВ, минимизируя влияние заболевания на повседневную жизнь [3]. Применение в лечении пациентов с раком предстательной железы ингибиторов андрогеновых рецепторов (ИАР) второго поколения, в частности даролутамида, позволяет снижать риск наступления летального исхода и метастазирования. Кроме того, даролутамид сочетается с большинством препаратов, принимаемых пациентами для лечения сопутствующих заболеваний.

Даролутамид включен в клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) и Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) как один из препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с нмКРРПЖ и высоким риском развития метастазов.

В рандомизированном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ARAMIS, которое проводилось с 2014 г. по 2018 г., приняли участие 1509 пациентов с нмКРРПЖ в возрасте 48–95 лет из 36 стран. В исследование включали пациентов с нмКРРПЖ, получавших АДТ, с уровнем ПСА в крови не менее 2,0 нг/мл, временем удвоения уровня ПСА менее 10 месяцев и полностью сохраненной способностью двигаться.

В исследование были включены 105 пациентов из 19 клинических центров на территории России. Результаты исследования ARAMIS продемонстрировали, что даролутамид значительно повышает ОВ по сравнению с плацебо при применении в комбинации с кастрационной терапией, снижает риск прогрессирования заболевания и развития отдаленных метастазов.

В заключение профессор В.Б. Матвеев отметил, что в феврале 2021 г. даролутамид (Нубека®) был зарегистрирован для терапии пациентов с нмКРРПЖ в Российской Федерации. Рекомендуемая доза препарата составляет 600 мг даролутамида (две таблетки по 300 мг) два раза в сутки, что эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг.

Нубека® (даролутамид): данные по эффективности в исследовании ARAMIS

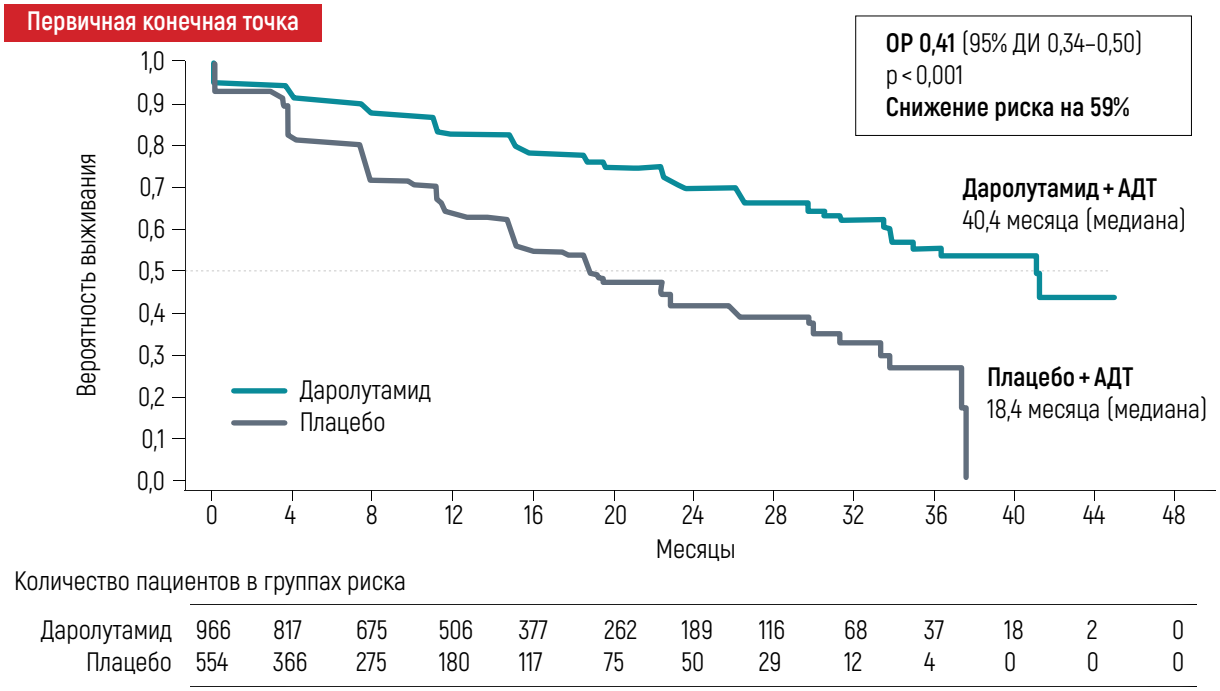
Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов

Даролутамид представляет собой нестероидный антагонист рецепторов к андрогенам, который благодаря своей химической структуре имеет высокую аффинность к рецепторам и демонстрирует выраженный антагонистический эффект, подавляя работу рецепторов и рост клеток рака предстательной железы. Химическая структура молекулы даролутамида отличается от других препаратов этого класса – энзалутамида и апалутамида. Даролутамид является молекулой с более высокой полярностью и гибкой структурой. Эти два качества и больший потенциал образования водородных связей обусловливают низкую способность даролутамида проникать через гематоэнцефалический барьер. Это было четко показано в экспериментах на животных в доклинических исследованиях. В доклинических моделях соотношение концентрации энзалутамида и апалутамида в мозге/крови было в 10 раз выше, чем у даролутамида. Через восемь часов после введения дозы концентрация даролутамида в головном мозге была примерно в 50 раз ниже, чем энзалутамида, и в 30 раз ниже, чем апалутамида.

Это особенно важно, потому что часть побочных эффектов энзалутамида и апалутамида связаны с неврологическими проявлениями, такими как астенизация, слабость, когнитивные нарушения и др.

Для оценки безопасности и эффективности даролутамида в лечении нмКРРПЖ было проведено международное многоцентровое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование III фазы ARAMIS. В исследовании участвовали 1509 пациентов с нмКРРПЖ с высоким риском развития отдаленных метастазов – временем удвоения уровня ПСА менее 10 месяцев и уровнем ПСА ≥ 2 нг/мл. Критериями исключения были наличие метастазов, предшествующая терапия ИАР второго поколения, химиотерапия (ХТ), иммунотерапия, применение системных глюкокортикостероидов, лучевой терапии, препаратов из группы остеомодифицирующих агентов (бисфосфонатов, деносумаба) для профилактики событий со стороны костей скелета в течение ≤ 12 недель до рандомизации.

Больных рандомизировали на группы: 955 испытуемых получали даролутамид в дозе 600 мг два раза в сутки, 554 – плацебо. Все пациенты получали пожизненно АДТ. Первичной конечной точкой исследования явилась безметастатическая выживаемость, определяемая как время от



Количество пациентов в группах риска

Даролутамид	966	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0
Плацебо	554	366	275	180	117	75	50	29	12	4	0	0	0

Рис. 1. ARAMIS: терапия даролутамидом способствовала достоверному увеличению выживаемости без метастазирования

момента рандомизации до появления данных о наличии метастазов или смерти от любых причин. Вторичные конечные точки: ОВ, время до первого симптоматического скелетного события, время до начала первого курса ХТ цитостатиками, время до момента прогрессирования боли, а также безопасность и переносимость даролутамида.

В рамках исследования ARAMIS было запланировано проведение двух этапов оценки: первичный анализ выживаемости до метастазирования и финальный анализ ОВ больных нмКРРПЖ.

Демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы. Средний возраст участников исследования составил 74 года. Медиана времени до исходного диагноза составила 84–86 месяцев. В исследование допускалось включение больных с наличием тазовых лимфатических метастазов диаметром не более 2 см. В группе даролутамида эти пациенты составили 17%, в группе плацебо – 29%.

Средний уровень ПСА при включении в исследование у больных обеих групп был около 9 нг/мл. Период времени удвоения уровня ПСА: 4,4 месяца в группе даролутамида, 4,7 месяца – в группе плацебо.

Уже при первичном анализе данных исследования ARAMIS была продемонстрирована высокая эффективность даролутамида в отношении предотвращения отдаленного метастазирования.

Даролутамид привел к статистически достоверному клинически значимому снижению риска появления отдаленных метастазов или смерти больных на 59%. Медиана периода до развития отдаленных метастазов у больных, которые получали даролутамид (Нубека®), составила 40,4 месяца, а в группе больных, получающих плацебо, – 18,4 месяца. Таким образом, на фоне терапии даролутамидом период до развития метастатического процесса отдалился практически на два года (22 месяца) по сравнению с плацебо. При этом одинаковое преимущество даролутамид давал в различных подгруппах больных независимо от периода удвоения ПСА, исходного уровня ПСА, дифференцировки опухоли, возраста больного, наличия и отсутствия метастазов в тазовых лимфатических узлах (рис. 1).

В 2020 г. были представлены данные финального анализа исследования ARAMIS. Результаты запланированного промежуточного анализа свидетельствуют о достижении статистической достоверности в увеличении показателя ОВ у больных, получающих даролутамид и АДТ, по сравнению с теми, кто получал плацебо и АДТ.

