НАЦИОНАЛЬНАЯ онкологическая программа {2030}

NOP2030.RU

с. 6
Владимир Унгурян: «Пора тиражировать в других центрах методику химиоперфузии печени, отработанную в нашей клинике»

№2
2022

информационно-аналитический журнал

2 В клинической практике применен отечественный рений-188

12 Слагаемые женского счастья у онкологических пациенток

18 Как эффективно лечить острый миелоидный лейкоз

www.nop2030.ru

ЛИНПАРЗА®: более 4,5 лет жизни без прогрессирования заболевания для женщин с впервые выявленным раком яичников и мутациями в генах BRCA1/2*[1]

ЛИНПАРЗА® + бевацизумаб: более 3 лет жизни без прогрессирования заболевания для женщин с впервые выявленным распространенным раком яичников с HRD-положительным статусом[2]**

Назначение препарата **ЛИНПАРЗА®** позволяет добиться длительной ремиссии: **КАЖДАЯ ВТОРАЯ ПАЦИЕНТКА** с впервые выявленным распространенным раком яичников с мутацией в генах BRCA1/2 живет **БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЕЕ 4,5 ЛЕТ**[1]

Торговое название препарата: ЛИНПАРЗА®. **Международное непатентованное название:** олапариб. **Регистрационный номер:** ЛП-005941 от 26.11.2019. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению.** *Рак яичников.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Препарат Линпарза® в комбинации с бевацизумабом показан для поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. *Рак молочной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. *Аденокарцинома поджелудочной железы.* Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. *Рак предстательной железы.* Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (2 таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие.** Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE) как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3-й и выше степеней CTCAE представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфопения – нечасто. Со стороны иммунной системы: сыпь, гиперчувствительность – редко. Нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто. Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея – часто; боль в верхней части живота, стоматит – нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) – часто. **Результаты лабораторных и инструментальных исследований.** Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов.**Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019 с изменениями от 03.11.2020) с учетом изменения 2. **Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата АстраЗенека, пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму https://aereporting.astrazeneca.com или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.**

1. Banerjee S, et al. Presented at ESMO Virtual Congress 2020. 19-21 September. Abstract #811MO. **2.** Ray-Coquard I et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381:2416–28.

*Через 5 лет наблюдения медиана ВБП при применении препарата ЛИНПАРЗА® составила 56 месяцев в сравнении с 13,8 месяца в группе плацебо; ОР = 0,33, ДИ 95%: 0,25-0,43; p<0,001. ** Медиана ВБП при применении комбинации ЛИНПАРЗА® + бевацизумаб составила 37,2 месяца в сравнении с 17,7 месяца при применении только бевацизумаба; ОР = 0,33; ДИ 95%: 0,25-0,45 (анализ данных по пациенткам в предварительно выбранных подгруппах). Результаты анализа данных по пациенткам в подгруппе с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD) следует интерпретировать с осторожностью и с учетом статистической погрешности (обусловленной необъективностью при отборе пациенток, так как только 82% пациенткам из ITT-популяции в исследовании PAOLA-1 было проведено точное тестирование на наличие дефицита гомологичной рекомбинации; а также погрешностью, вызванной дисбалансом данных, так как пациентки не были стратифицированы при рандомизации по принципу наличия у них дефицита гомологичной рекомбинации). Несмотря на то, что статус мутации в генах BRCA являлся фактором стратификации в исследовании, пациентки не были рандомизированы согласно статусу HRD. Тестирование для определения дефицита гомологичной рекомбинации явилось предварительно заданным диагностическим анализом и не проверялось на ошибки 1 типа.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

LYN_RU-9937. Дата одобрения: 19.03.2021. Дата истечения: 19.03.2023.

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

AstraZeneca

реклама

НОП 2030
(Национальная онкологическая программа 2030)
Выпуск № 2 (14), 2022

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, И. РЕЗНИК
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, А. ИЗОТОВ

Тираж 4500 экз.
Выходит 5 раз 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

Будущее ядерной медицины: российские медики вводят в клиническую практику применение рения-188 2

Республика Дагестан принимает Всероссийское движение «Онкопатруль» 4

Модель успеха

Владимир Унгурян: «Пора тиражировать в других центрах методику химиоперфузии печени, отработанную в нашей клинике» 6

Качество жизни пациента

Слагаемые женского счастья у онкологических пациенток 12

В фокусе

Как лечить острый миелоидный лейкоз 18

Инновации в онкологии

Стратегия лечения распространенного рака яичников: что возможно сегодня 24

Принципы оплаты лекарственной терапии в онкогематологии за счет средств ОМС. Возможности назначения помалидомида 32

Синтез науки и практики

Современные возможности телемедицины: междисциплинарный консилиум – пациентка с метастатической меланомой 36

Эффективность иммунотерапии при метастатической мезотелиоме плевры 42

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

Будущее ядерной медицины:

российские медики вводят в клиническую практику применение рения-188

Произошло знаковое событие не только для НМИЦ радиологии, но и для всего отечественного здравоохранения. Именно в нашей стране был разработан, изготовлен и применен в процедуре радиосиновэктомии радиофармпрепарат на основе радионуклида рений-188 (Re-188).

В стенах МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии в г. Обнинске в рамках клинических исследований прошла процедура радиосиновэктомии – радионуклидного лечения хронического синовита коленного сустава. Заболевания суставов, в том числе синовиты, являются очень распространенными и часто принимают хроническую форму. Сложность терапии заключается в том, что иногда заболевание становится резистентным к лекарственным препаратам. Именно это и произошло с пациенткой Татьяной, которая стала первым человеком, принявшим участие в клинических исследованиях нового радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП). Татьяне 65 лет, больше года она была практически прикована к постели. Пациентка испытывала нестерпимую боль в коленном суставе, постоянная терапия и обезболивающие препараты уже не помогали. По словам Валерия Крылова, заведующего отделением радиохирургического лечения открытыми нуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба, в подобной терапии только в нашей стране нуждаются как минимум 5 тысяч пациентов.

Напомним, что сама процедура радиосиновэктомии с РФЛП не нова. Так, до 2000 г. она выполнялась с применением коллоидного золота-198, однако затем стала недоступной в России в связи с прекращением финансирования. В течение последних нескольких лет НМИЦ радиологии Минздрава России в сотрудничестве с ФМБА России разработал принципиально новый и более совершенный радиофармпрепарат на основе микросфер альбумина крови человека диаметром 5–10 мм, меченных радионуклидом ^{188}Re. Препарат получил название «МСА 5–10 мкм, ^{188}Re» и уже успешно прошел доклинические испытания.

«Сегодня вопрос импортозамещения важен как никогда, – рассказывает генеральный директор НМИЦ радиологии, академик РАН и РАО Андрей Каприн. – Этот радионуклид позволяет сделать целую линейку препаратов, которые очень нужны для лечения различной когорты пациентов, как с онкологическим диагнозом, так и с другими заболеваниями. А разработанный совместно с АО “ГНЦ РФ – ФЭИ” единственный в России компактный генератор рения-188 делает возможным в перспективе тиражировать метод не только в регионы нашей страны, но и страны ближнего и дальнего зарубежья».

Изобретение и внедрение в клиническую практику новых радиофармпрепаратов стало возможным благодаря поддержке Министерства здравоохранения России и Правительства России, которые помогают российским медикам и ученым в их разработках. «Мы получили возможность синтезировать и производить препараты, которые будут служить на благо пациентов. И важно, что это наши российские препараты, которые будут точно таргетными, точно отечественными и точно гарантированными в производстве», – подчеркнул Андрей Каприн.

Процедура радиосиновэктомии была выполнена еще одному пациенту – молодому человеку 39 лет, который также страдает заболеванием «синовит коленного сустава». Каждая операция по времени заняла не больше 20 минут и проводилась под местной анестезией. Сразу после нее пациентам было проведено исследование на гамма-камере, которое показало равномерное распределение РФЛП в полости коленного сустава. «Мы видим наличие выпота и распределение нашего радиофармпрепарата в нем, который будет оказывать лечебный эффект, – отметил Михаил Сигов, врач отделения радионуклидной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба. – Исследование на гамма-камере будет проведено пациентам повторно через 24 и 48 часов». А уже несколько дней после контрольных обследований пациенты были выписаны из стационара. В настоящий момент они чувствуют себя хорошо и рассчитывают на скорейшее выздоровление. «Сегодняшний день для нас очень важен и является результатом многолетней работы, которая велась врачами, учеными, специалистами нашего центра, – рассказал Сергей Иванов, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба. – Мы накопили большой опыт по применению радионуклидных препаратов в диагностике и терапии. С учетом новых разработок, мы рассчитываем, что препарат будет обладать особым терапевтическим эффектом, а сам метод радиосиновэтомии будет крайне перспективным как с научной, так и с клинической точки зрения». НОП [2030]

СОБЫТИЯ, ЦИФРЫ, ФАКТЫ

Республика Дагестан принимает Всероссийское движение «Онкопатруль»

795 работников крупнейшего в России завода по разработке и производству морского подводного оружия АО «Завод «Дагдизель» прошли проверку своего здоровья в рамках Всероссийского движения «Онкопатруль».

С этой целью в республику прибыли 22 ведущих специалиста НМИЦ радиологии Минздрава России во главе с главным онкологом Минздрава России, академиком РАН Андреем Дмитриевичем Каприным. Лучшие онкомаммологи, онкоурологи, онкогинекологи, специалисты ультразвуковой диагностики, торакальные и абдоминальные хирурги, а также патоморфолог и цитолог провели медицинское обследование и большую информационно-просветительскую работу среди врачей и граждан региона. Программой «Онкопатруля» была предусмотрена организация просветительских семинаров для сотрудников завода «Дагдизель», участие в которых приняли больше 300 человек, а также семинара по онконастороженности для врачей первичного звена на базе Министерства здравоохранения Республики Дагестан. В Республиканском онкологическом центре в течение нескольких дней специалисты национального центра провели десять показательных операций по онкомаммологии и онкогинекологии. Вниманию специалистов онкологического центра республики были представлены мастер-классы по онкоцитологии и проведению эндоскопических технологий при ранних формах рака ЖКТ, верхних дыхательных путей, а также семинар на тему «Онкофертильность. Сохранение здоровья и путь к здоровому родительству», который провела руководитель отделения новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы, профессор Марина Викторовна Киселева.

Главный онколог Минздрава России Андрей Дмитриевич Каприн встретился с главой Республики Дагестан Сергеем Алимовичем Меликовым и обсудил перспективы развития онкослужбы региона. Кроме этого, Андрей Дмитриевич посетил Республиканский онкологический центр, где провел встречу с коллективом. В ходе официального визита также прошла торжественная закладка аллеи «Онкопатруль» на территории центра. В продолжение программы состоялась уже ставшая традиционной встреча Андрея Каприна и команды НМИЦ радиологии со студентами высших учебных заведений региона – на этот раз Дагестанского государственного медицинского университета.

По традиции марафон мероприятий завершился проведением торжественной информационно-просветительской акции «Онкопатруль» при участии главы республики, сенатора Российской Федерации от Республики Дагестан, главного онколога Минздрава России, делегации врачей НМИЦ радиологии Минздрава России, официальных лиц республики, главных онкологов СКФО, жителей и студентов региона.

Республика Дагестан стала 16-м регионом России, где побывал «Онкопатруль», реализуемый силами ведущего федерального центра по онкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России при поддержке Совета Федерации Российской Федерации, Ассоциации онкологов России и пациентской организации «Здравствуй!». НОП [2030]

Иногда опухоль несёт в себе больше информации, чем кажется на первый взгляд

В основе развития многих опухолей у взрослых и детей лежат слияния генов нейротрофической тирозинкиназы:

- ассоциированы с ≥20 типов злокачественных опухолей
- слияния генов NTRK могут встречаться в 1% всех солидных опухолей
- слияния генов NTRK происходят независимо от опухоли и с разными партнерами по слиянию
- новые слияния генов продолжают обнаруживаться в известных и новых типах опухолей

Тестирование на слияние генов NTRK имеет ключевое значение для выявления пациентов, страдающих от рака, обусловленного данными геномными изменениями, т.к. такие пациенты могут получить хороший эффект от соответствующей прецизионной терапии

Необходимо изучить опухоль, чтобы знать причину ее возникновения

1. Khotskaya YB, et al. Pharmacol Ther. 2017;173:58–66. 2. Vaishnavi A, et al. Cancer Discov. 2015;5:25–34. 3. Amatu A et al. ESMO Open. 2016;1:e000023. 4. Drilon A, et al. N Engl J Med. 2018;378:731–739. 5. Stransky N, et al. Nat Commun. 2014;5:846; 6. Vaishnavi A, et al. Cancer Discov. 2015;5:25–34; 7 Prasad ML, et al. Cancer. 2016;122(7):1097–1107. 8. Brenca M, et al. J Pathol. 2016;238(4):543–549. 9. Hechtman JF, et al. Am J Surg Pathol. 2017;41:1547–1551; 10. Marchiò C, et al. Ann Oncol. 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz204 (Accepted manuscript); 11. Penault-Llorca F, et al. J Clin Pathol. 2019;72:460–467.

ИГХ – иммуногистохимический метод, ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой, FISH – флуоресцентная гибридизация insitu, NGS – секвенирование нового поколения, NTRK – нейротрофические тирозинкиназы, TRK - киназы рецепторов тропомиозина, NTRK – гены нейротрофической тирозинкиназы, РНК – рибонуклеиновая кислота.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2; Тел.: + 7 (495) 231 12 00

MA-LAR-RU-0019-1

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

МОДЕЛЬ УСПЕХА

Унгурян

Владимир Унгурян:
«Пора тиражировать в других центрах методику химиоперфузии печени, отработанную в нашей клинике»

О том, как Костромской онкодиспансер стал единственным в России центром по химиоперфузии рака печени, почему этот метод еще редко применяется в современной онкологии и какие книги в детстве зачитывал до дыр будущий онкохирург, рассказал главный врач Костромского клинического онкологического диспансера, главный внештатный специалист онколог Департамента здравоохранения Костромской области Владимир Михайлович Унгурян.

Владимир Михайлович, вы из врачебной династии или на выбор профессии повлияли прочитанные в детстве книги?

– Мой папа моряк, мама – юрист. В детстве я увлекался баскетболом. В моем родном городе Калининграде, где баскетбол всегда был очень популярен, кольцо есть возле каждого дома – сказывается соседство с Литвой, где это национальный вид спорта. В юности выполнил норму кандидата в мастера спорта. А уже в студенческие годы в Санкт-Петербурге играл за сборную Военно-медицинской академии. Но заниматься спортом профессионально уже не было времени.

Ну а что касается книг, то, действительно, сколько себя помню, всегда

интересовался медициной, тем, как устроен живой организм. И самым любимым у меня был седьмой том Детской советской энциклопедии, посвященный человеку. Я недавно был у родителей в Калининграде и снова посмеялся, глядя на этот потрепанный том, – остальные одиннадцать стоят как новенькие.

Забрали их для своих детей, вдруг захотят продолжить династию?

– Заберу обязательно. Пока они еще маленькие, чтобы говорить про династию: старшая дочка в этом году только пойдет в школу, двойняшкам, мальчику и девочке, – по пять лет. Скорее чувствуются семейные баскетбольные традиции: они ведут себя как хорошо сыгранная команда. И нам с женой порой бывает сложно противопоставить им свою волю, но, конечно, стараемся. Не исключено, что через несколько лет эта команда еще пополнится.

А как прошел путь от любимой детской книги до руководства единственным в стране центром, выполняющим операции по химиоперфузии печени?

– К четвертому курсу я твердо для себя решил, что буду хирургом, а уже в ординатуре, проходившей на клинической базе НМИЦ (тогда еще НИИ) онкологии им. Н.Н. Петрова и Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. Н.Н. Джанелидзе, заинтересовался онкологической патологией. В ординатуре у меня были очень хорошие учителя: Андрей Евгеньевич Демко (сейчас он главный хирург НИИ им. Джанелидзе) и Дмитрий Александрович Суров, начальник кафедры военно-морской хирургии Военно-медицинской академии.

Они учили нас в том числе и тому, что хирургу нельзя замыкаться только на своей области, надо быть готовым к любым неожиданностям. Серьезная школа, и я очень благодарен за полученный опыт в неотложной хирургии. Эти навыки помогают мне сегодня в том числе в плановой онкологической помощи, потому что неизбежно приходится сталкиваться с какими-то специфическими и неспецифическими хирургическими осложнениями. В момент, когда нужно принимать решение здесь и сейчас, очень выручает опыт неотложной хирургии. А еще – компетенции в сосудистой хирургии (во время ординатуры сталкивался и с ранениями, и с повреждениями магистральных сосудов), без которых нельзя даже приближаться к перфузионным технологиям.

Что такое химиоперфузия?

– Химиоперфузия – это универсальный метод регионарной химиотерапии, позволяющий выключить орган из системного кровотока и осуществить в нем изолированное воздействие противоопухолевого лекарственного вещества с использованием гипертермии. При этом исключается агрессивное воздействие препарата на весь организм.

Под руководством профессоров Демко и Сурова мы начали использовать перфузионные технологии сначала при опухолях конечностей. Затем был опыт применения уже эндоваскулярной техники перфузии органов таза. Но на печень мы еще не заходили, это казалось достаточно сложным технически. Тогда подобные операции можно было делать только в экспериментальном формате.

Ваша кандидатская диссертация связана с темой перфузии?

– Нет, но это тоже была увлекательная работа, причем сразу по двум специальностям – хирургии и судебной медицине. Речь шла о ятрогенных повреждениях,

анализе того, с чем они связаны. Я достаточно быстро собрал интересный материал и в 2014 г. защитился.