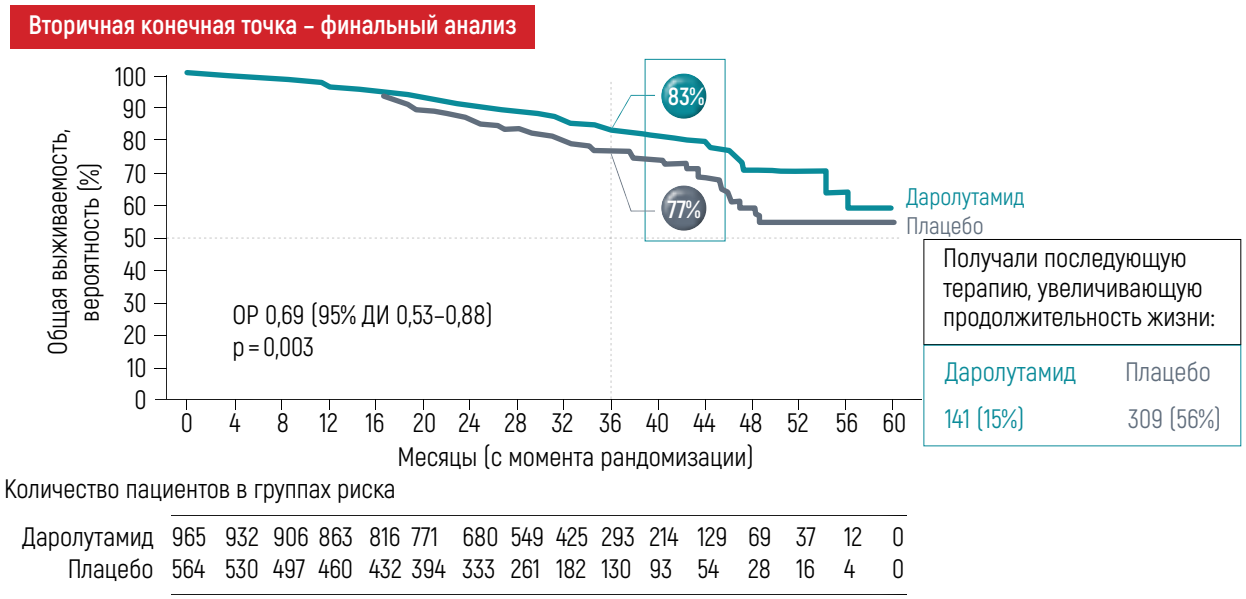
Трехлетняя выживаемость в группе комбинации АДТ + даролутамид составила 83%, а в группе АДТ + плацебо – 77%. Таким образом, даролутамид привел к снижению риска смерти на 31% по сравнению с плацебо (рис. 2).

Увеличение показателя ОВ было достоверным, несмотря на то, что многие пациенты из группы плацебо получали последующую терапию, увеличивающую продолжительность жизни. Так, 170 пациентов получали даролутамид, 75 – доцетаксел, 33 – абиратерон, 29 – энзалутамид, два пациента – сипулейцел-Т.

Кроме того, показатели вторичных точек исследования указывают на статистически значимое превосходство даролутамида над плацебо. На фоне терапии даролутамидом значительно увеличился период времени до начала прогрессирования болевого синдрома, цитотоксической ХТ и до первого симптоматического скелетного осложнения.

Терапия даролутамидом способствовала увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и времени до прогрессирования по уровню ПСА. Медиана ВБП составила 36,8 месяца в группе даролутамида и 14,8 месяца в группе плацебо. Медиана времени до повышения уровня ПСА – 33,2 и 7,3 месяца соответственно.

При применении даролутамида + АДТ у большой группы пациентов был достигнут значимый ответ по сравнению



Количество пациентов в группах риска

Даролутамид	965	932	906	863	816	771	680	549	425	293	214	129	69	37	12	0
Плацебо	564	530	497	460	432	394	333	261	182	130	93	54	28	16	4	0

Увеличение показателя ОВ было достоверно, несмотря на то, что многие пациенты из группы плацебо получали последующую терапию, увеличивающую продолжительность жизни

Рис. 2. Общая выживаемость в исследовании ARAMIS: снижение риска смерти на 31%

с группой больных, получающих плацебо + АДТ. Даролутамид приводил у 32,3% больных к снижению уровня ПСА больше чем на 50% от исходного. У 51% пациентов терапия даролутамидом снижала уровень ПСА больше чем на 90% от исходных значений. Медиана изменения (снижения) уровня ПСА в группе даролутамида и АДТ составила 87,5% от исходного значения, тогда как в группе АДТ и плацебо уровень ПСА возрос на 47,3% от исходного значения.

Важно, что даролутамид увеличивал период времени до последующей противоопухолевой терапии.

Таким образом, протокол ARAMIS продемонстрировал высокую эффективность препарата Нубека® в лечении больных нмКРРПЖ. На фоне лечения даролутамидом риск отдаленного метастазирования или смерти больных снизился на 59%, причем преимущество даролутамида отмечалось во всех подгруппах больных, независимо от различных факторов прогноза. Даролутамид способствовал значимому увеличению показателей ОВ, времени до развития опухолеассоциированных осложнений и проведения последующей ХТ по сравнению с плацебо у мужчин с нмКРРПЖ. В рамках исследования ARAMIS достоверно показано, что даролутамид увеличивает время до прогрессирования болевого синдрома и развития осложнений со стороны скелета.

Благодаря доказанной высокой эффективности препарат даролутамид (Нубека®) рекомендован наиболее авторитетными профессиональными урологическими и онкологическими сообществами к применению на стадии нмКРРПЖ.

Регистрация препарата Нубека® в России позволила расширить дополнительные возможности лечения нмКРРПЖ в клинической онкоурологической практике.

Нубека® (даролутамид): данные по безопасности в исследовании ARAMIS

Мария Игоревна ВОЛКОВА,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Важным фактором для выбора лекарственного препарата у больных нмКРРПЖ является профиль безопасности. В рамках исследования ARAMIS оценивали профиль безопасности даролутамида в лечении пациентов с нмКРРПЖ. Даролутамид относится к группе ингибиторов ан-

дрогенных рецепторов, которые не обладают системным влиянием на стероидогенез, токсическим действием на функцию костного мозга, что отражается в его благоприятном профиле безопасности. Анализ исследования ARAMIS показал, что любые нежелательные явления (НЯ), включая токсичность 3–4-й степени тяжести, с равной частотой регистрировались как в группе даролутамида, так и в группе плацебо. Отмена препарата в группах из-за НЯ также потребовалась с равной частотой – в 8,9 и 8,7% соответственно.

Самыми частыми видами токсичности, которые регистрировались у 5% и более пациентов в каждой группе исследования, являлись усталость, боль в спине и артралгия. Реже встречались такие НЯ, как диарея, гипертензия, запор, боли в конечностях, анемия, приливы, тошнота, инфекция мочевыводящих путей, задержка мочи. Эти виды НЯ регистрировались в группе даролутамида и в группе плацебо с равной частотой. Наиболее частым видом токсичности, который достигал 3–4-й степени тяжести, являлась артериальная гипертензия, которая регистрировалась у 3,1% пациентов в группе даролутамида и у 2,2% в группе плацебо.

Даролутамид, как и все остальные антиандрогены второго поколения, представляет собой малую молекулу, которая способна пенетрировать через гематоэнцефалический барьер. Однако даролутамид за счет наличия гибкой части в структуре молекулы с гораздо меньшей вероятностью способен повлиять на центральную нервную систему по сравнению с энзалутамидом и апалутамидом. Поэтому на фоне терапии даролутамидом отмечается низкая частота проявлений неврологической токсичности, которая является специфичным для антиандрогенов второго поколения видом НЯ. Усталость, потеря сознания, судороги, головокружение, когнитивные расстройства, ухудшение памяти встречались менее чем в 5% случаев в группе пациентов, которые были рандомизированы на терапию даролутамидом [4]. Длительность лечения в группе даролутамида была больше, чем в группе плацебо, поэтому для адекватного сравнения частоты и степени тяжести НЯ в группах исследования был проведен анализ их частоты с поправкой на экспозицию: количество пациентов с определенными НЯ, поделенное на общее время воздействия среди пациентов в соответствующей группе лечения. При этом пациенты с несколькими эпизодами одного и того же события учитывались только один раз.

Установлено, что скорректированные на экспозицию НЯ были одинаковыми по частоте неврологической токсичности в группах даролутамида и плацебо. Так, частота усталости и астенических состояний составила 11% в каждой группе исследования. Все остальные виды неврологических НЯ, таких как когнитивные нарушения и судороги, встречались менее чем у 0,5% пациентов в группах даролутамида и плацебо.