В 2015 г. мне выпала честь и большая ответственность возглавить региональный онкодиспансер, и мы приехали в Кострому командой, сферой научных интересов которой была перфузия печени. Например, с самого начала с нами работает блестящий анестезиолог-реаниматолог с опытом работы в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии им. Алмазова Юлия Анатольевна Побединцева. На сегодняшний день наша команда прошла определенную эволюцию в отработке наиболее оптимальной – эффективной и безопасной – техники выполнения изолированной перфузии печени с эндоваскулярным доступом. У одного из наших докторов уже подготовлена к защите кандидатская диссертация, посвященная хирургическим аспектам этой технологии. Конечно, было бы сложно работать без поддержки региональных властей. Принимая предложение возглавить онкослужбу, я рассказал о своих научных интересах и желании развивать в Костроме новое направление и нашел понимание. Сегодня наш онкологический диспансер, наверное, единственное в стране медучреждение этого профиля, которое обладает современным аппаратом искусственного кровообращения. Регион выделил средства на закупку самого современного перфузиологического оборудования, и мы очень благодарны за это решение губернатору области Сергею Константиновичу Ситникову. Понятно, что в целом перфузия печени – не самое важное в онкологии, но это была вишенка на торте. Новая технология заставляет нас двигаться вперед.

Как выглядела первая такая «вишенка»?

– Мы долго подходили к операции, и в 2017 г. на базе клиники факультетской хирургии Военно-медицинской академии под руководством академика Николая Анатольевича Майстренко состоялась «проба пера». Процедура была выполнена пациенту с метастазами колоректального рака в печень. К счастью, все прошло удачно, пациент поправился, мы увидели определенный эффект от лечения. Но в то же время мы понимали, что с появлением новых препаратов, в том числе таргетных, и расширением возможностей иммуноонкологии использовать такую сложную высокотехнологичную методику при раке подобной локализации нецелесообразно. Я бы хотел отметить огромный вклад в проект как на начальном этапе, так и сейчас моего друга, блестящего хирурга, заведующего отделением абдоминальной онкологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба Леонида Олеговича Петрова, который лично участвует во всех процедурах, несмотря на определенные географические барьеры.

> В 2015 г. я возглавил онкослужбу в Костроме. Мы с коллегами приехали сюда командой, сферой научных интересов которой была перфузия печени

А потом жизнь распорядилась так, что мы в Костроме столкнулись с очень редкой болезнью – увеальной меланомой. Опухоль сетчатки глаза часто метастазирует в печень, и в отличие от колоректального рака каких-то значимых опций лечения, продлевающих жизнь этой категории пациентов, до сих пор нет. Хотя в медицинской литературе есть описания случаев применения перфузии печени как метода борьбы со множественными метастазами при такой редкой опухоли, и с хорошими результатами. Тогда я поехал к главному внештатному специалисту онкологу Минздрава России Андрею Дмитриевичу Каприну, рассказал об опыте выполнения подобных операций и готовности помочь конкретно этой пациентке на базе нашей клиники. Андрей Дмитриевич очень живо поддержал инициативу, даже приехал в Кострому, чтобы лично участвовать в операции. И это главный онколог страны, у которого время расписано на год вперед! Конечно, такое внимание дорогого стоит, и я очень благодарен академику.

Операция состоялась в ноябре 2020 г. и широко освещалась в прессе. Сейчас мы наблюдаем за пациенткой, у нее длительная ремиссия, она получает иммунотерапию. А дальше пазл стал собираться. Мы познакомились с различными клиниками и немногочисленными химиотерапевтами, которые занимаются проблемой метастатической увеальной меланомы. Начался уже целена-

правленный отбор пациентов на процедуры. Сегодня сформировался достаточно серьезный поток больных. В этом проекте участвуют фактически все федеральные национальные медицинские исследовательские центры. Это НМИЦ радиологии, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины и НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца.

Конечно, мы понимаем, что впереди еще много работы. Да, мы научились выполнять химиоперфузию печени, но дальше следует выработать комплексную стратегию лечения данной категории пациентов, у которой масса нюансов. Кроме того, нужно понимать, кому и на какой стадии лечебного процесса показана перфузия, выработать критерии включения и исключения. Процедура достаточно сложная, ресурсоемкая, и не каждый может ее перенести физиологически.

> Перфузионные технологии – командная работа, у операционного стола одновременно находятся 10 врачей разных специальностей

А в чем основная особенность и сложность этого метода?

– Пока перфузионные технологии как метод борьбы с множественными метастазами применяются в российской онкохирургии точечно. Объясняется подобный подход многими причинами: применяется очень сложная техника исполнения операции, необходимы специальное оборудование и мультидисциплинарная команда, которая включает не только онкологов, химиотерапевтов и специалистов в области анестезиологии и реанимации с определенными компетенциями, но и сосудистых хирургов и, конечно, специалистов, обеспечивающих саму перфузию. Это полностью командная работа, при которой у операционного стола одновременно находятся 8–10 врачей разных специальностей.

Сам метод широко применяется в кардиохирургии. Для сосудистых хирургов операции аортокоронарного шунтирования, протезирования аорты стали ежедневной, практически рутинной работой. Но для онкологов эта сфера достаточно сложна, потому что одно дело – выключать орган с целью протектировать функцию (допустим, устранить нарушение кровотока в миокарде) и совсем другое – работать с органом, пораженным опухолью. Проводя химиоперфузию, мы отключаем больной орган от системного кровотока и вводим в него химиопрепараты, то есть происходит, можно сказать, обратный процесс с точки зрения воздействия. Именно из-за подобных сложностей лишь немногие медицинские центры занимаются перфузионными технологиями.

Надо признаться, что развитию нашего центра в какой-то мере способствовали и стечение обстоятельств, и толика профессионального везения. Окажись результаты другими, проект, скорее всего, похоронили бы. Дело в том, что впервые химиоперфузию печени проделал еще в шестидесятых годах прошлого столетия Роберт Аусман в США. Но большая часть пациентов погибли, если не сразу после операции, то в ближайшем послеоперационном периоде. И затем целых тридцать лет этой проблемой никто не занимался. Ведь будь ты профессионалом даже самого высокого уровня, если у тебя не будет современного аппарата искусственного кровообращения, голыми руками ничего не сделаешь.

Вы проводите процедуру химиоперфузии печени как филиал Национального центра лечения пациентов с опухолями печени и поджелудочной железы?

– Да, мы входим в состав этого центра и пока единственные в стране предлагаем новую методику на своей базе. В Национальном центре есть разные подразделения, где есть практически все возможные опции лечения пациентов с опухолями этой локализации: хирургия, традиционные вмешательства, такие как химиоэмболизация, и эксклюзивные, такие как радиоэмболизация, которая выполняется в единственном месте в России – на базе филиала НМИЦ радиологии – Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба в Обнинске. Здесь также применяются различные методики локального воздействия, например радиочастотная абляция, криодеструкция и др. Консилиум, проводимый в На-

> Уже сейчас медиана выживаемости пациентов после трансфузии печени заметно выше, чем в группах больных, у которых не применялась новая методика

циональном центре опухолей печени и поджелудочной железы, помогает выбрать наиболее оптимальную методику для пациента и госпитализировать его в соответствующий филиал. Если же речь идет о химиотерапевтических опциях, доступных в любом регионе, то рекомендации, как это лучше сделать, дают на консилиуме коллеги-химиотерапевты.

Сколько операций по перфузии печени вы провели за минувшие полтора года?

– Патология достаточно редкая, и мы ожидали сложностей с набором пациентов. Но за это время через нас прошло 50 больных с увеальной меланомой, 20 из них мы уже провели перфузию печени. Полученные промежуточные результаты очень обнадеживающие. Я постоянно докладываю на различных конференциях о непосредственных результатах нашей работы. Ее научная новизна не вызывает сомнения, но надо систематизировать материал, репрезентировать его.

Конечно, в онкологии самое главное – отдаленный результат, общая выживаемость, пятилетняя выживаемость. И вопрос научной оценки отдаленных результатов стоит сейчас для нас на первом месте. Но уже сейчас медиана выживаемости наших пациентов заметно выше, чем в группах больных, у которых не применялась эта методика. Есть несколько случаев вообще, если можно так сказать, чудесного ответа, но это уже повод для научной дискуссии.

Радует, что у нас в стране сформировалась определенная команда единомышленников с точки зрения курации этих пациентов. В мае мы госпитализируем двух пациенток – из Красноярска и Подмосковья. То есть проект набрал обороты, а сама методика химиоперфузии печени в нашей клинике отработана и поставлена на поток. И теперь задача тиражировать новую методику, чтобы те центры, которые в будущем решат заниматься проблемой, не проходили этот путь с самого начала, а взяли на вооружение наши наработки.

> В прошлом году на базе МНИОИ им. П.А. Герцена выполнены химиоперфузии головы и шеи трем пациентам

Несмотря на то что патология орфанная, пациентов все равно много. А в перспективе исследовать перфузию печени можно и при других нозологиях, в том числе неоперабельном первичном или метастатическом раке печени. Здесь огромный пласт для исследований, и будет здорово, если появятся другие центры, которые заинтересуются этой темой.

А вы пойдете дальше? Какие еще опухоли могут поддаться химиоперфузии?

– Конечно, воодушевившись результатами химиоперфузии печени, мы не захотели останавливаться и предложили гипотезу (из которой затем рождается научная идея), касающуюся другого коварного заболевания, которое до сих пор так же сложно в лечении, как и увеальная меланома. Речь о злокачественной глиоме, глиобластоме головного мозга. При поддержке Андрея Дмитриевича Каприна мы инициировали серьезное научное исследование на базе Института приматологии в Адлере, в котором отрабатывали на обезьянах изолированную химиоперфузию опухолей головы и шеи. Это была мощная мультидисциплинарная работа, к которой уже подключился и НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко.

Исследования продемонстрировали хорошую переносимость изолированной перфузии головы с очень высокой дозой химиопрепарата. У обезьян не возникало когнитивных расстройств. В этом исследовании мы также отработали технически сам оптимальный доступ, который, с одной стороны, был достаточно щадящим (всего два небольших разреза), с другой, обеспечивал возможность истинной изоляции сосудистой системы головы. Когда мы все систематизировали, то поняли, что готовы перейти к клиническим испытаниям на людях. И в прошлом году на базе института им. Герцена состоялась первая фаза исследований, во время которой мы гибридным способом (эндоваскулярным и открытым) последовательно выполнили по две химиоперфузии головы и шеи трем пациентам.

> Молодые онкологи – люди с амбициями, они стремятся профессионально расти и видеть свои результаты. ЦАОП открывает районному врачу новые горизонты

Помимо лечебной и исследовательской работы вы возглавляете онкослужбу большого региона. Как развивается эта служба?

– В прошлом году произошло значимое для нашей области событие. В июне 2021 г. было введено в эксплуатацию новое здание онкологического диспансера. Это восемь тысяч квадратных метров высокотехнологичной помощи, современная операционная и реанимационный блок, два каньона с линейными ускорителями.

Что касается других направлений, то мы, как и вся страна, работаем по национальным программам, в частности по федеральному проекту «Борьба с онкологическими заболеваниями» и его региональной составляющей. И тут, я думаю, мы не отличаемся от других регионов, где идет динамичное развитие онкослужбы. В частности, открываем центры амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП). Первый такой центр уже функционирует в городе Шарья, это достаточно удаленная территория на северо-востоке области. Второй ЦАОП должен открыться летом в самой Костроме.

Новые учреждения повысят доступность помощи, она будет оказываться ближе к месту жительства пациентов, ЦАОП разгрузят нашу поликлинику. Кроме того, в специально построенных новых зданиях людям будет более комфортно. Например, многим нашим пациентам тяжело подниматься по лестнице, не все могут воспользоваться лифтом. Поэтому здания новых ЦАОП строятся одноэтажными. Все располагается на одном уровне, что удобно и для пациентов, и для персонала – не надо бегать по этажам или ждать лифта. В рамках федеральной и региональной программ были выделены колоссальные средства, на которые уже закуплено различное оборудование, в основном диагностическое – эндоскопы, аппараты ультразвуковой диагностики, а также все, что нужно для работы морфологической службы.

Если говорить о целевых показателях, по которым оценивают нашу работу, то в прошлом году мы достигли четырех из пяти (снижение смертности; доля ЗНО, выявленных на ранних стадиях; удельный вес больных, состоящих на учете пять лет и более; одногодичная летальность). Несколько отстает только диспансерное наблюдение.

А как в Костромской области решаются кадровые проблемы?

– В стационаре проблем с кадрами на сегодняшний день нет. В Костроме нет своего медицинского вуза, но мы тесно сотрудничаем с соседями, приглашаем к себе выпускников Ярославского медицинского университета. Ну а костяк клиники составила команда, приехавшая вместе со мной из Санкт-Петербурга.

Плохо обстоят дела с районными онкологами, практически везде на местах, к сожалению, остается неукомплектованность кадрами. Но это системная общероссийская проблема. Молодые онкологи – люди с амбициями, они стремятся профессионально расти и видеть свои результаты. И просто не хотят ехать в районы, где смогут заниматься лишь каким-то минимальным осмотром и маршрутизацией пациентов. Когда ты понимаешь, что пациенту нужно сделать определенные диагностические тесты, а у тебя кроме молоточка и фонендоскопа ничего нет, очень быстро начинают опускаться руки.

Частично этот вопрос могут закрыть ЦАОП, благодаря им онкологу доступны инструмент для лечения пациентов, возможность диагностики и лекарственной терапии. В таких условиях у врача появляется и потребность в клиническом мышлении. А в случае, когда бывает сложно принять решение, современная телемедицина позволяет без проблем связаться с головным учреждением. Такая перспектива уже может быть достаточно привлекательной для молодых специалистов.

На снимках: курсант В.М. Унгурян получает диплом об окончании Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге; герой интервью рядом с коллегами – вместе с академиком А.Д. Каприным выполняет химиоперфузию печени пациентке с увеальной меланомой в Костроме и с всемирно известным онкогинекологом Майклом Хёккелем из Лейпцигской школы радикальной тазовой хирургии, приехавшим на семинар в Кострому; операции по химиоперфузии рака печени и изолированной химиоперфузии головного мозга, экспериментальные операции на приматах. НОП [2030]

Слагаемые женского счастья у онкологических пациенток

Каждый год Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ) проводит опрос-исследование «Индекс женского здоровья»[1]. В этом году наши молодые соотечественницы называли слагаемые женского счастья.

Оказалось, 88% опрошенных хотели бы вырастить детей (39% участниц мечтают о двух детях, 28% – о трех, одного ребенка хотели бы 12%), 29% из них планируют рождение малыша в течение ближайших пяти лет. 7% россиянок считают, что им для счастья дети не нужны. 39% из тех, кто не планирует рождение ребенка в ближайшие пять лет, признались, что их останавливают финансовые проблемы или неподходящие жилищные условия. Среди причин, мешающих стать матерью, 17% опрошенных указали проблемы со здоровьем. Другим препятствием, не позволяющим иметь детей в ближайшее время, является неподходящий возраст. Эту причину назвали 36% респонденток в возрасте 18–45 лет. Для онкологических больных эти преграды, конечно, решающие. Но выход из непростой ситуации есть, говорят эксперты.

[1] *Опросы проводятся при содействии фармацевтической компании «Гедеон Рихтер».*

Чем опасна тенденция отложенного материнства

Юлия Алексеевна КОЛОДА,
кандидат медицинских наук, репродуктолог, акушер-гинеколог Центра репродукции «Линия жизни»

В наши дни женщина планирует рождение первого ребенка в 28 лет. Считается, что к 2030 г. эта цифра увеличится до 30. А во многих европейских странах и Северной Америке возраст мамы приближается к 35 годам. Называя эту дату, женщины часто ориентируются на психологическую готовность и финансовую стабильность.

Исследования показывают, что женщина, которая родила первого ребенка в 30 лет, зарабатывает больше, чем та, которая родила в 23 года, а дама без детей зарабатывает больше всех. Но, к сожалению, решение не торопиться с материнством очень часто оказывается недостаточно взвешенным. Многие из тех женщин, которые откладывают рождение ребенка на потом, просто не знают, что фертильность с возрастом снижается. Во всем мире лишь 23% женщин 35–40 лет обсуждают с врачом снижение своего овариального резерва – запаса яйцеклеток. В возрасте более раннем, до 35 лет, всего 10% задумываются над этой проблемой. Многие считают: «Если моя бабушка родила ребенка в 50 лет, то и я смогу». Только они забывают, что у бабушки то был далеко не первый ребенок, а третий, пятый или даже седьмой, и не знают, что беременность и роды продлевают овариальный резерв, потому и стал возможным столь поздний малыш.

> Некоторые работодатели закладывают витрификацию яйцеклеток в страховку своих сотрудников

Фертильность с возрастом неуклонно снижается. Начальные изменения происходят уже в 30 лет. После 35 лет резко уменьшается и количество, и качество яйцеклеток. В программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) статистика делится до 35 лет и после. Например, в возрасте 42 лет вероятность родить здорового ребенка составляет всего 2–3%. И в среднем рубеж после 40 считается уже нормой для наступления менопаузы. Конечно, к одной женщине эта граница может приблизиться раньше, к другой позже, на что влияют разные факторы. Но в целом 41–42 года – средний возраст прекращения фертильности.

Что надо сделать, чтобы потом не пожалеть о столь долгой отсрочке материнства? Что значит «вовремя» применительно к возрасту деторождения? Компьютерное моделирование показало, что вероятность родить двух детей составит 90%, если планировать первые роды не позже 27 лет, потому что беременность может наступить не сразу или с возрастом появятся какие-то дополнительные факторы, которые снижают вероятность наступления беременности. Если всего один ребенок планируется в семье, то цифры такие: 32 года – без ЭКО и 35 лет, если рассматривается ЭКО.

Сегодня специалисты наблюдают резкое снижение эффективности программ ВРТ из-за ухудшения качества яйцеклеток. Что может сделать женщина для того, чтобы как можно дольше сохранить свое репродуктивное здоровье? Избегать факторов, которые могут негативно влиять на запас яйцеклеток. Среди них курение, избыточное потребление алкоголя, ожирение или, наоборот, дефицит массы тела, инфекции, передаваемые половым путем, прерывание беременности.