Данные основного анализа скорректированных на экспозицию НЯ в исследовании ARAMIS были подтверждены данными финального анализа. Подтверждено, что частота проявлений слабости и судорог была одинаковой в группе даролутамида и плацебо.

В связи с этим возникает вопрос: различается ли частота НЯ на фоне максимальной андрогенной блокады препаратами, относящимися к группе антиандрогенов второго поколения, при нмКРРПЖ? Сетевой метаанализ исследований ARAMIS, PROSPER и SPARTAN показал отсутствие значимых различий в плане относительного риска развития НЯ в группе максимальной андрогенной блокады препаратами даролутамид, энзалутамид, апалутамид по сравнению с группой АДТ и плацебо. Аналогичные результаты были получены при анализе частоты НЯ 3–4-й степени тяжести. Однако анализ частоты развития отдельных НЯ на фоне использования даролутамида, энзалутамида, апалутамида продемонстрировал определенные закономерности. Так, энзалутамид (исследование PROSPER) и апалутамид (SPARTAN) вызывали развитие усталости у пациентов в 33 и 30% случаев соответственно, тогда как даролутамид (ARAMIS) – только у 12% пациентов. Апалутамид чаще способен индуцировать развитие артериальной гипертензии – у 24,8% пациентов, включая тяжелую степень (14,5% больных), в отличие от энзалутамида и даролутамида – 12 и 6,6% соответственно. На фоне апалутамида чаще развивается сыпь по сравнению с другими препаратами этой группы. В исследованиях III фазы PROSPER, SPARTAN и ARAMIS для энзалутамида, апалутамида и даролутамида зафиксирована практически одинаковая частота судорог.

В исследовании ARAMIS в качестве исследовательской конечной точки изучалось влияние препарата даролутамид на выраженность боли и качество жизни. Было доказано, что даролутамид значимо снижает уровень болевого синдрома по сравнению с плацебо, а также обеспечивает уменьшение интенсивности мочевых симптомов по сравнению с группой контроля. Кроме того, показано, что даролутамид не приводит к ухудшению качества жизни больных, которые имели раннюю интенсификацию терапии при нмКРРПЖ высокого риска метастазирования.

Как отметила М.И. Волкова, препараты группы антиандрогенов второго поколения характеризуются отсутствием негативного влияния на качество жизни и хорошо переносятся пациентами. Следует учитывать, что рак предстательной железы – болезнь пациентов пожилого и старческого возраста с коморбидным фоном [5]. Почти 100% больных нмКРРПЖ применяют не менее одного препарата различных фармакологических групп для коррекции сопутствующих заболеваний [6].

По мере повышения эффективности терапии и увеличения продолжительности жизни пациентов со злокачественными новообразованиями проблемой современной онкологии становятся лекарственные взаимодействия. Они могут вызывать ингибирова-

ние или индуцирование клинических субстратов и, как следствие, изменять системное воздействие препаратов, влияя на эффективность или безопасность противоопухолевой терапии. На действие препаратов влияет концентрация, которая меняется при изменениях абсорбции, распределения и выведения путем разложения или экскреции.

На сегодняшний день известно, что ингибиторы андрогенных рецепторов нельзя применять с клиническими ингибиторами, индукторами и субстратами. При совместном использовании антиандрогена с клиническими ингибиторами повышается уровень антиандрогенов второго поколения в плазме, что может увеличить риск развития НЯ, ассоциированных с противоопухолевой терапией. Использование антиандрогенов с клиническими индукторами способствует снижению концентрации антиандрогенов в плазме и, соответственно, снижению противоопухолевой активности. Использование антиандрогенов с клиническими субстратами может изменить концентрацию клинического субстрата и, таким образом, снизить активность препаратов, направленных на коррекцию коморбидного фона [7].

Сегодня определены ожидаемые взаимодействия между часто назначаемыми препаратами – индукторами ферментов и антиандрогенами второго поколения. Доказано, что применять энзалутамид и даролутамид с противотуберкулезным антибиотиком рифампицином и противосудорожным препаратом карбамазепином противопоказано. Что касается взаимодействий между препаратами – ингибиторами ферментов и антиандрогенами второго поколения, доказано, что нельзя применять апалутамид с блокаторами кальциевых каналов дилтиаземом и верапамилом. Верапамил также не должен применяться вместе с энзалутамидом. Кларитромицин не должен назначаться в сочетании со всеми препаратами из группы антиандрогенов второго поколения. В свою очередь, антитромботическое средство клопидогрел нежелательно применять вместе с энзалутамидом.

Анализ возможных взаимодействий между часто назначаемыми препаратами – субстратами ферментов и антиандрогенами второго поколения показал, что большинство препаратов, относящихся к блокаторам кальциевых каналов, не должны комбинироваться с апалутамидом и энзалутамидом. То же самое касается сердечных гликозидов, ингибиторов протонной помпы, анальгетиков, снотворных препаратов, антипсихотиков, а также статинов и антитромботических средств, включая варфарин, клопидогрел. В отличие от апалутамида и энзалутамида даролутамид обладает небольшой способностью к потенциальному лекарственному взаимодействию и поэтому является препаратом выбора для пациентов с тяжелым коморбидным фоном. Нежелательно назначать даролутамид только в комбинации с кларитромицином, рифампицином, розувастатином и карбамазепином.

В рамках исследования ARAMIS пациенты в группах даролутамида и плацебо получали комедикацию прежде всего гипотензивными препаратами, анальгетиками, статинами и различными антитромботическими средствами. При этом в группах лечения были сопоставимы частота НЯ, редукции доз препаратов, частота прекращения терапии из-за НЯ. Был проведен отдельный дополнительный анализ пациентов, принимавших статины в рамках исследования ARAMIS. По данным исследователей, различий в показателях частоты НЯ в группе даролутамида и плацебо зарегистрировано не было.

Подводя итог, докладчик подчеркнула, что в регистрационном исследовании ARAMIS даролутамид показал благоприятный профиль безопасности. Частота любых НЯ составила 85,7%, НЯ 3–4-й степени тяжести – 26,3%. Самыми частыми НЯ на фоне терапии даролутамидом являлись усталость, боль в спине и диарея. Частота и структура НЯ не менялись в процессе терапии и были сопоставимы с группой плацебо. Терапия даролутамидом ассоциирована с низким риском лекарственных взаимодействий. Важно, что даролутамид не снижает качество жизни больных нмКРРПЖ, а наоборот, улучшает качество жизни в отношении симптомов со стороны толстой кишки и мочевых путей, а также увеличивает время до ухудшения состояния здоровья. НОП [2030]

Литература

1. *Tombal B.* Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 23. P. x251– x258.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком предстательной железы. 2020 г. Ассоциация онкологов России.
3. *Rönningås U., Fransson P., Holm M. et al.* Prostate-specific antigen (PSA) and distress: a cross-sectional nationwide survey in men with prostate cancer in Sweden // BMC Urol. 2019. Vol. 19. № 1. P. 66.
4. *Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al.* Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 13. P. 1235–1246.
5. *Mateo J., Fizazi K., Gillessen S. et al.* Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer // Eur. Urol. 2019. Vol. 75. № 2. P. 285–293.
6. *Shore N., Zurth C., Fricke R. et al.* Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial // Target. Oncol. 2019. Vol. 14. № 5. P. 527–539.
7. *Scripture C.D., Figg W.D.* Drug interactions in cancer therapy // Nat. Rev. Cancer. 2006. Vol. 6. № 7. P. 546–558.

НУБЕКА® – новый ингибитор АР второго поколения, который достоверно увеличивал как время до развития метастазов, так и показатель общей выживаемости, сохраняя качество жизни пациента

У мужчин, получавших препарат НУБЕКА® + АДТ, по сравнению с монотерапией АДТ было продемонстрировано:

- **40,4 МЕСЯЦА** медиана ВБМ[1]
- **31% СНИЖЕНИЕ РИСКА** смерти[2]
- **СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА НЯ** в сравнении с монотерапией АДТ[2]
- **СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ** по причине НЯ[2]

НУБЕКА® Международное непатентованное или группировочное наименование: даролутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве действующего вещества 300,0 мг даролутамида. **Показания к применению:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ). **Противопоказания** к применению препарата НУБЕКА® не выявлены. Применение лекарственного препарата НУБЕКА® не требует особых указаний и **мер предосторожности. Принимают внутрь** во время еды по 2 таблетки целиком по 300 мг (600 мг даролутамида) два раза в сутки, эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг. Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА® пациенты должны получать аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или им должна быть проведена билатеральная орхиэктомия. **Побочное действие.** Наиболее частой нежелательной реакцией (≥10% пациентов) была утомляемость. Также частыми нежелательными реакциями были сыпь и боль в конечностях. **Регистрационный номер:** ЛП-006760. Актуальная версия инструкции от 08.02.2021. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Леверкузен, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Орион Корпорейшн, Орионинтие, Эспоо, Финляндия. **Первичная упаковка, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:** Орион Корпорейшн, Йоенсуункату, Сало, Финляндия. Отпускается по рецепту.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в полной версии инструкции по применению.