Единственно верный способ сохранить свой овариальный резерв – это заморозка и хранение яйцеклеток (витрификация ооцитов). Во всем мире растет число женщин, воспользовавшихся этим методом: в семьях откладывается деторождение на поздний возраст женщины, пары все чаще разводятся, появляется все большее количество одиноких людей. В Великобритании темпы роста числа желающих законсервировать яйцеклетки составляют 240% в год. В России подобный подсчет не ведется. Но в последние годы наблюдается такая практика: все чаще гинекологи и онкологи направляют пациенток на заморозку яйцеклеток перед операциями и другими процедурами, в результате которых могут пострадать яичники, либо уже после выполнения хирургического вмешательства, когда яйцеклеток не очень много. Сохраняют в криобанках свой овариальный резерв и россиянки, которые сейчас просто не готовы становиться мамами.

Конечно, большинство руководителей не очень поддерживают раннее материнство. Но есть и другие реалии современного мира – некоторые работодатели (например, в компаниях Meta, Apple) закладывают витрификацию яйцеклеток в страховку своих сотрудников. Конечно, они преследуют свои интересы: женщина может дольше работать на компанию, делать карьеру и не уходить в декретный отпуск, зная, что хранятся яйцеклетки, которыми она воспользуется позже.

При этом важно не переоценивать возможности репродуктивных технологий, поскольку они не дают

100%-ной гарантии. Например, яйцеклетки размораживаются примерно в 80% случаев. На одну замороженную яйцеклетку шанс родить ребенка составляет всего 6,3%. То есть в идеале надо заморозить 15 яйцеклеток до 35 лет, чтобы с вероятностью 60–80% родить ребенка.

Юлия Колода рассказала, что в Центр репродукции часто обращаются женщины уже после 35 лет. Специалистам приходится замораживать большее количество яйцеклеток, чтобы позже получить нужный результат. У женщины 35–38 лет в идеале должно быть законсервировано 15–20 яйцеклеток. У дамы старше 38 лет – уже 30–40 яйцеклеток. Но где их взять? Как правило, за один цикл репродуктологи могут получить всего 2–5 яйцеклеток. А когда пациентки в 40–42 года приходят к решению заморозить яйцеклетки, к сожалению, в большей части случаев они опоздали. К счастью, для женщин старше 40 лет возможна беременность с использованием донорских яйцеклеток. С ними при хорошем здоровье можно родить в любом возрасте, даже в постменопаузе.

Сейчас увеличивается процент людей, которые не хотят детей вообще. И психолог, и гинеколог должны проинформировать женщину о возможности заморозки клеток, чтобы она не пожалела о своем решении позже.

Программы заморозки яйцеклеток активно проводятся у онкологических пациенток. Если до начала химиотерапии, даже у молодой женщины в возрасте 35 лет, удалось заморозить две, три, четыре, пять яйцеклеток, к сожалению, высока вероятность того, что позже удастся получить всего один-два эмбриона. Но для многих этот резерв хоть какая-то надежда. Серьезные исследования показывают, что ЭКО и препараты, которые используются в программах вспомогательных репродуктивных технологий, сами по себе не вызывают рак. Но если онкологический процесс у пациентки уже есть, препараты могут его ускорить. Поэтому программы по сохранению фертильности репродуктологи проводят совместно с онкологами. Создается специальный консилиум, чтобы провести процедуры на фоне специальных лекарств, которые защищают пациентку от избыточного действия женских половых гормонов. И при многих формах ЗНО, особенно гематологическом раке и раке молочной железы, репродуктологи получили хорошие результаты, как правило, у молодых девушек с хорошим овариальным резервом.

> При многих формах ЗНО, особенно гематологическом раке и раке молочной железы, репродуктологи получили хорошие результаты

«Я понимаю, что, видимо, в какой-то момент времени своевременная заморозка яйцеклеток станет абсолютной рутиной для всех женщин. Возможно, уже для наших дочерей», – предсказывает репродуктолог.

Возможности криоконсервации генетического материала до начала лечения рака

Автандил Георгиевич ЧОГОВАДЗЕ,
генеральный директор Репробанка, врач клинической лабораторной диагностики

Вопросы сохранения репродуктивной способности пациентов с онкологическими заболеваниями долгое время считались неуместными. Первостепенной задачей врача всегда было спасение жизни больного. Главное – вылечить рак, даже если это станет причиной бесплодия. Сегодня ситуация изменилась, и врач должен не только думать о продолжительности и качестве жизни пациента, но и учитывать его желание в будущем иметь детей.

Новые пути решения проблемы открыла возможность криоконсервации генетического материала до начала лечения рака.

Лечение рака подразумевает хирургическое вмешательство, химиотерапию и радиотерапию.

Удаление репродуктивных органов автоматически лишает больную возможности иметь потомство.

Радиотерапия также отнимает у женщины возможность стать матерью. В минимальных дозах она вызывает гибель примордиальных фолликулов, прекращение овуляции и синтеза половых гормонов в яичниках – это приводит к проблемам зачатия в 86% случаев. Средние дозы снижают овариальный резерв, что становится причиной преждевременной менопаузы в среднем через десять лет. Высокая лучевая нагрузка приводит к стерилизации.

Действие химиотерапии основано на прерывании жизненного цикла клетки, что губительно действует на примордиальные фолликулы и нарушает их созре-

вание. В связи с развитием преждевременной менопаузы репродуктивные планы желательно реализовать в ближайшие годы. Однако из-за токсического действия химиопрепаратов на половые клетки и необходимости ожидания ремиссии беременность приходится откладывать. Причина – резкое увеличение риска рождения детей с пороками развития и генетическими заболеваниями. Минздрав России включил сохранение репродуктивного материала (спермы, яйцеклеток и эмбрионов) в официальные стандарты терапии бесплодия у онкологических больных (письмо Министерства здравоохранения РФ от 15.02.2019 № 15-4/и/2-1218). Криоконсервация яйцеклеток показана женщинам перед началом агрессивного лечения рака, чреватого утратой фертильности. Для повышения эффективности ЭКО репродуктологи рекомендуют сохранять не менее 10–12 яйцеклеток. Такое количество репродуктивного материала может быть получено только после протокола стимуляции суперовуляции. Использование комбинации гормональных препаратов ограничено в случае гормонозависимых опухолей. Однако выбор щадящих методик позволяет и в таких случаях получать достаточное количество яйцеклеток.

В естественном цикле можно сохранить всего одну-две яйцеклетки. Больше времени нет: рак не терпит промедлений. Поэтому эффективность метода падает практически до нуля.

Для криоконсервации яйцеклеток используется технология витрификации. Снижение температуры со скоростью 30 000° в секунду позволяет избежать образования кристаллов внутри ооцитов и предотвращает их повреждение. Примерно 65–70% яйцеклеток сохраняют свою жизнеспособность после размораживания. Криоконсервированные яйцеклетки после размораживания используются в программах ЭКО, ИКСИ со спермой супруга или донора, а также в программе суррогатного материнства.

Заморозка эмбрионов подходит пациенткам, которые имеют супруга или постоянного полового партнера, заинтересованного в появлении совместных детей. Кроме того, этот метод можно предложить женщинам, готовым использовать для оплодотворения донорскую сперму.

Криоконсервация эмбрионов – отработанная годами методика. После получения яйцеклеток и спермы, оценки качества генетического материала эмбриолог проводит оплодотворение в пробирке. Дальше эмбрион культивируется до размеров 4–16 яйцеклеток, исследуется в генетической лаборатории для исключения генетической патологии и подвергается витрификации. Ультранизкие температуры останавливают биохимические процессы, благодаря чему эмбрион может храниться практически неограниченное время.

Жизнеспособность криоконсервированных эмбрионов после размораживания составляет около 80–90%. Они могут использоваться в программах ЭКО и суррогатного материнства.

Сохранение десяти эмбрионов позволяет женщине в полной мере реализовать свои репродуктивные планы после лечения рака.

ОМС, ДОНОРЫ ЯЙЦЕКЛЕТОК И ГЕНЕТИКА

- **В России количество программ ЭКО, которые будут покрываться ОМС, не снизится в ближайшее время.** У любой женщины, страдающей бесплодием, есть возможность провести процедуру без дополнительных трат. Но о том, что такое государственное финансирование существует, знают лишь немногие онкологи и небольшое количество пациенток.
- **Анонимными донорами яйцеклеток могут быть молодые обследованные женщины до 35 лет.** Они в обязательном порядке проходят кариотипирование (исследование хромосомного набора), то есть врачи проверяют, нет ли у женщины генетических нарушений. Для них нужны консультации генетика, психолога, проверка на злоупотребление алкоголем и курением. В анкетах указываются группа крови, цвет глаз и волос, форма лба и носа, психологический тип, даже знак зодиака, что позволяет женщине, которой проводится ЭКО, выбрать подходящую кандидатуру донора. Но если это анонимная процедура, то реципиенту нельзя показывать фотографии донора яйцеклеток.
- **Ранняя менопауза у мамы позволяет заподозрить, что так же рано закончится производство яйцеклеток у дочери.** Считается, что существуют гены, которые контролируют овариальный резерв, поэтому у одной женщины он нормальный, у другой снижен, а у третьей повышен. Конечно, можно спросить у мамы, когда у нее наступила менструация, и в дальнейшем проецировать на себя эти цифры. Но если у мамы менструация еще была в 45–50 лет, нет 100%-ной гарантии, что и у дочери не наступит менопауза в этом возрасте. В практике Юлии Алексеевны Колоды были пациентки сестры-близнецы. Похожи друг на друга как две капли воды, живут в одном городе, но одна к 25 годам родила двух детей, а у другой – полное истощение яичников, пришлось для ЭКО использовать донорские яйцеклетки сестры.

Продолжение рода у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия

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

В последнее десятилетие растет число злокачественных новообразований во всем мире. 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.

Рак тела матки – самая частая злокачественная опухоль 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 гг. прошлого века: традиционный хирургический способ и самостоятельная гормонотерапия. При этом начальный рак эндометрия обозначается как стадия 1А, то есть опухоль, ограниченная эндометрием.

> Органосохраняющее лечение нужно для того, чтобы женщина могла не только излечиться, но и продлить, реализовать свою репродуктивную функцию

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 с гиперплазией или раком эндометрия приходит на консультацию к репродуктологу, специалист прежде всего должен оценить возраст пациентки, состояние ее 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 этой группы пациенток – совместная работа онколога и репродуктолога. В исследовании, которое представила К.В. Краснопольская, были оценены 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 ВРТ, так и без них.

Средний возраст пациенток довольной молодой – 35,4 года. При этом 46% составляют женщины молодого репродуктивного возраста до 35 лет. 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. 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.

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 теми же способами,

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

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.

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.

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.

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%.

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

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 данным многих исследований, ВРТ не увеличивают риски рецидива заболевания – развития рака эндометрия.

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

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 ПГТ 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).

Диагнозы «атипическая гиперплазия» и «рак эндометрия» не являются ключевыми и основополагающими в плане выбора тактики достижения беременности, каждый случай индивидуален. Следует учитывать как риски рецидива заболевания, так и шансы на получение генетического материала с собственными клетками. НОП [2030]

В ФОКУСЕ

Как лечить острый миелоидный лейкоз

Когда речь заходит о терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), важна каждая минута, считают участники круглого стола, который недавно прошел в мультимедийном информационном центре «Известия». Мероприятие провел Фонд борьбы с лейкемией (сайт leikozu.net). Специалисты обсудили возможности лечения ОМЛ в России, его доступность в рамках обязательного медицинского страхования, роль терапевта на этапе раннего выявления острых лейкозов, а также вопросы маршрутизации пациентов с ОМЛ.

Диагностику гемобластозов необходимо проводить в рамках системы ОМС

Своевременно поставленный диагноз, оперативно начатое лечение влияют на качество и продолжительность жизни пациентов при ОМЛ, говорит **Ирина Анатольевна Лукьянова, заведующая дневным стационаром онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.**

Острый миелоидный лейкоз – злокачественное заболевание системы крови. Оно характеризуется скоплением опухолевых миелоидных бластных клеток в костном мозге, которые в дальнейшем распространяются по всему организму. Нет конкретных симптомов, которые можно связать с ОМЛ, но в целом они обусловлены угнетением процесса кроветворения. У пациентов развиваются анемии, появляется слабость, возникают геморрагические проявления, часты инфекционные осложнения.

Как правильно установить диагноз? Прежде всего необходимы клинический анализ крови и пункция костного мозга, которую выполняет гематолог.

После пункции проводятся дополнительные методы исследования, верифицирующие лейкоз. Лейкозов бывает много, и чтобы установить, что у пациента действительно ОМЛ, помимо морфологического исследования костного мозга нужно выполнить иммунофенотипирование, цветохимическое исследование. Кроме этого, существует генетический метод исследования – выявление хромосомных аномалий в бластных клетках, а также молекулярных мутаций, которые помогают классифицировать заболевание, определить группу риска и выбрать подходящую схему лечения.

Правильно выполненная диагностика позволит врачу увидеть тех пациентов, которым в дальнейшем понадобится аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Некоторых пациентов на первых этапах лечения не будут рассматривать в качестве кандидатов на трансплантацию. Лишь в процессе терапии станет ясно, понадобится ли им она. Диагностика поможет доктору определиться с тактикой: определить, какая химиотерапия нужна пациенту и нужны ли дополнительные таргетные препараты.

Диагностика во всех регионах различная, обращает внимание И.А. Лукьянова. Существуют специализированные и сертифицированные центры, где выполняются эти исследования и куда гематологи отправляют своих пациентов, если в регионе не существует необходимых лабораторий. Часть исследований входит в систему обязательного медицинского страхования. Но некоторые методы дорогостоящие и еще не внедрены в систему ОМС. Например, в ряде регионов фонд ОМС оплачивает молекулярно-генетические исследования, а некоторые субъекты РФ только на пути к этому. Врачи надеются, что в ближайшем будущем всем пациентам с гемобластозами возможно будет полностью выполнять диагностику в рамках системы ОМС.

Определившись с диагнозом, врач назначает пациенту специфическую терапию. Она направлена на то, чтобы ввести пациента в ремиссию. После того как пациент ее достиг, ремиссию нужно сохранить. Поэтому

дальше понадобятся консолидирующие курсы терапии с переходом на поддерживающую. Часть пациентов получает аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток крови.

На разных этапах лечения пациентам приходится преодолевать различные сложности. Помимо специфической терапии пациенты нуждаются в массивной сопроводительной терапии. Это прежде всего антибактериальные препараты и заместительная гемокомпонентная терапия, которую обеспечивают станции переливания крови.

> Лечением острых лейкозов занимаются не только гематологи. В работе задействована мультидисциплинарная команда (терапевты, неврологи, хирурги, реаниматологи)

Для этих пациентов важно донорство не только костного мозга, но и крови, ее компонентов. Также лечение невозможно без адекватной, современной антибактериальной, противовирусной и противогрибковой терапии, а она довольно дорогостоящая.

Лечением острых лейкозов занимаются не только гематологи. В работе задействована мультидисциплинарная команда, в которую входят и врачи узких специальностей – неврологи, хирурги, реаниматологи. Без их участия невозможно лечить и выводить в ремиссию пациентов с острыми миелоидными лейкозами, увеличивать их выживаемость. Выходить пациента после химиотерапии – одна из основных задач этих врачей.

В дальнейшем часть пациентов переходит на амбулаторные этапы лечения. С появлением таргетных препаратов, которые помогают пациентам достичь ремиссии, сохранить ее и при этом не потерять качество жизни, все больше больных наблюдаются в амбулаторных стационарах. Часть пациентов, уезжая домой из федеральных центров, могут продолжать поддерживающую терапию в своих регионах, но при этом не теряют связи с федеральными центрами. Сроки и принципы выполнения поддерживающей терапии различаются в зависимости от возраста и группы риска. Терапия проводится за счет территориальных средств регионов – ОМС и ВМП (высокотехнологичной медицинской помощи).

«Промедление с терапией для этих пациентов недопустимо, – напоминает И.А. Лукьянова. – Но периодически врачи сталкиваются с тем, что необходимый препарат отсутствует на полке – в регионах просто не выявлялось это заболевание прежде. Поэтому врачи и пациенты так ратуют за то, чтобы это орфанное, редкое заболевание было включено в перечень 14 высокозатратных нозологий. Тогда пациенты будут своевременно обеспечены дорогими препаратами и без промедления смогут начать терапию».

> Индукционная терапия проводится в круглосуточных стационарах. Но с появлением новых препаратов ее можно получить в дневном стационаре

Врачи из федеральных центров тесно контактируют с региональными врачами: обсуждают тактику лечения пациентов, направляют телемедицинские запросы, уточняют нюансы терапии. Если нет в наличии препаратов, пациентов либо отправляют в федеральные центры, либо подбирают альтернативную, не менее эффективную схему лечения для конкретного пациента. За последние 50 лет разработана универсальная схема терапии острых миелоидных лейкозов. Общая выживаемость пациентов с годами растет, что обусловлено не только появлением новых препаратов и развитием донорства, но и формированием высококвалифицированных команд специалистов. Немаловажны и лекарства для сопроводительной терапии, которые помогают пациента выходить, ввести в ремиссию, сохранить ее и не потерять на ранних этапах терапии.

Насколько просто диагностировать острый миелоидный лейкоз? Иногда это понятно уже по анализу крови. Но без пункции костного мозга врач не может установить точный диагноз, поскольку надо определить характеристику бластных клеток.

В среднем на диагностику уходит 5–7 дней, и терапия острого миелоидного лейкоза должна начинаться в течение недели. От этого зависит в дальнейшем прогноз заболевания. Зачастую пациенты не доходят до гематолога, своевременно не обращаются к врачу и, к сожалению, погибают от геморрагических и инфекционных осложнений. А им нужна незамедлительная госпитализация.

Сейчас индукционная терапия проводится для 99% больных

в круглосуточных стационарах. С появлением новых препаратов часть пациентов, даже пожилые люди, получает индукцию ремиссии в дневном стационаре.

Можно ли вылечить заболевание? Да. Врачи доводят пациента до ремиссии и наблюдают за ним. Если все протекает хорошо, больного снимают с терапии. Спустя 5 лет после достижения ремиссии пациент считается онкологически выздоровевшим. После выполнения трансплантации нуждающимся в ней пациентам риски возврата заболевания снижаются в разы.

Пациенты, достигнув ремиссии, возвращаются к своей привычной жизни, выходят на работу. Но для такого благополучного сценария важны именно первые месяцы лечения, чтобы пациент вовремя получил терапию, а значит, препараты должны быть в наличии в регионах. «Больные уверены, что после постановки диагноза “острый миелоидный лейкоз” их лечение покроет ОМС. Но это не всегда так, – рассказывает И.А. Лукьянова. – Лекарства дорогостоящие, какие-то препараты необходимо получать по различным категориям ВМП, другие – по территориальной льготе. Но для того чтобы в регионе больному достался препарат, он должен о себе заявить. А если пациент лечился в федеральном центре и не вернулся в перерыве между курсами терапии на родину, не встал на учет к районному гематологу, о нем здесь просто не знают. (Есть курсы лечения, между которыми очень короткий перерыв, буквально неделю пациент находится дома. И он рассуждает: «Зачем я буду сидеть в очереди на прием к гематологу, если Фонд борьбы с лейкемией и так купит мне препарат?») В результате региональные гематологи считают, что в их субъекте нет таких заболеваний и нет смысла подавать заявку на закупку дорогого препарата, когда некого им лечить. Пациент должен обязательно стоять на учете у онколога (гематолога или терапевта) по месту жительства.

В Фонд борьбы с лейкемией пусть обращаются те, кого в силу определенных обстоятельств трудно быстро обеспечить лекарствами. Внесение в программу высокозатратных нозологий острого миелоидного лейкоза – а этот вопрос стоит на повестке дня – должно решить проблемы с получением препаратов.

Терапевт должен распознать острый лейкоз, даже если никогда не встречал его в своей практике

Лечение ОМЛ предусматривает взаимодействие врачей многих медицинских специальностей, говорит **Екатерина Анатольевна Онучина, терапевт ГБУЗ МО «Красногорская областная больница»**.

Терапевт может своевременно диагностировать тяжелые заболевания, в том числе гематологические. Важно, чтобы врач был онконастороженен и помнил даже о таких редких заболеваниях, как острые лейкозы, несмотря на то, что они до этого вообще не встречались в его практике.

Терапевт должен очень внимательно оценить жалобы пациента, расспросить его, когда они появились и ухудшилось ли состояние, чтобы правильно выстроить диагностическую линию и найти причину недомогания. В процессе первичного осмотра можно выявить настораживающие симптомы – бледность кожных покровов, появление синячковых высыпаний, увеличение лимфоузлов. Но именно общий анализ крови (терапевта должно насторожить не только изменение лейкоцитов и тромбоцитов, но и совокупное их соотношение) позволяет врачу

> Особенно важна помощь терапевта в момент, когда пациент проходит лечение в федеральном центре, а в промежутки между курсами терапии отправляется домой, в регион

своевременно заподозрить заболевание крови и направить больного на консультацию к гематологу.

Терапевт – это врач, к которому пациент обязательно вернется и после гематолога: расскажет, на каком этапе лечения он находится, добился ли периода ремиссии, ведется ли за ним наблюдение. К терапевту пациенту положено обратиться, если появились какие-то жалобы или состояние ухудшилось во время ожидания следующего курса терапии. Особенно важна помощь терапевта в момент, когда пациент проходит лечение в федеральном центре, а в промежутки между курсами терапии отправляется домой, в регион. При обострении заболевания терапевт может назначить дополнительное обследование, безотлагательно решить какие-то проблемы. А в случае необходимости назначить внеплановую срочную консультацию у гематолога.

У пациентов с острыми лейкозами немало дополнительных соматических заболеваний – сердечно-сосу-

дистых, дыхательной системы. Гематологи при выписке пациентов из стационара дают достаточно четкие рекомендации коллегам по ведению таких пациентов и обычно оставляют контакты, куда врач и пациент могут обратиться в случае возникновения спорных вопросов, экстренных ситуаций, напомнила Е.А. Онучина.

Когда нужны аллогенная трансплантация стволовых клеток и таргетная терапия?

О внедрении новых подходов в терапии острого миелоидного лейкоза в России, изменении качества и образа жизни пациентов рассказал **Сергей Николаевич Бондаренко, заместитель директора НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантации им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России.**

Безусловно, успех терапии острого миелоидного лейкоза определяется прежде всего полнотой обследования, включая цитогенетические, молекулярно-биологические характеристики острого миелоидного лейкоза. Они определяют дальнейшую тактику терапии и место такого сложного метода терапии, как аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, а также целесообразность использования таргетных препаратов, которые появились в последние 5 лет. Они стали настоящим прорывом в лечении острого миелоидного лейкоза и позволили пациентам старшей возрастной группы с сопутствующими заболеваниями принимать достаточно нетоксичные лекарства, не уступающие по эффективности химиотерапии.

Сегодня стандартом терапии острого миелоидного лейкоза остается программная химиотерапия, которая, согласно клиническим рекомендациям, ведется по единым протоколам в Российской Федерации. Первые этапы программной терапии, который называется «индукция ремиссии», проводятся, как правило, по месту жительства пациентов в специализированных отделениях. В это время очень важна полнота сопроводительной терапии, говорит эксперт.

Надо понимать, что таргетные препараты не заменяют химиотерапию. В некоторых ситуациях они ее дополняют, позволяя удержать достигнутую ремиссию для более продвинутых методов лечения, в частности аллогенной трансплантации. Но в некоторых ситуациях, когда риски химиотерапии очень высоки, таргетная терапия разрешает с минимальным риском токсичности достичь желаемого эффекта – ремиссии заболевания.

> Важен не только сам процесс трансплантации стволовых клеток, но и последующая реабилитация пациента

Таргетную терапию на каких-то этапах можно проводить в амбулаторных условиях. Это сохраняет качество жизни пациента, оставляя его в кругу семьи, в некоторых ситуациях он даже может продолжать работать.

Конечно, критерии эффективности терапии сейчас углубляются. Возникло понятие морфологической ремиссии, когда более тонкие методы исследования позволяют обнаружить уменьшение количества опухолевых клеток. У гематологов есть термин «минимальная остаточная болезнь», когда современные исследования определяют одну опухолевую клетку из 10, 100 и даже 1 000 000 детектируемых гемопоэтических стволовых клеток, что говорит о хорошем, глубоком ответе на первых этапах терапии. Этот критерий позволяет также принимать решение о целесообразности и необходимости выполнения аллогенной трансплантации пациенту.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – очень сложный метод терапии. Но сегодня он наиболее эффективный при данном виде острого лейкоза. Аллогенная трансплантация не реализуется «с колес», требуется достаточно времени на определение показаний к ее выполнению, подготовку пациента к этому методу терапии. Следует определить, есть ли донор в семье или необходимо искать неродственного донора. На это уходит время. Поэтому очень важно, чтобы по каналам телемедицинской связи «врач – врач» уже на первом этапе индукционной терапии было зафиксировано обращение в трансплантационный центр к специалистам: «Есть пациент с острым миелоидным лейкозом, необходимо рассмотреть целесообразность и возможность выполнения аллогенной трансплантации». Максимальная эффективность трансплантации проявляется в момент ремиссии заболевания как метод закрепления достигнутого эффекта на первых этапах программной терапии.

Таргетная терапия – это целевая точечная терапия, препараты воздействуют на биологическом уровне на опухолевую клетку, на

> Периферическая кровь является отражением костного мозга, и по результатам ее анализа можно заподозрить острый лейкоз и направить пациента к гематологу или онкологу

тот или иной измененный ген. Необходимо понять, есть ли изменения в спектре генов, поэтому для каждого варианта лейкоза определяется своя панель, ищутся активные гены, которые могут быть затронуты при остром миелоидном лейкозе. И если обнаруживается, что именно этот ген затронут в онкологическом процессе и для него есть таргетный препарат, определяются показания к использованию его или комбинаций биологических препаратов.

Показания к аллогенной трансплантации требуют определенной характеристики лейкоза, которую определяет врач: как пациент отвечает на первую линию химиотерапии, насколько чувствительны опухолевые клетки к стандартной химиотерапии. Но если не выполнить трансплантацию, это не значит, что пациент остается без помощи, он продолжает программную химиотерапию, которая тоже дает свой определенный процент выздоровления, даже у пациентов с ОМЛ.

Важен не только сам процесс трансплантации, но и последующая реабилитация. Есть понятие поддерживающей терапии, когда используются малотоксичные таргетные препараты. И есть, к сожалению, осложнения, которые требуют продолжения наблюдения и лечения пациента в трансплантационном центре. Важна преемственность между гематологами трансплантационного центра и гематологами/терапевтами по месту жительства пациента, потому что больного на каком-то этапе отпускают домой и потом он осуществляет только визиты или дистанционное консультирование, обследование и корректировку терапии. Да, пациент наблюдается и курируется федеральным центром, но без помощи своих врачей ему зачастую не обойтись.

По международным данным, рост аллогенной трансплантации именно при остром миелоидном лейкозе с каждым годом увеличивается. И растет количество именно среди пациентов старше 40 лет и даже старше 65 лет. К сожалению, есть больные, которым никак не удается найти донора и которые остаются в рамках программы химиотерапии. В любом случае принять решение о возможности аллогенной трансплантации и показаниях к ней должны специалисты трансплантационной клиники, поэтому важно знать и пациенту, и врачам, что сегодня при ОМЛ аллогенная трансплантация остается наиболее эффективным методом терапии. Сложным, но вполне реализуемым. Пациенты должны понимать, что с острым лейкозом на первых этапах не обязательно стремиться в федеральный центр, поскольку протоколы лечения унифицированы, они стандартные и могут реализовываться в специализированных отделениях областных, краевых и районных больниц. А федеральные центры, как правило, подключаются, когда возникают резистентные ситуации, появляется рецидивирующее течение острых лейкозов, когда надо преодолеть упорное течение заболевания или когда используются более сложные высокотехнологичные методы терапии, отметил С.Н. Бондаренко.

Симптомы. Прогнозы. Выбор терапии в разных возрастных группах

На вопросах онконастороженности и выборе подходящего метода лечения остановилась в своем выступлении **Алина Сергеевна Антипова, врач-онколог отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.**

Конечно, гематолог-онколог далеко не первый специалист, с которым встречается пациент с ОМЛ. И обусловлено это тем, что клиническая картина острого миелоидного лейкоза абсолютно не характерна, нет каких-то специфических клинических проявлений. Тем не менее жалобы и симптомы обусловлены замещением нормальной гемопоэтической ткани костного мозга опухолевой.

При снижении уровня гемоглобина появляются анемический синдром, головокружения, сильная общая слабость, утомляемость. При уменьшении числа тромбоцитов возникает повышенная кровоточивость, так называемая геморрагическая сыпь на коже, на слизистых оболочках, а иногда и кровотечения, прежде всего носовые. При снижении числа нейтрофилов – клеток, ответственных за инфекционный ответ организма, – развиваются соответствующие инфекционные осложнения, чаще всего воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта (мукозиты), миндалин (ангины) либо трахеиты, ларингиты. Как правило, пациент приходит с этими жалобами именно к терапевту, врачу общей практики. В этой ситуации важно, чтобы терапевт назначил ми-

нимальное дообследование. Прежде всего общий анализ крови, поскольку периферическая кровь является отражением костного мозга и по результатам этого обследования можно заподозрить острый лейкоз и направить пациента либо к гематологу, либо к онкологу.

Зачастую при остром лейкозе опухолевые клетки выходят за пределы костного мозга и проникают в спинномозговую жидкость, проявляются общемозговые симптомы – головная боль, тошнота, рвота. С такими жалобами пациент может обратиться к невропатологу. Врач после минимального неврологического обследования также назначает анализы крови, видит изменения в показателях и направляет к узкому специалисту – онкологу или гематологу.

Случается, что при снижении гемоглобина первое, что беспокоит пациента, – это не слабость и усталость. Если у больного есть сопутствующие сердечные патологии, то происходит как будто бы их усугубление – загрудинные боли, усиление одышки. Пациент идет на прием к кардиологу, который помимо кардиологического обследования также назначает анализы крови и, видя изменения в показателях, направляет к более узкому специалисту.

Попав к онкологу-гематологу, узнав о своем диагнозе «острый миелоидный лейкоз», пациент прежде всего интересуется, какой же у него прогноз. Прогностические факторы можно разделить на три основные группы.

Первая группа – это факторы, связанные с пациентом. Один из самых важных – возраст больного. С годами увеличивается частота обнаружения неблагоприятных генетических, цитогенетических аномалий, появляется, как правило, множество сопутствующих хронических заболеваний разной степени тяжести.

Вторая группа – факторы, связанные с самим лейкозом: биологические свойства лейкемических клеток, цитогенетические благоприятные и неблагоприятные аномалии, молекулярно-генетические аномалии, которые не только определяют прогноз заболевания, но и могут направить врача в выборе терапии: либо добавить какой-то биологический агент (таргетный препарат) к стандартной цитостатической терапии, либо полностью сменить курс лечения со стандартной химиотерапии на биологическую таргетную.

И третья группа – это факторы, связанные с проводимой терапией. Стандартная химиотерапия должна быть проведена в полном объеме, в полных дозах и в установленные интервалы. Если врач понимает, что проведение ее невозможно (произойдет снижение доз, укорочение курса, удлинение перерывов между курсами химиотерапии) и это значительно ухудшит прогноз заболевания, то в этом случае с самого начала стоит пойти на биологическую таргетную терапию. Она вызовет гораздо меньше осложнений, прежде всего инфекционных.

Каков же выбор терапевтической тактики? Как правило, всем молодым пациентам показана стандартная курсовая химиотерапия с рассмотрением вопроса о показаниях и противопоказаниях к аллогенной трансплантации костного мозга в первой ремиссии.

Если пациент старше 60 лет, здесь выбор терапии следующий: это либо стандартная химиотерапия, если у пациента общее соматическое состояние удовлетворительное. Также для таких пациентов возможно рассмотрение аллогенной трансплантации. Второй вариант лечения – это низкоинтенсивная терапия, в том числе биологическое таргетное лечение, которое немного легче переносится пациентом и вызывает меньше осложнений. Третий вариант лечения для пациентов старшей возрастной категории (80–90 лет) – это отсутствие специфической противоопухолевой терапии, поддерживающее лечение, которое состоит из антибактериальной, противогрибковой и, конечно, гемозаместительной терапии. НОП [2030]

Стратегия лечения распространенного рака яичников: что возможно сегодня

Рак яичников – одна из наиболее злокачественных и агрессивно протекающих опухолей женской репродуктивной системы. Поиск новых препаратов и режимов химиотерапии для увеличения продолжительности жизни больных является стратегическим направлением лечения рака яичников. В рамках конференции Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак шейки матки», прошедшей в марте 2022 г. под председательством главного научного сотрудника ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председателя Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), профессора Сергея Алексеевича Тюляндина, состоялся сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека». Он был посвящен современным подходам к лечению рака яичников. Ведущие российские эксперты подробно рассказали о применении новых схем лечения распространенного рака яичников с использованием ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы олапариба (Линпарза), обсудили результаты исследований эффективности и безопасности препарата, а также основные принципы ведения больных раком яичников.

Как персонализировать лечение впервые выявленного распространенного рака яичников?

Александра Сергеевна ТЮЛЯНДИНА,
доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Персонализация первой линии терапии рака яичников – важный этап лечения больных. Необходимые условия для эффективного лечения больных раком яичников – правильный выбор времени начала химиотерапии, режима химиотерапии первой линии и поддерживающей терапии с использованием гуманизированного моноклонального антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) бевацизумаба и ингибитора поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP) олапариба. Факторами, влияющими на выбор поддерживающей терапии у пациентов с раком яичников, считаются наличие мутаций в генах *BRCA1/2* и HRD-позитивный статус опухоли.

Безусловно, хирургия играет важную роль в лечении рака яичников. Прежде всего при выборе лечения пациенток с распространенным раком яичников необходимо определить последовательность хирургического и медикаментозного лечения пациенток – проведение интервальной или первичной циторедуктивной операции. В случае выбора интервальной циторедукции химиотерапию назначают в предоперационном и послеоперационном периодах. Как правило, такую схему лечения целесообразно использовать при распространенном опухолевом процессе, в случае невыполнимости оптимальной циторедукции на первом этапе лечения. Другая схема терапии рака яичников включает проведение первичной циторедукции с последующим курсом химиотерапии.

Накопленные данные свидетельствуют о необходимости выполнения оптимальной циторедукции на первом этапе лечения больных раком яичников. Первичная циторедукция с последующей химиотерапией первой линии должна быть стандартом лечения больных с поздними стадиями рака яичников.

По данным исследований, непрерывное совершенствование первичной хирургической операции, полная или оптимальная циторедукция на первом этапе лечения больных распространенным раком яичников приводят к увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости [1]. Еще с 1990-х гг. препараты паклитаксел, цисплатин или карбоплатин рекомендуются в качестве первой линии лечения больных раком яичников.

Согласно современному алгоритму лечения рака яичников, после первичной полной или оптимальной циторедукции пациентке может быть назначена внутрибрюшинная химиотерапия, позволяющая существенно увеличить выживаемость пациенток с поздними стадиями рака яичников. При отсутствии возможности ее проведения или при выполнении неоптимальной циторедукции пациенткам назначают стандартную химиотерапию паклитакселом и карбоплатином каждые три недели. Для больных пожилого возраста или с отягощенным соматическим статусом (ECOG 2–3) рекомендовано еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина или карбоплатина в монорежиме.