НЯ – нежелательные явления, АДТ – андроген-депривационная терапия, АР – андрогеновый рецептор, ВБМ – выживаемость без метастазирования, нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ОВ – общая выживаемость

Список литературы

1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246.
2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7(495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru
PP-NUB-RU-0005-1

НУБЕКА® (даролутамид) 300 мг таблетки

реклама

Расширяя возможности для лечения пациентов с BRAF+ метастатической меланомой: комбинация таргетной и иммунной терапии в реальной клинической практике

Симпозиум под таким названием состоялся в июне 2021 г. в рамках Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2021» при поддержке компании «Рош». Ведущие ученые-онкологи из России и Швейцарии, специализирующиеся в сфере лечения рака кожи, обсудили эффективность тройной комбинации на примере научных исследований и клинических случаев.

Эффективность тройной комбинации у BRAF+ пациентов с метастатической меланомой: доказательства и перспективы

Светлана Анатольевна ПРОЦЕНКО,
доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Докладчик начала выступление с ретроспективного анализа методов воздействия на метастатическую меланому.

Еще десять лет назад меланома считалась инкурабельным заболеванием. И онкологи признавали, что меланома, а также рак почки и поджелудочной железы явля-

ются заболеваниями, по которым прогресса в лечении почти нет. Но за последнее десятилетие произошли революционные изменения, которые привели к эпохальному развитию таргетной терапии и иммунотерапии в лечении метастатической меланомы. Сначала появились BRAF-ингибиторы, монотерапия. А через некоторое время заявила о себе иммунотерапия и был разработан первый иммуноонкологический препарат – ипилимумаб. Позже были разработаны другие иммуноонкологические препараты, появилась комбинированная таргетная терапия, комбинированная иммунотерапия. Совсем недавно зарегистрирован первый отечественный препарат пролголимаб. Иными словами, спектр возможных действий для лечения метастатической меланомы расширился.

Итак, в 2012 г. появляется вемурафениб и проводится открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование BRIM-3 [1, 2]. Оно показало, что с помощью этого препарата можно увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов. Разница была в три месяца по сравнению с проведением режима химиотерапии (ХТ), золотым стандартом которой в то время считался дакарбазин. А разница безрецидивной выживаемости равнялась уже пяти месяцам. Причем ответ на таргетную терапию проявлялся достаточно быстро – так называемый «синдром Лазаря»: через несколько дней после приема вемурафениба у больного уходили клинические признаки заболевания, он себя лучше чувствовал, уменьшались опухолевые очаги.

Однако рано или поздно наступает резистентность опухоли к таргетной терапии. То есть сначала наблюдается хороший ответ на лечение, а через какое-то время (обычно спустя 6–8 месяцев) заболевание возвращается, увеличиваются опухолевые очаги и возникает вопрос, как преодолеть резистентность [3, 4]. На помощь приходят МЕК-ингибиторы: двойное ингибирование BRAF- и МЕК-рецепторов усиливает ответ опухоли, препятствует развитию уже приобретенной резистентности или замедляет ее. Также увеличивается частота ответа, частота объективного ответа и безрецидивной выживаемости [5].

В 2015 г. для лечения меланомы была зарегистрирована комбинация вемурафениба с кобиметинибом. Наступила новая эра в терапии пациентов. Впервые было доказано, что могут быть полные ответы на лечение (причем у пятой части пациентов), частичный ответ почти у половины пациентов, то есть объективный ответ был у 70% пациентов. Большая часть пациентов отвечают на лечение. А если говорить о контроле над заболеванием, то он достигается у 88% больных. Это были потрясающие результаты.

Позже были отслежены результаты общей и безрецидивной выживаемости, длительной выживаемости [6]. Медиана ОВ перешагнула полуторагодовой рубеж и приблизилась к двум годам – 22,5 месяца в сравнении с монотерапией – 17 месяцев. На рубеже пяти лет остаются живы 30% пациентов, которые получают комбинированную таргетную терапию. Если говорить о пациентах из более благоприятной группы, имеющих нормальный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), медиана ОВ у них еще выше – 38,5 месяца, а до рубежа в пять лет доживают 43% пациентов.

Наибольшую выгоду от применения комбинированной таргетной терапии – вемурафениба и кобиметиниба в первую очередь получают пациенты с BRAF-мутацией, во вторую очередь – пациенты в удовлетворительном состоянии с ECOG-статусом 0 и 1. Лучше реагируют на лечение те пациенты, у которых уровень ЛДГ в норме, имеющие среднюю опухолевую нагрузку, а также пациенты без метастазов в головной мозг, печень и кости. Стоит отметить, что при применении таргетной терапии, комбинированной терапии возможно наличие аутоиммунных заболеваний. В то же время быстрый ответ не гарантирует полного преодоления резистентности. На помощь приходит сочетание иммунотерапии атезолизумабом с таргетной терапией кобиметинибом с вемурафенибом. Такая схема лечения обоснована. Применение ингибиторов BRAF и МЕК может усилить противоопухолевый иммунный ответ организма посредством воздействия на Т-клетки, то есть увеличивается иммуногенность опухоли. Присоединение иммуноонкологического препарата – атезолизумаба реактивирует иммунный ответ на опухолевые клетки. Таким образом, сочетание двух разных по механизму действия категорий препаратов может обеспечить достаточно выраженный ответ, что было показано изначально в доклинических исследованиях.

Основанием для регистрации тройной комбинации стали результаты исследования Imspire150 – рандомизированного двойного слепого исследования третьей фазы, в рамках которого сравнивались эффекты применения комбинации атезолизумаба с таргетной терапией вемурафенибом и кобиметинибом и только комбинированной таргетной терапии у пациентов с наличием мутаций BRAF [6]. В это исследование было включено более 500 пациентов. Они были неоперабельны, у них имелись распространенный местный процесс (или метастатическое заболевание) и BRAF-мутация, больные не получали лечения ранее. Оценка эффекта шла по системе RECIST v1.1.

Следует сказать, что рандомизация шла один к одному, то есть половина пациентов получали тройную комбинацию, а половина – только комбинированную таргетную терапию. Три недели пациенты принимали кобиметиниб с вемурафенибом, затем в течение недели больные принимали только вемурафениб. И лишь с 28-го дня присоединялся атезолизумаб в дозе 840 мг – в первый и пятнадцатый дни.

Первичной точкой исследования была оценка медианы временного промежутка от начала исследования до момента прогрессирования процесса. Если посмотреть на результаты, которые были получены в рамках BRIM3 и coBRIM – по иммуноонкологическим препаратам и комбинированной терапии, эта оценка является наиболее важной. Другим немаловажным фактором является оценка длительности ответа на лечение, частота ответа на терапию, частота объективных ответов (ЧОО) и результаты влияния на ОВ. Важным моментом также является оценка безопасности или переносимости, то есть фиксация нежелательных явлений (НЯ).

Результаты исследования Imspire150 свидетельствуют, что применение сочетанной терапии – иммунотерапии и таргетной – повышает безрецидивную выживаемость в сравнении с таргетной терапией на пять месяцев. Если сравнить эти результаты с итогами других исследований, например, той же комбинированной иммунотерапии или монотерапии, преимущество однозначное. Что касается длительности ответа, то и здесь есть безусловный выигрыш трилогии в сравнении с комбинированной таргетной терапией: медиана длительности ответа составляет 21 месяц в группе тройной комбинации по сравнению с 12,5 месяца в группе, которая получала только таргетную терапию [7]. Рубеж 12 месяцев перешли почти 70% пациентов с эффектом лечения на тройной комбинации по сравнению с 50% пациентов, которые получали только таргетную терапию. Что касается частоты частичного ответа трилогии, этот показатель равен 50%, а ЧОО составляет 66%, что намного выше, чем при использовании других препаратов, например иммуноонкологических. Прогрессирование процесса наблюдалось у 5,5% пациентов, то есть объективный ответ при тройной комбинации значительно выше в сравнении с другими опциями. Однако промежуточный анализ пока не дает точных свидетельств об ОВ пациентов на фоне тройной комбинации. Эти результаты появятся позже.