Если нет возможности выполнить операцию на первичном этапе, лечение начинают с предоперационной химиотерапии, проводят три курса паклитаксела в комбинации с карбоплатином. Далее при выполнении циторедуктивной операции в оптимальном объеме пациентам назначают внутрибрюшинную химиотерапию или паклитаксел + карбоплатин каждые три недели. В случае неоптимальной циторедукции в зависимости от соматического статуса пациенткам назначают стандартную химиотерапию (паклитаксел + карбоплатин каждые три недели) или три курса еженедельного введения паклитаксела и карбоплатина. Таким образом, современным стандартом первой линии терапии рака яичников являются препараты платины и паклитаксел.

В настоящее время арсенал препаратов для лечения рака яичников расширился за счет добавления таргетных препаратов, таких как бевацизумаб и олапариб. При этом PARP-ингибитор олапариб показан как для лечения вновь выявленного распространенного рака яичников у пациенток с дефицитом гомологичной рекомбинации (HRD-позитивный статус опухоли), так и для лечения рецидивов заболевания.

По данным крупных исследований III фазы ICON7 и GOG-0218, бевацизумаб статистически значимо увеличивал время до прогрессирования рака яичников в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в первой линии химиотерапии. По данным исследования ICON7, было показано, что добавление бевацизумаба во время химиотерапии и затем в качестве поддерживающего лечения в течение 15 месяцев позволяет увеличить медиану продолжительности жизни больных с высоким риском прогрессирования и плохим прогнозом [2].

Финальный анализ исследования GOG-0218 показал, что существенных различий в выживаемости у пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с одной только химиотерапией не наблюдалось. Однако исследователи отметили, что на фоне использования бевацизумаба продолжительность жизни больных раком яичников IV стадии с высоким риском прогрессирования имела тенденцию к увеличению [3].

Кроме того, в исследовании GOG-0218 у больных в группе без мутаций генов *BRCA1/2* было отмечено увеличение времени без прогрессирования по сравнению с носителями мутации. Преимущество добавления бевацизумаба не было значительно изменено статусом мутации [4].

Следующим важным вопросом в лечении больных раком яичников является продолжительность применения бевацизумаба в первой линии химиотерапии – 15 или 30 месяцев. В исследовании BOOST больные получали паклитаксел + карбоплатин и бевацизумаб в течение 12 или 30 месяцев в стандартной дозе 15 мг/кг один раз в три недели. Анализ данных показал отсутствие значимых различий в показателях общей выживаемости и ВБП в группах 15- и 30-месячной терапии бевацизумабом. Сделан вывод, что назначение бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии после первой линии лечения на срок более 15 месяцев не имеет смысла [5].

По словам докладчика, внедрение в онкологическую практику препарата олапариб значительно расширило возможности лечения и способствовало разработке индивидуальных стратегий лечения рака яичников. Проведен ряд клинических исследований эффективности олапариба в лечении рака яичников. Так, на ESMO 2018 г. были доложены результаты исследования SOLO-1, на основании которых был предложен новый стандарт лечения первой линии для женщин с мутациями в генах *BRCA1/2*. В исследовании SOLO-1 участвовали больные раком яичников III–IV стадий с серозной high grade и эндометриоидной аденокарциномами и наличием мутации в генах *BRCA1/2*. После проведения стандартной химиотерапии первой линии (паклитаксел + карбоплатин) пациентки были рандомизированы в группу олапариба (таблетки 300 мг два раза в день в течение двух лет в качестве поддерживающего лечения) или плацебо. Результаты исследования продемонстрировали эффективность олапариба в поддерживающем

лечении после первой линии у больных III–IV стадий с мутациями генов *BRCA1/2* [6].

По оценке исследователей, олапариб достоверно улучшает результаты лечения больных раком яичников, увеличивает время без прогрессирования независимо от исходов и времени операции, ответа опухоли на платиносодержащую терапию по сравнению с плацебо.

Обновленные данные исследования SOLO-1 подтвердили снижение относительного риска прогрессирования и увеличение ВБП в группе олапариба по сравнению с группой плацебо. Для больных, достигших полного эффекта после химиотерапии первой линии, медиана ВБП не была достигнута после пяти лет наблюдения: у 52% пациенток, получавших олапариб, не было прогрессирования в течение этого времени, в группе плацебо прогрессирование отмечено у 21% больных.

Медиана ВБП в группе олапариба составила 56 месяцев, в группе плацебо – 13 месяцев. Таким образом, половина больных раком яичников проживают пять лет без признаков прогрессирования. В исследовании SOLO-1 получены лучшие показатели безрецидивной выживаемости больных на фоне терапии среди исследований по оценке эффективности лечения распространенного рака яичников.

Что касается профиля безопасности олапариба, то среди основных видов токсичности были отмечены тошнота, астения, рвота, анемия, диарея. Наиболее частым проявлением токсичности 3–4-й степени была анемия. Снижение дозы олапариба или временное приостановление терапии позволяло большинству пациенток продолжить лечение в дальнейшем.

Итоги исследования SOLO-1 позволяют сделать выводы о необходимости обязательного определения мутации генов *BRCA1/2* на этапе диагностики рака яичников, а также о доказанном преимуществе использования олапариба в качестве поддерживающей терапии после эффективной первой линии химиотерапии у больных с патогенными мутациями генов *BRCA1/2*.

По мнению А.С. Тюляндиной, интересные данные получены в исследовании PAOLA-1 с участием пациенток с распространенным раком яичников, получающих поддерживающую терапию препаратом олапариб в комбинации с бевацизумабом [7]. Пациенток рандомизировали на группы: в одной группе они получали олапариб в течение двух лет и бевацизумаб в течение 15 месяцев, в другой – бевацизумаб в течение 15 месяцев и плацебо. В исследовании доказана эффективность по показателю ВБП в группе поддерживающего лечения олапарибом с бевацизумабом по сравнению с монотерапией бевацизумабом. Медиана ВБП в группе комбинации «олапариб + бевацизумаб» составила 22,1 месяца, а в группе монотерапии бевацизумабом – 16,6 месяца. Риск прогрессирования в группе «олапариб + бевацизумаб» снизился на 60%.

В рамках исследования PAOLA-1 установлено, что около 50% пациенток с распространенным раком яичников имели HRD-положительный статус. При этом в группе пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников с *BRCA*-мутациями, получающих комбинацию «олапариб + бевацизумаб», отмечалось увеличение медианы ВБП до 37,2 месяца по сравнению с монотерапией бевацизумабом – 17,7 месяца. Достоверное увеличение медианы ВБП на фоне бевацизумаба и олапариба было получено у пациентов с HRD-позитивным статусом без мутаций *BRCA* – 28,1 месяца по сравнению с 16,6 месяца в группе бевацизумаба. Важно, что в группе HRD-негативных больных не было получено достоверных преимуществ от добавления олапариба к бевацизумабу.

Завершая выступление, А.С. Тюляндина подчеркнула, что на основании полученных данных по изучению применения ингибитора PARP олапариба можно сформулировать алгоритм персонализированной терапии больных раком яичников. Прежде всего следует помнить, что наибольший эффект от приема олапариба получают пациенты с HRD-позитивным статусом с мутациями в генах *BRCA1/2*. У больных с выявленными мутациями в генах *BRCA1/2* олапариб применяют в качестве поддерживающей терапии в течение двух лет. После первой линии терапии у больных без мутаций генов *BRCA1/2* с HRD-позитивным статусом можно назначать поддерживающую терапию аналогично исследованию PAOLA-1 – олапариб с бевацизумабом. Соответственно больным с HRD-негативным статусом показана химиотерапия с наблюдением или стандартная первая линия химиотерапии с последующим назначением бевацизумаба.

Что нового в лечении рецидивов распространенного рака яичников?

Светлана Викторовна ХОХЛОВА,

доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

Классический подход к лечению рецидивов рака яичников основан на оценке чувствительности опухоли к производным платины. Платиночувствительным считается рецидив при длительности бесплатинового интервала (интервала от последнего введения препарата платины) более полугода. Возникновение рецидива в течение шести месяцев после начала химиотерапии на основе препаратов платины определяют как платинорезистентность. Выделе-

ние групп платиночувствительных и платинорезистентных пациентов позволяет эффективно планировать терапию рецидива заболевания.

Докладчик отметила, что чувствительность к препаратам платины является предиктором выживаемости больных раком яичников и достоверно влияет на прогноз заболевания. В большинстве случаев у больных раком яичников развиваются платиночувствительные рецидивы.

Особенности клинического течения и эффективность лечения рака яичников определяют молекулярно-генетические особенности опухоли. Так же, как при первичном лечении, пациентов с платиночувствительными рецидивами разделяют в зависимости от наличия мутаций генов *BRCA1/2* и *BRCA1/2* дикого типа.

На сегодняшний день опубликованы данные ряда рандомизированных исследований применения олапариба при платиночувствительных рецидивах распространенного рака яичников. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование Study 19 были включены 265 больных с платиночувствительным рецидивом серозного рака яичников высокой степени злокачественности, которые получили два и более курса платиносодержащей химиотерапии. При проведении последнего курса химиотерапии у них отмечался полный или частичный ответ. Наличие мутаций в генах *BRCA1/2* не являлось требованием к включению в исследование. Пациентки были рандомизированы на группы олапариба 400 мг два раза в день и плацебо [8].

Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователей в общей популяции пациенток, причем показатели ВБП считались с момента начала поддерживающего лечения. Данное исследование достигло своей первичной конечной точки – доказано статистически значимое увеличение ВБП при монотерапии олапарибом по сравнению с плацебо в общей популяции больных. Результаты исследования показали, что олапариб увеличивает ВБП при платиночувствительном рецидиве высоко злокачественного серозного рака яичников. В группе больных, получающих олапариб, на 3,6 месяца увеличилась медиана ВБП по сравнению с группой плацебо. У больных с мутациями в генах *BRCA1/2* медиана ВБП оказалась статистически значимо выше в группе получавших олапариб по сравнению с группой плацебо: 11,2 и 4,3 месяца соответственно. Таким образом, в группе олапариба увеличение медианы ВБП по сравнению с группой плацебо составило 6,9 месяца. На фоне применения олапариба отмечено уменьшение риска прогрессирования заболевания на 82% по сравнению с плацебо. Полученные данные позволяют сделать вывод, что олапариб помогает отсрочить прогрессирование болезни у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников.

В рандомизированном клиническом исследовании SOLO-2 оценивали поддерживающую терапию олапарибом у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников. В исследовании принимали участие больные с характеристиками, схожими с пациентками из Study 19, но со значимой герминальной мутацией в генах *BRCA1/2*. Больных рандомизировали на группы олапариба 300 мг два раза в день или плацебо. Группы больных были хорошо сбалансированы по гистотипу и количеству предшествующих линий терапии. Более половины пациенток получили две предшествующие линии терапии, но были больные, которые получали три-четыре и даже более пяти линий терапии. Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователей [9].

Оказалось, что в группе пациенток с платиночувствительными рецидивами и наличием мутаций генов *BRCA1/2* медиана ВБП была на 13,6 месяца больше по сравнению с группой плацебо. При этом преимущество по показателю ВБП в группе олапариба по сравнению с плацебо было показано независимо от ответа на терапию при включении в исследование. Кроме того, терапия олапарибом значимо увеличила время до первой последующей терапии по сравнению с плацебо – на 20,2 месяца. В ходе исследования оценивали время до второй последующей терапии. В группе олапариба время до второй последующей химиотерапии было на 16,9 месяца больше по сравнению с плацебо.

Были проанализированы данные по влиянию олапариба на общую выживаемость. Впервые достигнуто клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости на 13 месяцев по сравнению с плацебо при поддерживающей терапии олапарибом у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников высокой степени злокачественности. Отмечено, что 38% пациенток, которые получали плацебо, и 10% пациенток, получавших олапариб, после прогрессирования получили терапию PARP-ингибиторами. Медиана длительности терапии в исследовании SOLO-2 составила 19,4 месяца в группе олапариба и 5,6 месяца в группе плацебо. Следует отметить, что 22% пациенток, получавших терапию олапарибом в течение пяти лет и более, не имели признаков развития рецидива заболевания.

Интересно, что у тех пациентов, которые заканчивали химиотерапию с частичным эффектом, в группе олапариба продолжал нарастать эффект лечения. Так, 15% больных в группе олапариба с признаками заболевания при включении в исследование достигли полного ответа в ходе поддерживающей терапии. В группе олапариба частота объективного ответа у пациентов с признаками заболевания на момент включения в исследование составила 33,6% по сравнению с 16,4% в группе плацебо. По данным исследования, в группе пациенток, получающих олапариб, снижение риска смерти составило 44% по сравнению с группой плацебо.

В исследовании увеличение медианы ВБП по сравнению с плацебо было больше, когда поддерживающая терапия олапарибом использовалась во второй линии, чем в более поздних линиях.

Безусловно, важным критерием при оценке эффективности лечения в поддерживающем режиме является профиль безопасности терапии. В исследовании SOLO-2 отмечался весьма незначительный рост числа нежелательных явлений (НЯ) в группе олапариба по сравнению с результатами первичного анализа, несмотря на большую продолжительность лечения. Тошнота, утомляемость и анемия были наиболее частыми НЯ, зарегистрированными у пациенток, получавших олапариб.

Далее С.В. Хохлова остановилась на проблеме лечения пациенток с диким типом мутаций в генах *BRCA1/2*. Исследования Study 19 и SOLO-2 продемонстрировали, что включение олапариба в схему поддерживающего лечения значительно увеличивает ВБП у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, независимо от

статуса мутаций в генах *BRCA1/2*. Наибольшая клиническая польза наблюдается у больных с мутацией в гене *BRCA1*. Более того, олапариб показал эффективность в лечении как пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*, так и без мутаций. Данные исследования Study 19 по длительной выживаемости показали, что 11% пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* или без них отвечали на терапию олапарибом в течение шести лет и более [10].

В рамках исследования Study 19 изучили молекулярно-генетические характеристики пациентов, длительно ответивших на олапариб (более двух лет) и не ответивших (менее трех месяцев). Были выделены молекулярные предикторы длительного эффекта олапариба: мутации *BRCA1/2* и высокий балл в HRD-тесте (более 42). *BRCA*-метилирование не ассоциировалось с ответом на олапариб. Также были рассмотрены клинические предикторы ответа на олапариб. Установлено, что чувствительность к олапарибу была выше у больных с полным регрессом после последней химиотерапии.

Без сомнения, наличие мутаций в генах *BRCA1/2* – предиктор длительного ответа на терапию олапарибом. Наибольшая эффективность олапариба отмечена у больных раком яичников с патогенными мутациями *BRCA* (герминальными или соматическими). Других клинически применимых лабораторных биомаркеров эффективности/неэффективности олапариба нет. Однако в результате исследований установлены следующие клинические предикторы эффективности олапариба:

- серозный рак яичников высокой степени злокачественности;
- бесплатиновый интервал после предыдущей платиносодержащей химиотерапии более шести месяцев;
- объективный эффект во время текущей платиносодержащей химиотерапии.

На сегодняшний день продолжаются исследования эффективности и безопасности препарата олапариб. На конгрессе ESMO в 2021 г. были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования OReO, в котором оценивали повторный курс лечения олапарибом у пациенток с рецидивом немуцинозного эпителиального рака яичников после окончания поддерживающей терапии ингибиторами PARP и наблюдавшимся ответом на последующую химиотерапию на основе препаратов платины. Пациенток распределили в две когорты. В первую вошли пациентки с подтвержденной мутацией в генах *BRCA1/2*, получавшие предшествующую терапию ингибиторами PARP в течение более 18 месяцев после первой линии химиотерапии или более 12 месяцев после второй или последующих линий химиотерапии. В другую когорту включили пациенток без мутаций *BRCA*, которые получили предшествующую терапию ингибиторами PARP в течение более 12 месяцев после первой линии химиотерапии или более шести месяцев после второй или последующих линий химиотерапии. Все когорты больных рандомизировали на группы олапариба и плацебо. Первичная конечная точка исследования – ВБП по оценке исследователей [11].

Следует особо отметить, что более 90% пациенток в когорте с мутациями в генах *BRCA1/2* ранее получали лечение олапарибом. Результаты исследования продемонстрировали, что значимый положительный эффект в отношении ВБП наблюдался при повторном курсе лечения олапарибом у больных в когорте с мутациями *BRCA*, получавших массивную предшествующую терапию. Аналогичный эффект в отношении ВБП при лечении олапарибом также отмечен в когорте пациенток без мутаций *BRCA*. Применение олапариба снижало риск прогрессирования заболевания и смерти на 57%. Кроме того, выявлены преимущества применения олапариба у больных с HRD-положительным и HRD-отрицательным тестом. Таким образом, сопоставимый положительный эффект в отношении показателей ВБП наблюдался в разных подгруппах независимо от мутационного статуса генов *BRCA*.

Подводя итог, С.В. Хохлова подчеркнула, что при появлении первого платиночувствительного рецидива рака яичников необходимо проводить платиносодержащую химиотерапию, независимо от мутационного статуса генов *BRCA*, с последующей поддерживающей терапией олапарибом (Линпарзой). При возникновении последующих рецидивов заболевания возможно повторное назначение химиотерапии с олапарибом в виде поддерживающего лечения.

Какие возможности мы упускаем в реальной клинической практике?

Илья Анатольевич ПОКАТАЕВ,
доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения Москвы

Докладчик представил на обсуждение два клинических случая лечения рака яичников с описанием этапов терапии.

Клинический случай 1. Пациентка 52 лет. Диагноз: рак яичников, pT3bN0M0. В 2018 г. пациентке была выполнена первичная циторедуктивная операция в объеме экстир-

пации матки с придатками, резекция большого сальника, биопсия брюшины и подвздошных лимфатических узлов. По результатам гистологии – серозная карцинома high grade, стадия pT3bN0M0. В последующем пациентка получила шесть курсов химиотерапии карбоплатином, паклитакселом и бевацизумабом. После проведенной терапии был отмечен полный эффект лечения.

Прогрессирование рака яичников случилось через девять месяцев после окончания химиотерапии (июль 2019 г.). Бевацизумаб не использовался в качестве поддерживающей терапии. По поводу рецидива пациентка была прооперирована и получила шесть курсов химиотерапии по схеме: паклитаксел, карбоплатин. В процессе второй линии химиотерапии у нее была выявлена мутация в гене *BRCA1*. У пациентки не было признаков заболевания после окончания химиотерапии. С января 2020 г. пациентка начала получать поддерживающую терапию олапарибом.

Далее участники симпозиума в ходе оживленной дискуссии обсудили представленную схему лечения больной раком яичников и ответили на ряд вопросов. Особое внимание было уделено особенностям назначения препаратов для второй линии терапии платиночувствительного рецидива рака яичников. Что является правильным выбором: назначение комбинации платиносодержащего препарата с таксанами повторно во второй линии или платиносодержащего препарата с гемцитабином или антрациклинами? Какой режим применения поддерживающей терапии является оптимальным? Цель лечения второй линии терапии при возникновении рецидива – максимально продлить ВБП и улучшить качество жизни больных. Важным условием эффективной терапии является определение мутаций в генах *BRCA1/2* на самом раннем этапе. По мнению большинства экспертов, для лечения данной пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников допустимой опцией является использование во второй линии терапии препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) с гемцитабином. Также возможно использование препаратов из группы антрациклинов. Прежде всего при назначении терапии рецидива следует учитывать переносимость лечения и виды токсичности, которые развивались в первой линии химиотерапии.

Далее И.А. Покатаев затронул тему определения места олапариба в первой или второй линии терапии. Он напомнил, что в данном клиническом случае мутацию в гене *BRCA1* у пациентки выявили только на этапе рецидива рака яичников. Поэтому назначение олапариба в качестве поддерживающей терапии второй линии при платиночувствительном рецидиве рака яичников является обоснованным выбором лечения.

С точки зрения отношения рисков прогрессирования назначение олапариба как в качестве первой, так и второй линии терапии демонстрирует очень хорошие результаты, подтвержденные клиническими исследованиями. Однако накопленные данные показывают, что раннее использование ингибиторов PARP приносит наибольший клинический эффект в отношении показателей ВБП у больных раком яичников с мутациями *BRCA*. По данным исследований SOLO-1 и PAOLA-1, назначение олапариба после первой линии терапии пациенткам с мутациями *BRCA* способствует увеличению ВБП до трех лет и более, тогда как во второй линии при рецидивах показатели ВБП составляют 13,6 месяца [6, 9].

Более того, для многих пациенток назначение олапариба в первой линии терапии может стать единственной возможностью получить терапию ингибиторами PARP. По данным исследований, около 20% пациенток не подходят для терапии ингибиторами PARP при рецидиве, около 40% не ответят на последующую химиотерапию и не смогут получить ингибиторы PARP во второй линии.

Назначение олапариба определяет благоприятный прогноз течения заболевания у больных раком яичников с мутацией генов *BRCA1/2*. На сегодняшний день олапариб показан для лечения впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников с мутациями в генах *BRCA* у взрослых пациенток, ответивших на платиносодержащую химиотерапию первой линии в качестве поддерживающей терапии. Препарат необходимо применять в течение двух лет. Причем даже после отмены олапариба у пациенток с раком яичников наблюдается ВБП в течение пяти лет. Таким образом, своевременное назначение олапариба у больных раком яичников позволяет надеяться на длительную ремиссию заболевания. Использование олапариба в качестве поддерживающей терапии второй линии также доказало свою клиническую эффективность. По данным исследования SOLO-2, 45% пациенток получают поддерживающую терапию олапарибом в течение двух лет и более. При этом 22% пациенток при рецидиве получали терапию олапарибом в течение пяти лет и более [9].

Итак, можно с уверенностью сделать вывод о том, что назначение олапариба позволяет существенно увеличить продолжительность жизни пациенток с рецидивами *BRCA*-ассоциированного рака яичников.

Клинический случай 2. Пациентка 44 лет. В декабре 2019 г. появились боли внизу живота. Проведена компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза: кистозно-солидное образование малого таза, множественные вторичные очаги по большому сальнику, брюшине. В январе 2020 г. больной была выполнена диагностическая лапароскопия. Было выявлено, что матка находится в плотном инфильтрате с левыми придатками, большой сальник подпаян к передней брюшной стенке с солидными очаговыми включениями. Обнаружены отдельные узлы по париетальной брюшине, асцит 200 мл. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: серозный рак яичников high grade, Ki 67 – 40%. Диагноз: C56 рак левых придатков матки, cT3N1M0, стадия III.

На основании диагностических данных пациентка с 31.01.2020 по 26.03.2021 получила три курса предоперационной химиотерапии по схеме: доцетаксел + карбоплатин. Был получен эффект от терапии – частичная регрессия, исчезновение асцита, уменьшение узлов в брюшной полости. В процессе химиотерапии выявлена мутация в гене *BRCA1*. Больной была выполнена интервальная циторедукция без остаточной опухоли: лапаротомия, парциальная перитонэктомия по правой боковой области, оментэктомия, экстирпация матки с придатками и удаление участка тазовой брюшины. Гистологическое исследование показало наличие серозной карциномы высокой степени злокачественности левого яичника, без признаков регресса опухоли на фоне лечения, опухолевые элементы в просвете сосудов левой маточной трубы и множественные метастазы по брюшине и большому сальнику.

Пациентка после операции прошла еще три курса химиотерапии первой линии по той же схеме: доцетаксел + карбоплатин. Получены удовлетворительные результаты, нет признаков заболевания. Концентрация CA-125 – 18 ед/мл (норма). Через полтора месяца после окончания химиотерапии пациентке назначена поддерживающая терапия олапарибом в таблетках по 300 мг два раза в сутки.

В данном клиническом случае олапариб был выбран в качестве поддерживающей терапии в первой линии лечения. Такие характеристики, как молодой возраст, неотягощенный анамнез пациентки, небольшая масса опухоли с достаточно ограниченным поражением брюшины, являются положительным прогностическим фактором при лечении рака яичников.

В исследованиях последних лет показано, что олапариб увеличивает ВБП независимо от времени проведения операции. У пациенток после первичной циторедукции и интервальной циторедукции назначение олапариба в течение двух лет демонстрирует значительное увеличение выживаемости по сравнению с плацебо. Тем не менее доказаны преимущества в эффективности олапариба у больных раком яичников, прооперированных в объеме первичной циторедукции. Медиана времени без прогрессирования на олапарибе у пациенток после первичной циторедукции может составлять пять лет и более.

И.А. Покатаев предложил модифицировать рассматриваемый клинический случай: а что если в схему терапии первой линии добавить бевацизумаб? Пациентке можно провести четыре курса предоперационной химиотерапии по схеме: карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб. На четвертом курсе терапии бевацизумаб отменяют. После выполнения интервальной циторедукции пациентке продолжают еще два курса химиотерапии с карбоплатином, паклитакселом и бевацизумабом. Но на этом этапе у пациентки был обнаружен HRD-позитивный статус. Что делать в этой ситуации? Отвечая на вопрос, участники симпозиума единодушно подчеркнули необходимость проведения тестирования на определение статуса HRD на раннем этапе перед назначением схемы терапии, поскольку половина случаев high grade серозного рака яичников характеризуются HRD-позитивным статусом. По мнению экспертов, в данной ситуации можно рассматривать два возможных варианта поддерживающей терапии. Так, можно продолжить терапию бевацизумабом и добавить олапариб. Применение препарата олапариб в комбинации с бевацизумабом одобрено в качестве поддерживающей терапии первой линии у пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников. Другим вариантом лечения пациентки является отмена бевацизумаба и назначение в качестве поддерживающей терапии олапариба в течение двух лет. Как отметил докладчик, последний вариант терапии в данном случае является наиболее приемлемым. Установлено, что у пациенток с распространенным HRD-положительным раком яичников с *BRCA*-мутациями применение олапариба приводит к увеличению медианы ВБП. Применение олапариба в качестве поддерживающей терапии первой линии позволит достичь более длительного контроля заболевания и сохранить качество жизни больной раком яичников.

Заканчивая дискуссию, председатель симпозиума профессор С.А. Тюляндин подчеркнул, что ингибиторы PARP являются перспективным классом лекарственных препаратов для лечения рака яичников. Использование в клинической практике новых таргетных препаратов позволяет персонифицировать терапию с целью максимального увеличения продолжительности жизни больных распространенным раком яичников. НОП [2030]

Литература

1. Tseng J.H., Cowan R.A., Zhou Q. et al. Continuous improvement in primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: do increased complete gross resection rates independently lead to increased progression-free and overall survival? Gynecol. Oncol. 2018; 151 (1): 24–31.
2. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015; 16 (8): 928–936.
3. Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D. et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. J. Clin. Oncol. 2019; 37 (26): 2317–2328.
4. Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.I. et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Clin. Cancer Res. 2018; 24 (4): 777–783.
5. Pfisterer J., Kristensen G., Rau J. et al. Optimal treatment duration of bevacizumab combined with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube or peritoneal cancer: a multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890). J. Clin. Oncol. 2021; 39 (15): 5501–5501.
6. Moore K., Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2018; 379 (26): 2495–2505.
7. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (25): 2416–2428.
8. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N. Engl. J. Med. 2012; 366 (15): 1382–1392.
9. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18 (9): 1274–1284.
10. Gourley C., Friedlander M., Matulonis U.A. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). J. Clin. Oncol. 2017; 35: 5533.
11. Pujade-Lauraine. Представлен на ESMO Virtual Congress 2021; 16–21 сентября.

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

СОБИРАЕМ
АНАЛИЗИРУЕМ
ДЕЛИМСЯ

ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ

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

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

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

news@nop2030.ru

реклама

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

Принципы оплаты лекарственной терапии в онкогематологии за счет средств ОМС. Возможности назначения помалидомида

Противоопухолевая лекарственная терапия играет важную роль в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Практическими рекомендациями по основным принципам оплаты лекарственной терапии в онкогематологии за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) поделилась Мария Владимировна Сура, кандидат медицинских наук, доцент кафедры экономики, управления и оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Выступление состоялось при поддержке компаний «Сотекс»/«Рафарма» в апреле 2022 г. в рамках VI Конгресса гематологов России. Особый акцент докладчик сделала на возможности назначения помалидомида при ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей.

Система финансирования лекарственного обеспечения онкогематологических пациентов амбулаторного сегмента включает не только средства ОМС, а представляет собой сложную систему бюджетных взаимодействий. В ней, например, предусмотрена программа 14 высокозатратных нозологий (ВЗН), финансирование которой из федерального бюджета ежегодно увеличивается, составив в 2020 г. 65 млрд руб. Это обусловлено также расширением списка входящих в программу 14 ВЗН препаратов для лечения злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворной тканей. В 2022 г. в него были включены два новых противоопухолевых препарата – помалидомид и иксазомиб.

Следующим важным компонентом системы финансирования является программа обеспечения необходимыми лекарственными препаратами (ОНЛП) девяти категорий льготников, включая инвалидов. К сожалению, объем финансирования программы ОНЛП из федерального бюджета имеет тенденцию к снижению, составив в 2020 г. 41,3 млрд руб., что на 38,3% меньше, чем в 2019 г. Региональные программы лекарственного обеспечения (РЛО) пациентов с онкологическими заболеваниями во многом зависят от возможностей региональных бюджетов. Тем не менее в 2020 г. по программе РЛО было закуплено препаратов на сумму 126,4 млрд руб., что сопоставимо с затратами федерального бюджета на финансирование лекарственного обеспечения по программам ОНЛП и 14 ВЗН.

По словам докладчика, федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» фактически позволил переформатировать систему лекарственного обеспечения пациентов с солидными опухолями, в том числе и с онкогематологическими заболеваниями. Это произошло благодаря росту его финансирования, которое за последние три года увеличилось в два раза – с 70 млрд до 140 млрд руб. «Сегодня мы наблюдаем стагнацию, поскольку запланированное в федеральном бюджете финансирование в текущем году и на 2023–2024 гг. не превышает 140 млрд руб. При таком объеме финансирования проекта будет наблюдаться перераспределение имеющихся финансовых средств, но ни в коей мере не развитие системы», – уточнила М.В. Сура.

В онкогематологии была реализована система оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС по клинико-статистическим группам (КСГ). В 2022 г. проведена плановая актуализация федеральной модели 2021 г.: скорректированы коэффициенты затратоемкости для всех онкогематологических КСГ; скорректирован перечень международных непатентованных наименований (МНН) для КСГ «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия с применением отдельных препаратов (по перечню), взрослые» – 24 МНН в круглосуточном стационаре (КС) и 21 МНН в дневном стационаре (ДС); скорректированы доли заработной платы и прочих расходов, установленных программой государственных гарантий (ПГГ) для расчета стоимости случая ЗНО у взрослых; установлена возможность введения медицинской организацией лекарственных препаратов, предоставленных пациентом или иной организацией, действующей в интересах пациента, из иных источников финансирования (за исключением препаратов, приобретенных пациентом или его представителем за счет личных средств).

Региональная адаптация федеральной модели системы оплаты по КСГ в целом не претерпела существенных изменений, однако изменен подход к применению коэффициента сложности лечения пациента (КСЛП), пересмотрен перечень случаев для применения КСЛП, а приближенные к абсолютным значениям КСЛП устанавливаются в зависимости от особенностей оказания медицинской помощи.

В онкогематологии тарифы зависят от длительности госпитализации, которой присвоено четыре кода: 1 – пребывание в стационаре до трех дней включительно, 2 – от четырех до десяти дней, 3 – от 11 до 20 дней, 4 – от 21 до 30 дней включительно. Тарифы определяются в зависимости от принадлежности хотя бы одного препарата к отдельному перечню – 24 МНН в КС и 21 МНН в ДС. Например, включение в схему препарата помалидомид, закупленного за счет средств ОМС, позволяет тарифицировать схему по КСГ «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия с применением отдельных препаратов (по перечню), взрослые».

Каждые 30 дней госпитализации счета подаются на оплату, но это не значит, что пациента нужно выписывать и опять госпитализировать, заводя новую историю болезни. Однако при этом классификационные критерии для каждого периода могут быть свои. Промежуток между

отдельными последовательными госпитализациями в течение 30 дней не должен быть менее одного дня.

Используются в схемах и препараты, полученные из других (не ОМС) источников. Это так называемые комбинированные источники финансирования лекарственного обеспечения пациента, когда, например, часть препаратов закупается за счет средств ОМС, а часть – за счет программы 14 ВЗН. Примером тому может служить включение в схему препарата помалидомид, полученного за счет средств ВЗН, при отсутствии иных препаратов из перечня 24 МНН, но при наличии препаратов из АТХ группы L (противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы), что позволяет тарифицировать схему по КСГ как «ЗНО кроветворной и лимфоидной тканей, лекарственная терапия, взрослые». А включение в схему препарата помалидомид, полученного за счет средств ВЗН при отсутствии препаратов из перечня 24 МНН и препаратов из АТХ группы L (противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы), позволяет тарифицировать схему по КСГ как «ЗНО без специального противоопухолевого лечения».

Таким образом, в онкогематологии сформирована уникальная система оплаты по трем категориям КСГ в ДС и КС для случаев лекарственной терапии при ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей у взрослых.

Категория КСГ № 1 «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей без специального противоопухолевого лечения, взрослые» – четыре КСГ в дневном и круглосуточном стационаре. Пациентам могут назначаться препараты, полученные из других источников (ВЗН, ОНЛП в новом прочтении, РЛО), согласно приложению 4 ПГГ.

Категория КСГ № 2 «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия, взрослые» – четыре КСГ в дневном и три КСГ в круглосуточном стационаре. Здесь применяется кодировка с использованием так называемого дополнительного классификационного критерия gem, что предполагает назначение больному специального противоопухолевого лечения ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей (лекарственные препараты, относящиеся к АТХ группы L, – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы).

Категория КСГ № 3 «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия с применением отдельных препаратов (по перечню), взрослые» – восемь КСГ в дневном и шесть КСГ в круглосуточном стационаре. Представленная в этой категории лекарственная терапия оплачивается по самым высоким тарифам. Больному назначается специальное противоопухолевое лечение по установленному перечню лекарственных препаратов (ЛП), включенных в перечень МНН лекарственных

средств – группировщиков КСГ. В 2022 г. в систему оплаты по дорогостоящим КСГ также включен помалидомид.

Следует помнить, что даже один лекарственный препарат из МНН в схеме позволяет отнести случай к КСГ «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия с применением отдельных препаратов (по перечню), взрослые» и оплачиваться по самым дорогим КСГ.

В круглосуточном стационаре таких дорогостоящих КСГ сегодня шесть, и за каждой клинико-статистической группой закреплен определенный перечень лекарственных препаратов, которые могут назначаться и тарифицироваться по КСГ. В 2022 г. был несколько повышен максимальный коэффициент затратоемкости (КЗ) по уровню 6 (с 19 до 20) и снижен коэффициент по уровню 1 (с 4,85 до 3,52). В связи с этим изменился состав групп ЛП, которые относятся к разным клинико-статистическим группам (более или менее дорогим). В частности, в текущем году в круглосуточном стационаре в менее дорогих группах осталось всего три ЛП, а в более дорогих количество ЛП возросло до 21.