Стоит отметить, что в исследовании IMspire150 не отмечены какие-то особенные НЯ, характерные именно для тройной комбинации. В основном все осложнения наблюдались в первые месяцы лечения. Наиболее частыми были такие НЯ, как кожные проявления, диарея, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в анализах крови, артралгия. Для всех НЯ были характерны первая и вторая степени выраженности, а частота отмены препаратов была в три раза ниже, чем на комбинированной иммунотерапии. Прекратили лечение в связи с НЯ 12,5% пациентов. Для сравнения: при применении ниволумаба и ипилимумаба этот показатель равнялся 42%.

Для каких пациентов может быть использована тройная комбинация? Конечно, это BRAF+ пациенты. Они могут быть более тяжелыми, с ECOG 2, повышенным уровнем ЛДГ, большой опухолевой нагрузкой и распространением опухолевого процесса. Самое главное, тройная комбинация может быть использована, когда нужен быстрый ответ, нет времени ждать и, может быть, нет шанса у пациента перейти на вторую линию терапии.

Пациент с метастазами в головной мозг: альтернативы нет?

Игорь Аглямович Утяшев,
кандидат медицинских наук, лидер группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам, директор отдела клинических исследований Института онкологии Хадасса (Москва)

О клиническом случае лечения пациентки с меланомой и метастазами в головной мозг рассказал И.А. Утяшев. Пациентке 1973 года рождения в октябре 2015 г. было выполнено иссечение меланомы кожи, а также селективная паховая лимфаденэктомия. Сегодня очевидно, что лимфаденэктомия, как правило, никакой пользы для пациентов не имеет. Тем не менее в 2015 г. в некоторых клиниках она выполнялась. По данным гистологического исследования у пациентки была выявлена только узловая эпителиоидноклеточная меланома кожи с изъявлением толщиной 3 мм по Бреслоу. В лимфоузлах метастазов не было.

С декабря 2015 по июнь 2017 г. пациентка получала адъювантную иммунотерапию низкими дозами интерферона альфа. В то время это было стандартное лечение, хотя сегодня эпоха иммунотерапии низкими дозами интерферона ушла в небытие.

В феврале 2021 г. выполнено очередное контрольное исследование. По данным ПЭТ-КТ выявлено метастатическое поражение головного мозга и метастазы в подвздошные лимфоузлы слева. Далее пациентке была сделана МРТ, которая показала множественное метастатическое поражение правой гемисферы головного мозга.

В рамках экспресс-определения BRAF-мутации на системе Idylla, которая позволяет в течение двух часов провести BRAF-тестирование, у пациентки в опухоли выявлена BRAF-мутация.

Какие общие проблемы характерны для пациентов с метастатической меланомой?

Общеизвестно, что среди всех онкологических пациентов с метастазами в головном мозге 15–20% составляют те, у которых в анамнезе меланома. При третьей стадии меланомы, когда еще нет отдаленных метастазов, риск развития метастазов в головной мозг составляет примерно 16% в течение пяти лет. При четвертой стадии – даже без симптомов поражения ЦНС – до 60% пациентов имеют метастазы в головном мозге. Статистика также говорит, что у 80% пациентов, погибших от метастатической меланомы, было метастатическое поражение головного мозга [8–12].

Практическое значение приведенных цифр таково: необходимо заниматься скринингом метастазов в головной мозг у пациентов с меланомой кожи, особенно начиная с третьей стадии. Даже если у пациента нет жалоб и нет никаких симптомов, хотя бы раз в полгода необходимо выполнять МРТ головного мозга с контрастированием.

Еще одна проблема: у пациентов с метастатическим поражением головного мозга худший прогноз течения заболевания и более низкая ОВ. Медиана ОВ у больных без метастазов и у больных с метастатической меланомой отличается практически в два раза [13, 14], потому что на сегодняшний день лечение таких пациентов существующими препаратами очень проблематично. Дело в том, что у пациентов с большим опухолевым поражением, как правило, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) легко проницаем как для антител, так и для цитостатических (про них мы знаем, что эффективность их близка к нулю) и таргетных препаратов. А вот у пациентов с метастазами небольшого размера ГЭБ еще закрыт, поэтому проницаемость для лекарственных препаратов у них затруднительна [9, 15, 16]. Когда при лечении такого пациента уменьшаются метастазы во внутренние органы, в головном мозге эффект реализуется очень слабо.

По данным отечественной практики, в частности, по результатам исследования М.И. Куржупова, медиана ОВ пациентов с метастазами в ЦНС без лечения составляет всего один месяц [17]. А по данным зарубежных авторов – около четырех месяцев. Если добавить для симптомных метастазов глюкокортикостероиды, медиана ОВ может увеличиться до двух месяцев. Сегодня признано, что облучение головного мозга дает неудовлетворительные результаты: никаких полезных эффектов не имеет и лишь снижает когнитивные способности пациента. При этом добавление стереотаксиса позволяет продлить жизнь. И наконец, использование современных таргетных и иммунопрепаратов способно существенно влиять на ОВ таких пациентов.

Как сегодня может выглядеть алгоритм ведения пациентов с метастазами в головной мозг?

Упрощенная схема основных рекомендаций, которые сегодня существуют на основании рекомендаций NCCN и ECMO, выглядит так [18]. Если у пациента есть метастазы в головной мозг (чтобы их выявить, необходимо заниматься скринингом), рассматривается вопрос о наличии у пациента BRAF-мутации. При ее наличии пациенту можно назначить и таргетную терапию, и терапию иммуноонкологическими препаратами – лучше в комбинации.

Если BRAF-мутации у пациента нет, возможно только применение иммуноонкологических препаратов, причем комбинированных препаратов, они дают наилучшие результаты. В случае прогрессии возможно переключение пациентов, получивших первую линию таргетной терапии, на иммуноонкологические препараты. А вот у пациентов без BRAF-мутации опций практически не остается. И в том, и в другом случае у пациентов с метастатическим поражением головного мозга следует обязательно рассмотреть вопрос об осуществлении стереотаксического облучения как наиболее эффективного метода лечения.

И.А. Утяшев вновь вернулся к клиническому случаю, с которого начал выступление. Перед началом терапии у пациентки были периодические головные боли. При этом по результатам ПЭТ и МРТ были выявлены метастаз в подвздошный лимфоузел слева размером до 41 мм, достаточно крупный метастаз – до 43 мм в правой лобной доле и метастаз до 6 мм с отеком в правой височной доле. У пациентки был нормальный уровень ЛДГ. Она получила консультацию лучевого терапевта. И на момент обращения врач не рекомендовал ей проведение стереотаксического облучения, главным образом из-за выраженного отека метастаза. С 10 марта 2021 г. пациентке была назначена таргетная терапия. Она начала получать вемурафениб 960 мг два раза в сутки с 1-го по 21-й день и кобиметиниб 60 мг один раз в сутки с 1-го по 21-й день, далее семь дней перерыва. При назначении терапии планировалось, что это будет тройная комбинация. Поэтому начиная с 22-го дня доза вемурафениба была снижена до 720 мг, и в дальнейшем, как и показано в зарегистрированной на сегодняшний день схеме, был добавлен атезолизумаб один раз в 14 дней, а доза вемурафениба все время оставалась на уровне 720 мг два раза в сутки с 1-го по 28-й день последующих циклов.

Пациентку проконсультировал нейрохирург по месту жительства, который, посмотрев описание ее снимков, пришел к выводу, что никакая системная терапия не поможет, срочно нужна операция, и назначил удаление этих двух метастазов, а также противоэпилептические препараты, потому что боялся судорожного синдрома. Таким образом, пациентка получила два различных мнения двух специалистов – лечащего врача [19] и мнение нейрохирурга. Они отличались. Лечащий врач порекомендовал пациентке прежде, чем она пойдет на операцию, сделать МРТ головного мозга.

Что в это время происходило с состоянием пациентки?

На 12-й день приема вемурафениба и кобиметиниба у нее на коже рук и ног возникла макулярная сыпь второй степени, также появился зуд. Ей был назначен цетиризин и с 21 по 23 марта приостановлен прием вемурафениба с кобиметинибом. Сыпь утихла до первой степени, и таргетная терапия была возобновлена в полной дозе.

На 12-й день приема вемурафениба с кобиметинибом пациентка сделала МРТ, которая показала выраженное уменьшение размеров метастазов в головном мозге: они уменьшились на 27% – с 43 до 33 мм. Уменьшилась и интенсивность отека, при этом пациентка не принимала никаких противоотечных препаратов, например глюкортикостероиды. Увидев такой результат, нейрохирург согласился с моим мнением о том, что, возможно, сейчас проведение хирургического удаления метастазов преждевременно. Пациентка продолжила терапию.