В дневном стационаре насчитывается восемь дорогостоящих КСГ. В 2022 г. из ДС исключены ритуксимаб, сорафениб и иматиниб, а пероральные формы ЛП размещены в КСГ с меньшим коэффициентом затратоемкости.

Далее М.В. Сура привела примеры схем с помалидомидом с расчетом стоимости каждой схемы и минимальных тарифов. В одном из примеров у схемы терапии «даратумумаб + помалидомид + дексаметазон» в течение 21–22 дней при расчете по длительности госпитализации код длительности составил 4 (от 21 до 30 дней включительно). Данная комбинированная схема тарифицируется в дневном стационаре по уровню 4 с КЗ = 10,03 и минимальным тарифом 139 573 руб., а в круглосуточном стационаре – по уровню 6 с КЗ = 20,6 и минимальным тарифом, равным 499 651 руб. «Это еще один повод задуматься, за счет каких источников финансирования назначать препарат в дневном стационаре. Здесь нужно делать выбор в пользу возможного лекарственного обеспечения за счет средств системы 14 ВЗН», – пояснила докладчик.

Оплата по КСГ – это оплата по среднему тарифу, когда дорогие случаи компенсируются за счет дешевых. В каждой КСГ около половины случаев лечения превышает тариф и примерно половина случаев дешевле тарифа. Некорректно утверждать, что часть случаев или схем «не покрываются тарифом», поскольку в каждой КСГ есть другая часть, которая покрывает тариф с избытком, и этот избыток предназначен для компенсации расходов на более дорогие случаи. Усредненный тариф покрывает все входящие в КСГ случаи.

Профицитность или дефицитность схемы может зависеть от длительности госпитализации. Так, например, в одном варианте средняя стоимость законченного случая, когда пациент находился в стационаре в течение всего периода терапии комбинацией «изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон» (22 дня – код длительности госпитализации 4), составила 773 490 руб. В другом варианте пациент получал терапию комбинацией «изатуксимаб + помалидомид + дексаметазон», находясь в стационаре только в дни назначения этих препаратов (три дня – код длительности госпитализации 1). В итоге средняя стоимость законченного случая составила 235 182 руб.

В онкогематологии каждый препарат, который входит в схему лекарственной терапии, может относиться к разным категориям оплаты. М.В. Сура привела несколько примеров тарификации комбинированных схем в онкогематологии.

Схема терапии «изатуксимаб + помалидомид (ОМС) + дексаметазон» будет оплачиваться по третьей категории КСГ – «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия с применением отдельных препаратов (по перечню), взрослые», поскольку помалидомид, закупаемый за счет средств ОМС, становится в этой схеме классификационным критерием.

Схема терапии «изатуксимаб + помалидомид (ВЗН) + дексаметазон» будет оплачиваться по второй категории КСГ – «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия, взрослые», поскольку изатуксимаб относится к АТХ группы L.

Схема терапии «помалидомид (ВЗН) + дексаметазон» (Pom + dex) будет оплачиваться по первой категории КСГ – «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей без специального противоопухолевого лечения».

Сегодня имеется возможность сочетать госпитализацию и выдачу лекарственного препарата пациенту для продолжения лечения амбулаторно сроком на пять дней. Такая возможность регулируется приказом Минздрава России от 24.11.2021 № 1094.

М.В. Сура напомнила об изменениях в формуле расчета тарифа. Формула расчета поменялась во всех без исключения субъектах, которые реализуют федеральную модель оплаты, а также для федеральных медицинских организаций в отношении оплаты солидной онкологии и онкогематологии. Вновь выделена доля заработной платы, которая зафиксирована для расчета тарифа по программе государственных гарантий. В 2022 г. стал применяться коэффициент сложности лечения пациента. Соответственно был изменен подход к формированию коэффициента сложности лечения пациента и пересмотрены его значения.

В 2022 г. остались без изменения коэффициенты уровня (подуровня) медицинской организации. В федеральных медицинских организациях (ФМО) в расчете тарифа коэффициент уровня не применяется. Он учтен в коэффициенте специфики оказания медицинской помощи, который зависит от значения коэффициента относительной затратоемкости, территориального расположения и основного вида деятельности ФМО.

Завершая выступление, М.В. Сура констатировала, что, несмотря на позитивные изменения, которые произошли в последние годы в онкогематологии, в системе остаются нерешенные вопросы лекарственного обеспечения. Это вопросы взаимодействия бюджетов в рамках одного законченного случая (ВЗН, ОНЛП, региональная льгота – ОМС), включения в систему оплаты (МНН) препаратов, которые не включены в ЖНВЛП, назначения пероральных форм ЛП в стационарных условиях. «Все еще обсуждаемым, но нерешенным остается вопрос оплаты амбулаторной лекарственной терапии за счет средств обязательного медицинского страхования», – подчеркнула она в заключение. НОП [2030]

ИМАТАНГО®

помалидомид
4 мг, 3 мг, 2 мг, 1 мг

РАЗРУБИ УЗЕЛ ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТИ

удобство дозирования при побочных явлениях*

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Иматанго®
ЛП-№(000399)-(РГ-RU) от 21.10.2021. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата.
Информация для специалистов здравоохранения.

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иматанго®

АО «Рафарма», 115201, г. Москва, Каширское ш., д. 22, кор. 4
+7 (495) 730-16-46, rafarma@rafarma.ru

РАФАРМА

Реклама

Современные возможности телемедицины: междисциплинарный консилиум – пациентка с метастатической меланомой

В рамках ежегодной конференции «Меланома и опухоли кожи – 2022» состоялся симпозиум при поддержке компании «РОШ». Он был посвящен практическим аспектам использования телемедицинских технологий при ведении пациентов со злокачественными образованиями кожи. Ведущие российские эксперты в формате медицинского консилиума представили обзор современных подходов к лекарственной терапии метастатической меланомы кожи, сформулировали рекомендации лечащему врачу пациентки, а также обсудили преимущества применения методов телемедицины в реальной клинической практике.

Мария Геннадьевна БАЙЧОРОВА,
врач-онколог, заведующая консультативным отделением № 1 ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара)

Игорь Вячеславович САМОЙЛЕНКО,
кандидат медицинских наук, хирург-онколог, старший научный сотрудник отделения онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

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

Денис Сергеевич РОМАНОВ,
кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, заместитель генерального директора по научной деятельности клиники «Евроонко» (Москва)

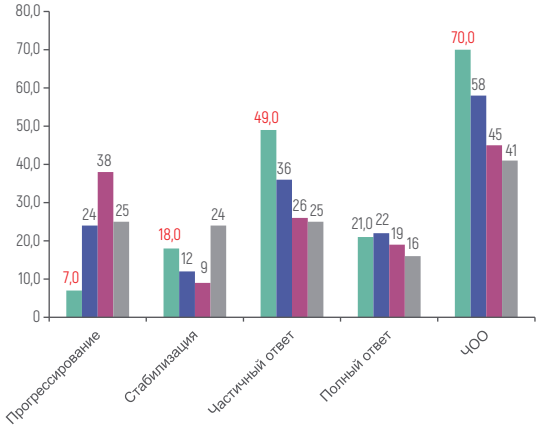
Врач-онколог М.Г. Байчорова представила экспертам клинический случай пациентки с метастатической меланомой кожи (ММК), наблюдающейся в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», которая получает таргетную терапию вемурафенибом и кобиметинибом.

Пациентка К., 1972 г. рождения, диагноз: меланома кожи (МК) левой голени pT3в N0M0 IIB стадии. Сопутствующая патология – хронический гастрит, ремиссия. Впервые пациентка обратилась в онкологический диспансер в июле 2018 г. Проведены рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости, периферических лимфатических узлов. Данных за метастатические процессы не выявлено. Больной выполнено хирургическое иссечение опухоли. При гистологическом исследовании диагноз подтвердился – пигментная меланома с очагами изъязвления, умеренная митотическая активность, IV стадия инвазивного роста. **Клинический диагноз: МК левой голени T3вN0M0 IIB стадии.** Адъювантная иммунотерапия интерфероном (ИФН) не была назначена из-за несостоятельности швов и отторжения кожного лоскута после операции. Молекулярно-биологическое исследование выявило активирующую мутацию гена BRAF.

При контрольном обследовании **в октябре 2020 г.** выявлены изменения в пахово-бедренных лимфатических узлах, выполнена пункция бедренного лимфатического узла. По данным цитологического исследования, определен метастаз меланомы в бедренный лимфатический узел слева. Пациентке выполнена операция Дюкена. При гистологическом исследовании в одном бедренном и одном паховом лимфатических узлах выявлены метастазы недифференцированной веретеноклеточной мезенхимальной опухоли. Пациентке назначена терапия ИФН-альфа 3 млн МЕ три раза в неделю в течение восьми месяцев.

В августе 2021 г. контрольная позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной то-

	Вемурафениб + кобиметиниб	Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб
ЧОО, % (95% ДИ)	70%	58%	45%	41%
Полный ответ	21	22%	19%	16%
Частичный ответ	49	36%	26%	25%
Стабилизация заболевания	18	12%	9%	24%
Прогрессирование заболевания	7	24%	38%	25%
Неизвестно	5%	6%	8%	10%



Внимание! Непрямое сравнение результатов исследований следует интерпретировать с учетом разницы в дизайне исследований, группах испытуемых и зрелости данных

Рис. 1. Таргетная терапия показывает наивысшую ЧОО среди иммунотерапевтических схем при минимальном уровне прогрессирования, обеспечивая быстрый ответ у большинства пациентов [1–5]

мографией (ПЭТ/КТ), выявила единичный метастаз в 4-й поясничный позвонок. Назначена иммунотерапия пролголимабом и терапия бисфосфонатом. После пяти введений при контрольном обследовании выявлен единичный метастаз в надключичный лимфатический узел слева. Тем не менее терапия пролголимабом была продолжена – еще два введения.

В ноябре 2021 г. выявлены метастазы в надключичные, медиастинальные лимфатические узлы, лимфатические узлы брюшной полости, забрюшинного пространства. Рекомендована смена линии терапии на комбинированную таргетную терапию вемурафениб + кобиметиниб. На период ожидания таргетной терапии назначена монохимиотерапия темозоломидом (два цикла).

В январе 2022 г. – выраженное ухудшение состояния: по шкале ECOG 2–3 балла, жалобы на выраженную головную боль, головокружения, боли в шее, общую слабость. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила единичные метастазы в головной мозг.

В январе 2022 г. начата комбинированная таргетная терапия вемурафенибом и кобиметинибом. Пациентка получает ее по настоящий момент. В марте–апреле 2022 г. состояние по шкале ECOG 2 балла, исчезли головная боль, тошнота, рвота. Появился аппетит, пациентка ведет более активный образ жизни. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии не выявлены.

Требуется экспертное мнение по определению дальнейшей тактики лечения – стоит ли для усиления и продления терапевтического эффекта подключать третий иммунный компонент в схему терапии?

По словам И.В. Самойленко, в решении вопросов, касающихся дальнейшей тактики лечения пациентки с ММК, должна участвовать междисциплинарная команда врачей, в частности специалисты в области лекарственной и лучевой терапии. Раннее выявление МК значительно улучшает прогноз пациента. В данном клиническом случае МК диагностирована на IIB стадии. К сожалению, частота выявления МК только на II стадии в России непропорционально высока. При этом у пациентов на IIB стадии при толщине опухоли более 2 мм в 30% случаев обнаруживаются метастазы в регионарные лимфатические узлы. Поэтому на этой стадии пациенту в обязательном порядке необходимо проводить **биопсию сторожевых лимфатических узлов для своевременного выявления метастатического процесса и назначения адекватной схемы терапии**.

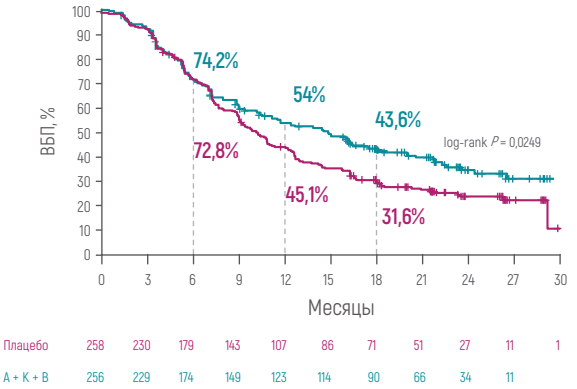
По данным анамнеза, пациентке выполнена паховo-бедренная лимфаденэктомия. Гистологическое исследование показало наличие метастаза недифференцированной веретеноклеточной опухоли. Нужно ли проводить послеоперационную лучевую терапию по этому поводу?

Отвечая на данный вопрос, специалист по лучевой терапии Д.С. Романов подчеркнул, что существующие клинические рекомендации по ведению пациентов с МК включают определенные критерии оценки риска прогрессирования заболевания и факторы, влияющие на выбор лучевой терапии. Околоушная и шейная области более опасны с точки зрения развития рецидива, чем паховo-бедренная область. Но размер лимфатического узла паховo-бедренной зоны 4 см и более считается показанием для рассмотрения вопроса о применении методов лучевой терапии. В рассматриваемом клиническом случае данных о большом размере пораженного лимфатического узла и выявлении экстракапсулярной инвазии получено не было. Поэтому пациентке назначение послеоперационной лучевой терапии после паховой лимфодиссекции не предусмотрено.

И.В. Самойленко остановился на проблеме выбора адъювантной терапии у пациентов с меланомой IIB стадии. До настоящего времени в качестве адъювантной терапии таким пациентам рекомендовано назначение ИФН-альфа в низких дозах. Для III стадии заболевания ИФН остается как режим запаса при отсутствии оптимальных вариантов терапии. Поэтому выбор в качестве адъювантной терапии ИФН-альфа был необоснованным, тем более с учетом наличия у пациентки BRAF-мутации. По данным

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

Ответ на терапию	A+K+B (n = 256)	Плацебо (n = 258)
Время медианы ВБП, мес.	15,1	10,6



Ответ на терапию	A+K+B (n = 256)	Плацебо + K + B (n = 258)
ЧОО, %	66	65
ПО, %	16	17
ЧО, %	51	48
Время медианы ВБП, мес.	15,1	10,6
2-летняя ОВ, %	60	53
Медиана ДО, месяцы (95% ДИ)	21,0 (15,1-Н/о)	12,6 (10,5-16,6)

Нежелательные явления (НЯ)	A+K+B (n = 256)	Плацебо + K + B (n = 258)
Любое НЯ, связанное с терапией, %	99	99
НЯ 3–4-й степени, связанное с терапией, %	79	73
НЯ, приведшее к отмене терапии, %	13	16
Смерть, связанная с терапией, n	2	1

Рис. 2. IMspire150 TRILOGY: увеличение ВБП и длительности ответа при сохранении высокой ЧОО на таргетных препаратах

исследований, у пациентов с BRAF-мутацией доказана эффективность таких вариантов адъювантной терапии, как применение анти-PD-1-препаратов, по сравнению с динамическим наблюдением, а также с использованием ИФН. Кроме того, результаты исследований демонстрируют, что таргетная терапия вдвое снижает риск рецидива и смерти от меланомы, если назначается в адъювантном режиме. Цель адъювантной терапии – в первую очередь предотвратить риск рецидива. У пациентки, несмотря на адъювантную терапию ИФН-альфа, спустя восемь месяцев произошел рецидив заболевания, выявлен единичный метастаз в 4-й поясничный позвонок.

К.В. Орлова сказала о необходимости тщательного сбора информации о пациенте и его заболевании. Особое значение имеет определение распространенности злокачественного процесса. Наиболее прогностически значимыми исследованиями являются КТ трех зон (грудь, живот и таз) или ПЭТ/КТ в режиме «все тело» с внутривенным контрастированием, а также МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, причем даже у бессимптомных пациентов. Важный прогностический биохимический маркер – уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Также определяются наличие BRAF-мутации и ее вариант. К использованию биомаркера (экспрессия PD-L1) прибегают при выборе между монотерапией и комбинированной иммунотерапией. Однако его роль на сегодняшний день однозначно не определена.

Перед разработкой тактики лечения следует узнать, получает ли пациент в настоящее время какую-либо лекарственную терапию по поводу сопутствующих заболеваний, как он оценивает свое общее состояние, сможет ли посещать клинику для проведения лечения. У пациентов с ММК без сопутствующих заболеваний и с BRAF-мутацией для первой линии терапии стоит выбор между иммунотерапией, комбинированной или монотерапией, комбинированной таргетной терапией или комбинированной таргетной и иммунотерапией (тройной комбинацией). Пациенты, получающие иммунотерапию, делятся на три группы: с длительным ответом на терапию, с шансами на полное излечение; не достигшие первичного ответа на иммунотерапию (первично резистентные); с первичным ответом на иммунотерапию, но с дальнейшим прогрессированием заболевания (приобретенная резистентность). При этом если пациент первично не ответил на иммунотерапию, шансы на эффективность последующей линии терапии и контроль над заболеванием значительно снижаются.

К.В. Орлова отметила, что в качестве первой линии терапии пациентке К. выбрана моноиммунотерапия, продемонстрировавшая свою неэффективность. В рамках второй линии лечения проведена химиотерапия (ХТ). На фоне назначенной схемы терапии было отмечено выраженное ухудшение состояния. По данным МРТ, выявлены единичные метастазы в головном мозге. Период ожидания назначения таргетной терапии характеризовался прогрессированием злокачественного процесса. Безусловно, при ведении пациентов необходимо использовать современные методы ХТ с доказанным терапевтическим действием.

На сегодняшний день поиск оптимальных методов лечения МК остается крайне актуальным. Результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности таргетной терапии у пациентов с BRAF-положительной ММК. Так, оценка частоты ответа на лечение показала, что **90% пациентов имеют положительный результат от таргетной терапии** [6, 7].