На 27-й день приема препарата сыпь усилилась до третьей степени, зуд также усилился до второй степе-

ни, появились отеки второй степени. Пациентке снова был назначен цетиризин, и с 5 до 9 апреля терапия была приостановлена. Поскольку пациентка находилась также под наблюдением районного онколога, он, увидев такую картину, назначил ей дексаметазон в дозе 4 мг три раза в сутки, если перевести ее в преднизолон, – это достаточно большая доза. Я отменил этот препарат в надежде на то, что на фоне отмены вемурафениба с кобиметинибом интенсивность сыпи самостоятельно ослабеет. И действительно, спустя пять дней после отмены сыпь и зуд уменьшились до первой степени, отеки закончились. После этого таргетная терапия была осторожно возобновлена. Вемурафениб назначен в минимальной терапевтической дозе – 480 мг два раза в сутки, а кобиметиниб – 60 мг один раз в сутки.

С 9 апреля пациентке начато введение атезолизумаба в стандартной дозировке 840 мг внутривенно капельно один раз в две недели. Доза вемурафениба с кобиметинибом постепенно возрастала, поскольку сыпь не усиливалась. И с 16 апреля, когда сыпь полностью исчезла, пациентка перешла на полную терапевтическую дозу вемурафениба для тройной комбинации – 720 мг внутрь утром и 720 мг вечером.

С 1 мая, несмотря на повышение максимальной дозы, сыпь полностью исчезла.

Начиная с 9 апреля по сегодняшний день пациентка получила шесть введений атезолизумаба.

11 мая ей была сделана компьютерная томография, а 24 мая выполнена ПЭТ-КТ всего тела.

На фоне тройной комбинации размер таргетных очагов уменьшился на 54%. Всего за два месяца терапии зафиксирован частичный ответ на лечение. Причем уменьшились как висцеральные метастазы, так и интракраниальные, то есть наблюдался выраженный эффект. Уровень ЛДГ у пациентки в норме, кожной токсичности нет, отеков тоже.

Какие результаты получены по применению вемурафениба с кобиметинибом у пациентов с метастазами в головной мозг? По данным исследований третьей фазы монотерапии [20, 21], медиана выживаемости без прогрессирования может достигать 6 месяцев, а медиана ОВ у этой категории пациентов – одного года. Мы знаем, что даже несмотря на наличие глюкортикостероидов, которые эти пациенты получают, контроль над заболеванием достигается у 70% больных. При этом интракраниальные метастазы в 14% случаев подвергаются полному ответу. Таким образом, даже у пациентов, получающих глюкортикостероиды, таргетная терапия работает вплоть до полных ответов.

Иммунотерапия работает как в монорежиме – это показывают результаты применения ипилимумаба, комбинации ниволумаба с ипилимумабом и монотерапией пембролизумабом. Мы знаем, что монотерапия иммуноонкологическими препаратами тоже воздействует на метастазы в головной мозг [22–25].

Результаты исследования Imspire150 [26] косвенно свидетельствуют о том, что, вероятнее всего, проведение тройной терапии обладает эффектом на метастазы в головной мозг. Риск появления метастазов у пациентов, получающих такую терапию, на 21% ниже, чем у тех, кто ее не получает. Кроме того, представлены результаты кумулятивной частоты возникновения метастазов у пациентов, получающих либо тройную комбинацию, либо просто комбинацию вемурафениба с кобиметинибом. И опять тройная комбинация защищает пациентов от риска возникновения метастазов в головной мозг примерно на 17%.

Осенью 2021 г. завершится исследование TRICOTEL [27], в рамках которого эффект тройной комбинации изучался у пациентов с метастатическим поражением головного мозга, которым не проводилось облучение этих метастазов. По результатам исследования будет понятно, насколько эффективна эта комбинация. Поскольку некоторые пациенты могли получать в рамках исследования и глюкортикостероиды на фоне тройной комбинации, это максимально приближает ситуацию к реальной клинической практике.

Перенимая международный опыт: тройная комбинация у пациента с прогрессированием

Рейнхард ДАММЕР,
профессор Цюрихского университета, руководитель отделения рака кожи Университетского госпиталя (Цюрих, Швейцария)

Зарубежный коллега представил клинический случай. История пациента начинается в 2014 г., когда ему в 49 лет был поставлен диагноз «поверхностная распространяющаяся меланома» (толщина опухоли примерно 1,5 мм с изъязвлением). Пациент получил стандартную терапию, первичную хирургическую эксцизию, затем было проведено вторичное вмешательство, взята биопсия сторожевого

лимфатического узла. В нем были обнаружены раковые клетки. На тот момент проводилась лимфаденэктомия вне зависимости от того, были ли раковые клетки в любом другом узле помимо сторожевого. И далее, согласно стандартам, более года пациент получал интерферон альфа.

В 2015 г. у пациента развился локальный рецидив, который был пролечен хирургически. Следующий локальный рецидив датирован 2016 г.

В ноябре 2019 г. пациент манифестировал множественными метастазами. На тот момент один очаг был уже резектирован. Поэтому было выполнено комплексное геномное профилирование Foundation One, целью которого было получить молекулярный профиль опухоли, геномные сигнатуры и мутационную нагрузку опухоли. Она оказалась средне-низкой у этого пациента. Было найдено примерно восемь мутаций на мегабазу, в том числе новая мутация BRAF V600K, а также ряд других мутаций. Все они свидетельствовали о достаточно агрессивном течении заболевания. У пациента были нормальные значения S-100 и ЛДГ, а также прекрасный функциональный статус ECOG 0.

Поскольку имелись множественные очаги, было принято решение начинать системную терапию. У пациента была обнаружена мутация BRAF. И поскольку пациент был достаточно молодой и сохранный, врачи решили использовать комбинированную иммунотерапию – ипилимумаб и ниволумаб, которую пациент неплохо переносил. Но заболевание прогрессировало, что было видно на контрольной КТ. Кроме того, наблюдалось повышение S-100 и ЛДГ. И были обнаружены метастазы, в частности костные, а также метастазы в легкие.

Что еще можно было предложить этому пациенту? Ситуация сложная. Обсудив ее с пациентом и приняв во внимание агрессивность заболевания, было принято решение перейти на терапию МЕК-ингибиторами – комбинацией вемурафениба и кобиметиниба. Кроме того, было выполнено облучение костных метастазов. Поскольку стояла цель получить длительную устойчивую ремиссию, нужно было подключать анти-PD-L1-антитело. И в этой ситуации было запланировано добавление атезолизумаба к таргетной терапии.

Однако на фоне терапии комбинацией вемурафениба и кобиметиниба пациент продемонстрировал достаточно тяжелые НЯ – почечную недостаточность, изменение печеночных ферментов, дальнейшее повышение ЛДГ, высокий СРБ – признак воспаления. Кроме того, у пациента была лихорадка выше 40°, вентрикулярные экстрасистолы на ЭКГ. Были проверены сывороточные цитокины, в частности IL-6, который оказался повышен, TNF-a и IFN-y. Налицо был синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм). Такое состояние часто наблюдается, когда пациента переключают с иммунотерапии на таргетную терапию. Сначала были использованы внутривенные кортикостероиды, затем пероральные.

Когда воспаление оказалось под контролем, началось медленное повторное введение комбинации. Сначала был введен вемурафениб, чуть позже – кобиметиниб, и далее на фоне хорошей переносимости – атезолизумаб. Пациент показал хорошую переносимость данной комбинации. Результат был просто фантастический: у пациента наступила полная ремиссия с нормализацией как ЛДГ, так и S-100. Хотя не обошлось без НЯ. Так, возникли небольшие кожные высыпания, которые напоминали макуло-папулезную сыпь, характерную для МЕК-ингибиторов. И было зафиксировано повышение КФК. Тем не менее успех лечения был очевиден.

Итак, комбинация ингибиторов BRAF и МЕК с использованием анти-PD1 и анти-PD-L1 моноклональных антител является многообещающей комбинацией [28, 29].

Заключение

Сегодня отечественная онкология получила в свое распоряжение новые варианты лечения метастатической меланомы, в том числе доступ к таргетной терапии. Неизлечимая некогда болезнь стала излечиваться. Опытные онкологи, безусловно, оценят эту возможность. Однако у практиков возникает много насущных вопросов, связанных с деталями применения новых протоколов. Некоторые из них участники симпозиума обсудили в рамках дискуссии, развернувшейся после основных докладов. В частности, может ли снижение дозы вемурафениба в рамках таргетной терапии привести к частичной потере эффективности тройной комбинации; каков типичный портрет пациента для таргетной терапии; нужно ли определять PD-L-экспрессию при выборе терапии, есть ли необходимость ждать полного прекращения приема ГКС для введения атезолизумаба и как долго нужно держать пациента на таргетной терапии при полном или хорошем частичном ответе.

По мнению И.А. Утяшева, снижение дозы вемурафениба на практике происходит потому, что, во-первых, нужно снизить токсичность самого препарата, и снизить возможное потенцирование этой токсичности необходимо на фоне приема атезолизумаба. Поэтому некритично для общего эффекта, если доза будет снижена только на 240 мг из каждого приема.

Доктор Даммер рекомендовал придерживаться верхнего возможного предела. Но с учетом того, что тройная комбинация – это очень серьезная терапия, допустил возможность небольшой деэскалации. По мнению швейцарского онколога, если все-таки приходится снижать дозу вемурафениба, предпочительнее интервальная терапия. Например, пациент получает препарат в течение двух дней в полной дозе, а в следующие два дня не получает его вовсе. Такие небольшие «лекарственные каникулы» могут быть чуть более эффективны, чем постоянная очень низкая доза ингибиторов BRAF и МЕК.

Что касается портрета пациента для назначения таргетной терапии, доктор Даммер высказал точку зрения, что тройная комбинация является наилучшим началом для тех пациентов, у которых нет высокого ЛДГ, возможно, снижен функциональный

статус и есть метастазы в мозг. Но даже если сейчас метастазов в мозг нет, в дальнейшем у этого пациента возможность получения другой терапии может быть затруднена, поэтому не стоит оттягивать – нужно сразу использовать все шансы, чтобы получить полный контроль над заболеванием.

С мнением швейцарского коллеги согласился И.А. Утяшев. По его словам, если пациенту необходим быстрый ответ, выбрана таргетная терапия и у пациента нет противопоказаний для иммуноонкологического компонента, предпочтительна именно тройная комбинация. Нужно дать пациенту самое лучше сразу, потому что шанса на вторую линию у него может уже не быть.

На вопрос о том, нужно ли определять PD-L-экспрессию, И.А. Утяшев ответил, что не рекомендует это исследование. По его мнению, тест достаточно сырой, неустоявшийся для меланомы, особенно с учетом тех сложностей, с которыми онкологи сталкиваются в рутинной клинической практике: разные лаборатории, разные клоны антител дают абсолютно разные результаты. По его мнению, если выбрана таргетная терапия, назначать тройную комбинацию нужно независимо от уровня ЛДГ и PD-L-экспрессии опухоли.

И.А. Утяшев также поднял вопрос, касающийся назначения высоких доз ГКС для коррекции токсичности, поскольку эта проблема так или иначе присутствала во всех докладах. Онколог напомнил, что во время run-in-period приема вемурафениба с кобиметинибом требуется плавное снижение дозы ГКС в течение не менее 30 дней. А прием атезолизумаба нужно начинать не позднее чем на 56-й день от окончания run-in-period. Как поступать в этом случае – ждать полного прекращения приема ГКС или присоединять атезолизумаб уже на небольших дозах ГКС?

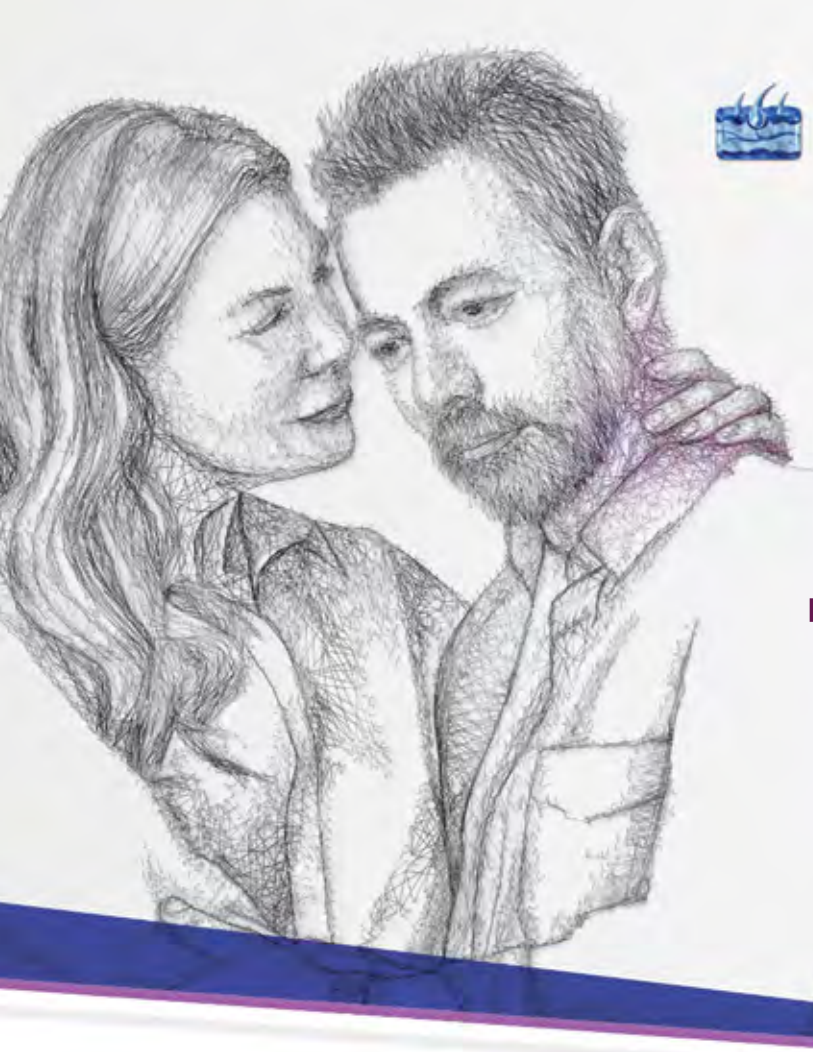
В клинике доктора Даммера предпочитают назначать преднизолон для того, чтобы купировать НЯ. И уже при дозе препарата ниже 20 мг начинается иммунотерапия. При этом онкологи стараются максимально избегать назначения ГКС своим пациентам, используя все возможные альтернативы. С.А. Проценко поделилась опытом возобновления иммунотерапии, когда доза ГКС снижалась до 10 мг. По ее мнению, 20 мг ГКС – это все-таки большая доза, которая может отразиться на эффективности иммунотерапии.

Вопрос о том, как долго нужно лечить больного при полном и при хорошем частичном ответе, вызвал бурную дискуссию. По мнению С.А. Проценко, лечить при полном ответе бесконечно долго не следует, потому что никто не знает конечной точки – какой результат будет получен в итоге. Поэтому стоит остановиться на определенном этапе. Так же обстоят дела и с хорошим частичным ответом, особенно когда ответ уже остановился, опухоль больше не уменьшается.

Доктор Даммер поделился с коллегами своим опытом: он никогда не останавливает таргетную и монотерапию, даже если видит очень хорошую частичную ремиссию, и продолжает лечить пациентов, находящихся в полной ремиссии. У него есть пациенты, которые находятся на таргетной терапии более шести лет. Онколог напомнил, что если остановить такую терапию, в 52–60% случаев опухоль начнет снова расти. В то же время для тройной терапии ситуация может быть другой. И если врач видит очень хороший, стабильный или почти полный и даже полный ответ, можно рассмотреть прекращение как минимум одной части терапии, например таргетной, если пациент находится в полной ремиссии в течение года. А после двух лет иммунотерапии без прогрессирования, возможно, стоит обсудить с пациентом и ее прекращение. Но нужно иметь в виду, что тройная терапия – это новый вариант лечения, и опыт его применения пока ограничен. И.А. Утяшев поддержал такую концепцию, отметив, что при частичном ответе на таргетную терапию также не стал бы ее останавливать никогда, а продолжил бы, например, добавив иммуноонкологический компонент. Он также согласился со швейцарским коллегой в том, что примерно половина пациентов после отмены таргетной терапии с полным ответом прогрессирует, что подтверждается научными исследованиями. В случае полного ответа на таргетную терапию, по мнению И.А. Утяшева, стоит обсудить с пациентом назначение хотя бы условно адъювантной иммунотерапии, например ниволумаба в течение года. НОП [2030]

Литература

1. *Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al.* BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAFV600E mutation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2507–2516.
2. *McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C. et al.* Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 3. P. 323–332.



ТЕЦЕНТРИК® + КОТЕЛЛИК® (кобиметиниб)
+ ЗЕЛБОРАФ® (вемурафениб)

РАСШИРЯЯ ВОЗМОЖНОСТИ

Единственная комбинация таргетной и иммунной терапии, обеспечивающая длительный ответ для пациентов с BRAF+ нерезектабельной или метастатической меланомой в 1-й линии терапии[1]

ТЕЦЕНТРИК®
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами КОТЕЛЛИК® и ЗЕЛБОРАФ® независимо от уровня экспрессии PD-L1

Полная информация о препаратах ТЕЦЕНТРИК®, КОТЕЛЛИК®, ЗЕЛБОРАФ® представлена в инструкциях по медицинскому применению. **Чтобы ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению препаратов, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:**

ТЕЦЕНТРИК®
https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentriq.html

КОТЕЛЛИК®
https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/cotellic.html

ЗЕЛБОРАФ®
https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/zelboraf.html

Если вам требуются **распечатанные актуальные инструкции**, свяжитесь с нами по телефону **+7 (495) 229-29-99**, и мы пришлём инструкции по указанному вами адресу.

---

*Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В клиническом исследовании (КИ) IMpower133 комбинированная терапия атезолизумабом, карбоплатином и этопозидом привела к объективному ответу у 60% пациентов. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В КИ IMpower150 комбинированная терапия атезолизумабом, бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 56% пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, среди них объективный ответ наблюдался у 61% в подгруппе пациентов с метастазами в печени и 71% в подгруппе пациентов с мутацией EGFR. Медиана длительности ответа составила 10,7 месяца, 11,1 месяца и 9 месяцев в подгруппах пациентов с метастазами в печени, с мутацией EGFR и без мутаций, соответственно. В КИ ОАК монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 14% пациентов независимо от экспрессии PD-L1. Медиана длительности ответа составила 23,9 месяца. В КИ IMpower110 монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 38% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMpassion130 комбинированная терапия атезолизумаб и наб-паклитаксел в первой линии терапии PD-L1-позитивных пациентов с нерезектабельным местнораспространенным или метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) позволила достичь объективного ответа у 58,9% пациентов (против 42,6% в группе плацебо + наб-паклитаксел). Медиана длительности ответа составила 8,5 месяцев в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел и 5,5 месяцев в группе сравнения. В КИ IMvigor210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 ≥5% на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности ответа в когорте 2 КИ IMvigor210 составила 24,8 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута. В КИ IMvigor130 комбинация атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с местнораспространенным и метастатическим уротелиальным раком, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунохимиотерапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании IMvigor130 монотерапия атезолизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMbrave150 комбинированная терапия атезолизумабом и бевацизумабом привела к объективному ответу у 27,3% пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMspire150 комбинированная терапия атезолизумабом, вемурафенибом и кобиметинибом привела к объективному ответу у 66,3% пациентов с нерезектабельной местнораспространенной или метастатической меланомой. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммуно- и таргетной терапии составила 21 месяц.

1. Ralf Gutzmer, Daniil Stroyakovskiy, Helen Gogas et al., Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutationpositive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet 2020; 395: 1835–44

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

M-RU-00001798 Декабрь 2020

АО «Рош-Москва»
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

Roche

реклама

3. *Finn L., Markovic S.N., Joseph R.W.* Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future // BMC Medicine. 2012. Vol. 10. P. 23–33.
4. *Jang S., Atkins M.B.* Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 2. P. 60–69.
5. *Lewis K.D., Larkin J., Ribas A. et al.* Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM // Br. J. Cancer. 2019. Vol. 121. № 7. P. 522–528.
6. *Grant A., McArthur G.A.* // Society for Melanoma Research Congress 2019. November 20-23. Salt Lake City. US.
7. *Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2020. Vol. 395. № 13. P. 1835–1844.
8. *Berghoff A.S., Schur S., Fureder L.M. et al.* Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers // ESMO Open. 2016. Vol. 2. № 1. P. e000024.
9. *Hong A.M., Fogarty G.B., Haydu L.E. et al.* Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multicenter, randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. № 33. P. 3132–3141.
10. *Cohen J.V., Tawbi H., Margolin K.A. et al.* Melanoma central nervous system metastases: current approaches, challenges, and opportunities // Pigment Cell Melanoma Res. 2016. Vol. 29. № 6. P. 627–642.
11. *Glitza I.C., Heimberger A.B., Sulman E.P. et al.* Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Brain metastases from primary tumors. 2016. Vol. 3. P. 267–297.
12. *Davies M.A., Liu P., McIntyre S. et al.* Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases // Cancer. 2011. Vol. 117. № 8. P. 1687–1696.
13. *Gampa G., Vaidhyanathan S., Resman B.-V. et al.* Challenges in the delivery of therapies to melanoma brain metastases // Curr. Pharmacol. Rep. 2016. Vol. 6. № 2. P. 309–325.
14. *Ramakrishna N., Margolin K.* Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma; local therapies for central nervous system metastases // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2013. P. 399–403.
15. *Khan K., Chaichana K.L., Kaisorn L. et al.* Diagnosis and treatment options for brain metastasis of melanoma // Treatment of metastatic melanoma / ed. by R. Morton. 2011. P. 47–70.
16. *Fernandez G., Pocinho R., Travancinha C. et al.* Quality of life and radiotherapy in brain metastasis patients // Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2012. Vol. 17. № 5. P. 281–287.
17. *Куржупов М.И.* Возможности лечения диссеминированной меланомы с множественным метастатическим поражением головного мозга // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 4. С. 98–105.
18. Adapted from cutaneous melanoma NCCN guidelines version 2.2020 (accessed April 2020) and ESMO guidelines // Ann. Oncol. 2019.
19. И.А. Утяшев.
20. *Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A. et al.* Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 4. P. 436–444.
21. *Gibney G.T., Gauthier G., Ayas C. et al.* Treatment patterns and outcomes in BRAF V600E-mutant melanoma patients with brain metastases receiving vemurafenib in the real-world setting // Cancer Med. 2015. Vol. 8. № 4. P. 1205–1213.
22. *Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O. et al.* Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 5. № 13. P. 459–465.
23. *Tawbi H., Forsyth P.A., Algazi A.P. et al.* Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204 // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. P. 9507–9517.
24. *Long G., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D. et al.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study // Ann. Oncol. 2019. Vol. 11. № 30. P. 1848.
25. *Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A. et al.* Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 7. P. 976–983.
26. *Ascierto P.A., Robert C., Lewis K.D. et al.* Time to central nervous system (CNS) metastases (mets) with atezolizumab (A) or placebo (P) combined with cobimetinib (C) + vemurafenib (V) in the phase III IMspire150 study // J. Clin. Oncol. 2020. Vol. 38. № 15. P. 10023–10023.
27. *Queirolo P., De la Cruz Merino L., Guijarro A.M.A. et al.* A phase II study evaluating atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAF-mutant melanoma and central nervous system (CNS) metastases (mets) // J. Clin Oncol. 2020. Vol. 38. № 15.
28. *Frederick D.T., Piris A., Cogdill A.P. et al.* BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19. № 5. P. 1225–1231.
29. *Dummer R., Ascierto P.A., Nathan P. et al.* Rationale for immune checkpoint inhibitors plus targeted therapy in metastatic melanoma: a review // JAMA Oncol. 2020. Vol. 12. № 6. P. 1957–1966.

Календарь целевых мероприятий на 2021 г.

Дата	Мероприятие	Формат, место проведения	Контакты для регистрации
30 сентября – 1 октября	XVI Международный Конгресс РООУ	Очный с онлайн-трансляцией Москва, Олимпийский проспект, 18/1, отель «Азимут Олимпик»	https://roou.ru/blog/events/xvi-congress/
15–16 октября	II Осенний онкологический онлайн-марафон «ONLINE-ОСЕНЬ»	Онлайн	https://onco-marathon.ru/
22 октября	III Съезд онкологов Московской области	Очный с онлайн-трансляцией Москва, ул. Лесная, д. 15, отель «Holiday Inn Lesnaya» Трансляция – в личном кабинете на сайте проекта	https://onco-conference.ru/congress2021
29-30 октября	Осенняя академия онкологов России	Краснодарский край, Сочи	http://academy-oncology.ru/#contacts
3 ноября	«Метастатический рак различных локализаций. Современное состояние и взгляд в будущее»	Москва, улица Сущёвский Вал, 74, отель «Холидей Инн Сущевский»	https://palliamed-info.ru/
4–6 ноября	XIII Всероссийский съезд онкопсихологов	Онлайн-формат	https://yasnoeutro.ru/psypro/congress/
9-11 ноября	XXV Российский Онкологический Конгресс	Очно-заочный формат Московская обл. Красногорск, ул. Международная, 16, Международный выставочный центр КРОКУС ЭКСПО	https://rosoncoweb.ru/events/2021/11/09/
9 декабря	«Результаты и перспективы работы онкологической службы» в рамках итоговой сессии АОР 2021 г.	Москва, пл. Европы, 2, Рэдиссон Славянская Отель и Бизнес Центр	http://final-session.ru/
10 декабря	Торжественная церемония награждения лучших онкологов. Премия им. Академика А.И. Савицкого	Москва, пл. Европы, 2, Рэдиссон Славянская Отель и Бизнес Центр	http://final-session.ru/
22-24 декабря	VI Всероссийская Конференция по молекулярной онкологии	Москва, Каширское шоссе, 24, НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»	https://mol-oncol.com/contacts

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