Метаанализ 18 клинических исследований (в группе пациентов с меланомой сравнивали эффект от применения терапии анти-PD-1-моноклональными антителами с комбинированной таргетной терапией) показал, что **старт с комбинированной таргетной терапии достоверно превосходит старт с анти-PD-1 в отношении показателей частоты объективного ответа (ЧОО), медианы времени без прогрессирования, не уступая при этом в показателях общей выживаемости** [8].

По другим данным, при сравнении первой линии таргетной терапии и моноиммунотерапии у BRAF-поло-

БЕСПЛАТНЫЙ НОМЕР ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ
06:00 – 18:00 (Мск)

8 (800) 100-68-53

КЛЮЧЕВЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ПРОЕКТА

BRAF

Метастатическая меланома

PD-L1 *Клон SP142*

Тройной негативный рак молочной железы

PD-L1 *Клон SP142*

Уротелиальный рак

EGFR ALK PD-L1

Немелкоклеточный рак легкого

- Скорость выполнения тестирования **до 5-ти рабочих дней**.
- **Вам не нужно самостоятельно регистрировать образец**, достаточно позвонить на номер горячей линии. Оператор зарегистрирует образец и оформит заявку на доставку.
- **Вам вернут блок** после проведения тестирования.

Также Вы можете получить дополнительну информацию по BRAF тестированию, воспользовашись ссылкой на портал. Для доступа к порталу, потребуется регистрация.

АО «Рош-Москва», 107031, 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

M-RU-00007095 апрель 2022
Материал предназначен для медицинских работников

Реклама

aston health

жительных пациентов с ММК в разных прогностических группах установлено **четкое преимущество таргетной терапии для пациентов хорошего прогноза, имеющих нормальный уровень ЛДГ, малое количество метастазов (менее трех) небольшого размера (менее 3 см)**.

Д.С. Романов подчеркнул, что подходы к лечению метастазов меланомы в головной мозг должны разрабатываться путем взаимодействия междисциплинарной команды врачей. При этом важное значение имеет индивидуальный подход с учетом степени тяжести состояния пациента, его физикального статуса, наличия симптомов и сопутствующей патологии. В настоящее время лучевая терапия считается компонентом комбинированного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Однако много вопросов возникает в отношении сочетания лучевой терапии с системной терапией. При подключении методов лучевой терапии в лечении пациента с МК и метастазами в головной мозг следует учитывать, что ее придется сочетать в том или ином виде с таргетной терапией или иммунотерапией. При использовании одной фракции необходимо на один день до и после нее отказаться от приема анти-BRAF- и анти-MEK-терапии. При использовании фракционированной лучевой терапии этот период должен составить по три дня до и после процедуры. Что касается иммунотерапии, нет однозначных данных о выраженных побочных явлениях при ее применении одновременно с лучевой терапией. В ряде работ высказываются предположения, что лучевая терапия в определенных режимах в сочетании с любыми вариациями иммунотерапии может способствовать большей эффективности иммунотерапии, более высокой частоте ответа и лучшим показателям безрецидивной ОВ. По мнению Д.С. Романова, **назначение лучевой терапии для лечения метастазов в головной мозг пациентке К. не показано, поскольку может потребовать определенных реабилитационных мероприятий с высокими дозами глюкокортикостероидов и иметь определенные риски для пациента. Начало лечения с таргетной терапии – лучшее решение в данном конкретном случае**.

По словам К.В. Орловой, для сохранения длительного ответа на терапию таргетные препараты комбинируют с иммунотерапией у больных с меланомой и наличием метастазов в головном мозге. **Исследование IMspire150 TRILOGY показало, что добавление атезолизумаба к таргетной терапии вемурафенибом и кобиметинибом значительно увеличивало выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с BRAF-положительной прогрессирующей меланомой. Медиана ВБП значительно увеличена при применении атезолизумаба по сравнению с контролем (15,1 против 10,6 месяца соответственно)** [1].

В ближайшее время ожидаются результаты многоцентрового когортного исследования TRICOTEL, оценивающего эффективность и безопасность добавления атезолизумаба к комбинации «кобиметиниб + вемурафениб» у пациентов с BRAF-положительной меланомой и метастатическим поражением головного мозга. Данные позволят оценить, как добавление иммунотерапии к MAPK-ингибиторам удлинит эффект таргетной терапии.

Подводя итог телемедицинской консультации, эксперты рекомендовали пациентке К. добавить иммунный компонент к текущей таргетной терапии.

Рекомендуемая схема лечения:

- атезолизумаб 1200 мг один раз в 21-й день/840 мг в первый и 15-й дни;
- кобиметиниб 60 мг один раз в сутки с первого по 21-й день;
- вемурафениб 720 мг два раза в сутки.

По единодушному мнению специалистов, в ряде случаев назначение комбинированной терапии таргетными и иммунными препаратами у пациентов с ММК продлевает ответ на терапию и повышает качество жизни пациентов. НОП [2030]

Литература

1. 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, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10240): 1835–1844.
2. Larkin J., Hodi F.S., Wolchok J.D. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (13): 1270–1271.
3. 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; 381 (16): 1535–1546.
4. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma. ESMO 2019.
5. Robert C., Ribas A., Schachter J. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019; 20 (9): 1239–1251.
6. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAFmutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386 (9992): 444–451.
7. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2014; 371 (20): 1867–1876.
8. Wu M., Wang Y., Xu Y. et al. Indirect comparison between immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for the treatment of melanoma. J. Cancer. 2019; 10 (24): 6114–6123.

Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru

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

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

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

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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе

МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ UMEDP.RU

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

Реклама

Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal Medical Portal uMEDp.ru Universal

Эффективность иммунотерапии при метастатической мезотелиоме плевры

Мезотелиома плевры – редкая злокачественная опухоль, которая возникает из мезотелия, выстилающего плевру. Болезнь характеризуется агрессивным течением и этиологически объясняется воздействием асбеста. Обычно диагноз устанавливают на поздних стадиях болезни, когда показано только паллиативное лечение. Однако за последние годы удалось достигнуть внушительных успехов в борьбе с этим смертельным заболеванием. Речь, в частности, идет о такой опции, как иммунотерапия.

Сергей Алексеевич СМОЛИН,
врач-онколог отделения химиотерапии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Полина Сергеевна ФЕОКТИСТОВА,
кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

Алексей Владимирович СМОЛИН,
кандидат медицинских наук, начальник радиологического центра ФГБУ ГВКГ им. академика Н.Н. Бурденко

Клинический случай

34-летняя женщина в январе 2020 г. была госпитализирована по каналу скорой помощи с жалобами на выраженную одышку в покое, сухой кашель и периодическое повышение температуры до 37,5 °С. Семейный и трудовой анамнезы не отягощены. В ходе ультразвукового исследования плевральных полостей выявлены узловые образования и большое количество жидкости. При плевральной пункции эвакуировано 2,5 л серозной жидкости. Выполнена видеоторакоскопическая биопсия узлового образования с плевры справа. По результатам гистологического исследования – подозрение на плоскоклеточный рак. Учитывая несоответствие клинической картины морфологическому диагнозу, в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова провели иммуногистохимическое исследование. Экспрессия подопланина, кальретинина, p53 и цитокератина AE1/AE3 в опухолевых клетках свидетельствовала о наличии у пациентки мезотелиомы легкого.

При повторной компьютерной томографии (КТ) выявлены многочисленные узловые образования по плевре с инвазией в мягкие ткани грудной клетки сзади. Принимая во внимание многоочаговое распространение на окружающие мягкие ткани, процесс расценили технически нерезектабельным (T4 – стадия IIIB).

В рамках стандарта первой линии терапии распространенной мезотелиомы плевры был выбран режим «пеметрексед 500 мг/м^2 в первый день и цисплатин 75 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла».

Пациентка переносила лечение удовлетворительно и уже после второго курса терапии отмечала снижение выраженности болевого синдрома и уменьшение самого крупного образования (9–10-е межреберье по заднеподмышечной линии). С учетом положительной динамики на фоне противоопухолевого лечения и данных исследования MAPS проводимую терапию усилили препаратом бевацизумаб 15 мг/кг каждые три недели. К сожалению, эффект от терапии оказался недлительным. При контрольном обследовании после шестого курса терапии зафиксировано прогрессирование заболевания в виде увеличения объема поражения париетальной и висцеральной плевры правого легкого, увеличения конгломератов внутригрудных лимфатических узлов и появления ненапряженного асцита (рис. 1).

Соматический статус пациентки снизился с 1 до 2 по шкале ECOG, усилился болевой синдром с 2 до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале в области образования мягких тканей на уровне 9–10-го межреберья по заднеподмышечной линии. В целях купирования болевого синдрома в августе 2020 г. провели курс паллиативной лучевой терапии на опухоль грудной стенки справа (разовая очаговая доза (РОД) 6 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 24 Гр) и зону поражения костальной плевры и мягких тканей в области 9-го и 10-го межреберья по заднеподмышечной линии справа (РОД 4 Гр, СОД 24 Гр). Поскольку опухолевый процесс прогрессировал, пациентке была показана противоопухолевая терапия второй линии. Ее выбор основывался на позитивных данных исследований INITIATE и MAPS2 [1, 2]. Иммунотерапию в режиме «ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые три недели + ипилимумаб 1 мг/кг каждые шесть недель» пациентка переносила удовлетворительно, без какой-либо токсичности.

КТ после трех курсов иммунотерапии показала частичный регресс опухоли: уменьшение объема узлового поражения плевры правого легкого, внутригрудных лимфатических узлов и подмышечных лимфоузлов справа более чем на 50%, полный регресс узлового образования мягких тканей на уровне 8–9-го межреберья справа и уменьшение размеров рядом расположенного узла, расправление и восстановление воздушности легочной ткани правого легкого, отсутствие асцита (рис. 2). Однако пациентка отметила появление учащенного сердцебиения и нарастание одышки. При эхокардиографии визуализировалась жидкость в перикарде с сепарацией листков на 35 мм. Выполнена эвакуация жидкости из перикарда, проведена фотодинамическая терапия на область перикарда и остаточных очагов по плевре с положительным клиническим эффектом. Продолжена иммунотерапия в прежнем режиме. ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография)/КТ показала уменьшение метаболизма и размеров внутригрудных лимфатических узлов, очаги по плевре прежних размеров – сохранялся частичный ответ опухоли. На текущий момент пациентка получает иммунотерапию свыше 20 месяцев без клинического ухудшения самочувствия. При последнем контроле в январе 2022 г. признаки прогрессирования заболевания отсутствовали.

Обсуждение

Мезотелиома представляет собой крайне агрессивное заболевание, возникающее из мезотелия плевральной и брюшной полостей, влагалищной оболочки или перикарда. В 80% случаев заболевание имеет плевральное происхождение. Наиболее распространенной причиной развития злокачественной мезотелиомы является ингаляционное воздействие асбеста, причем примерно в 70% случаев задокументированное.

С 2003 г. химиотерапия цисплатином в комбинации с пеметрекседом стала стандартом лечения мезотелиомы плевры. Добавление к цисплатину пеметрекседа позволило увеличить медиану общей выживаемости с 9,3 до 12,1 месяца, а частоту объективного ответа – с 17 до 41% [3].

Следует отметить, что в исследовании EMPHACIS у пациентов, получавших сопроводительную терапию фолиевой кислотой и витамином B_{12}, отмечался наибольший выигрыш в выживаемости с меньшей токсичностью [3]. Исследование MAPS стало следующим ключевым событием. Добавление антиангиогенного препарата бевацизумаб к известной комбинации

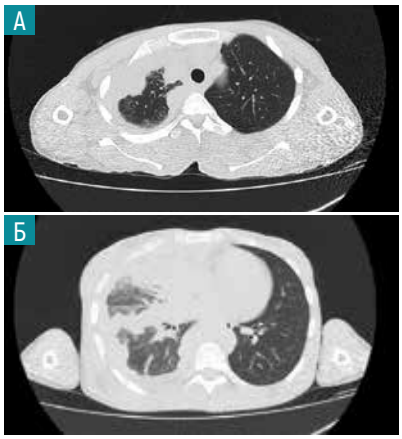


Рис. 1. КТ после шестого курса лечения: прогрессирование заболевания (А (аксиальный срез верхнего средостения) – утолщение плевры правого легкого, Б (аксиальный срез нижнего средостения) – увеличение конгломератов внутригрудных лимфатических узлов, дальнейшее распространение опухолевого поражения на паренхиму легкого)

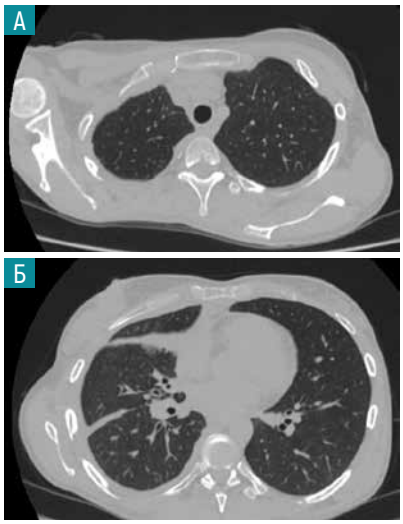


Рис. 2. КТ после трех курсов иммунотерапии: частичный регресс опухоли (А (аксиальный срез верхнего средостения) – восстановление пневматизации легкого, Б (аксиальный срез нижнего средостения) – регресс опухолевого поражения)

цисплатина и пеметрекседа способствовало увеличению медианы выживаемости без прогрессирования с 7,3 до 9,2 месяца, медианы общей выживаемости – с 16,1 до 18,8 месяца. При этом возросла токсичность лечения, в частности увеличилась частота артериальной гипертензии, тромбоэмболических осложнений и протеинурии [4]. Однако до недавнего времени эффективность второй

линии терапии при раннем прогрессировании заболевания (менее шести месяцев от момента окончания последнего курса химиотерапии) нельзя было назвать выдающейся. Наиболее часто используемыми препаратами были винорелбин в монорежиме (медиана общей выживаемости – 9,2 месяца, частота объективного ответа – 16%) [5] или в комбинации с гемцитабином (медиана общей выживаемости – 10,9 месяца, частота объективного ответа – 10%) [6].

Крупный метаанализ 49 исследований второй линии терапии мезотелиомы показал необходимость дальнейших исследований новых препаратов (медиана объединенной общей выживаемости – 7,86 месяца, частота объективного ответа всего 8,63%) [7, 8].

Настоящим прорывом во второй линии лечения мезотелиомы плевры стало внедрение иммунотерапии. Исследование MAPS2 продемонстрировало многообещающую активность ниволумаба в монорежиме и комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом без неожиданной токсичности. Медиана общей выживаемости составила 15,9 месяца в группе комбинированной иммунотерапии. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования не зависели от уровня экспрессии PD-L1 [1].

Эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба также отмечалась в датском исследовании II фазы INITIATE, в котором частота объективного ответа достигла 29%, контроль за заболеванием наблюдался у 68% пациентов [2].

Результаты исследования II фазы иммунопрепарата тремелимумаб и исследования III фазы пембролизумаба оказались негативными у больных распространенной мезотелиомой, получавших терапию второй линии [9, 10].

В 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование комбинации ниволумаба и ипилимумаба уже в первой линии лечения, опираясь на данные исследования CheckMate 743 [11] – первого крупного рандомизированного исследования III фазы, подтвердившего преимущество комбинированной иммунотерапии перед стандартом терапии цисплатином и пеметрекседом. Преимущество отмечалось во всех исследуемых группах, особенно в группе пациентов с неэпителиоидной гистологией. Медиана общей выживаемости в группе иммунотерапии составила 18,1 месяца, в группе стандартной терапии – 14,1 месяца. У пациентов с мезотелиомой неэпителиоидной гистологии медиана общей выживаемости составила 18,1 и 8,8 месяца соответственно.

В настоящее время проводятся свыше десяти крупных рандомизированных исследований иммуноонкологических препаратов для лечения резектабельной или распространенной мезотелиомы плевры [12].

Возможность назначения иммунотерапии в рамках второй и последующих линий лечения мезотелиомы плевры отражена в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России и RUSSCO.

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность и удовлетворительную переносимость комбинированной иммунотерапии у пациентки с мезотелиомой плевры. НОП [2030]

Литература

1. Scherpereel A., Mazieres J., Greillier L., et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. The Lancet Oncol. 2019; 20 (2): 239–253.
2. Disselhorst M.J., Quispel-Janssen J., Lalezari F., et al. Ipilimumab and nivolumab in the treatment of recurrent malignant pleural mesothelioma (INITIATE): results of a prospective, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Resp. Med. 2019; 7 (3): 260–270.
3. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J. Clin. Oncol. 2003; 21 (14): 2636–2644.
4. Zalcman G., Mazieres J., Margery J., et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2016; 387 (10026): 1405–1414.
5. Stebbing J., Powles T., McPherson K., et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer. 2009; 63 (1): 94–97.
6. Zucali P.A., Ceresoli G.L., Garassino I., et al. Gemcitabine and vinorelbine in pemetrexed-pretreated patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer. 2008; 112 (7): 1555–1561.
7. Cinausero M., Rihawi K., Sperandi F., et al. Chemotherapy treatment in malignant pleural mesothelioma: a difficult history. J. Thorac. Dis. 2018; 10 (Suppl 2): S304–S310.
8. Petrelli F., Ardito R., Conti B., et al. A systematic review and meta-analysis of second-line therapies for treatment of mesothelioma. Respir. Med. 2018; 141: 72–80.
9. Maio M., Scherpereel A., Calabrò L., et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. The Lancet Oncol. 2017; 18 (9): 1261–1273.
10. Popat S., Curioni-Fontecedro A., Dafni U., et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann. Oncol. 2020; 31 (12): 1734–1745.
11. Baas P., Scherpereel A., Nowak A.K., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2021; 397 (10272): 375–386.
12. Menis J., Pasello G., Remon J. Immunotherapy in malignant pleural mesothelioma: a review of literature data. Transl. Lung Cancer Res. 2021; 10 (6): 2988–3000.

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

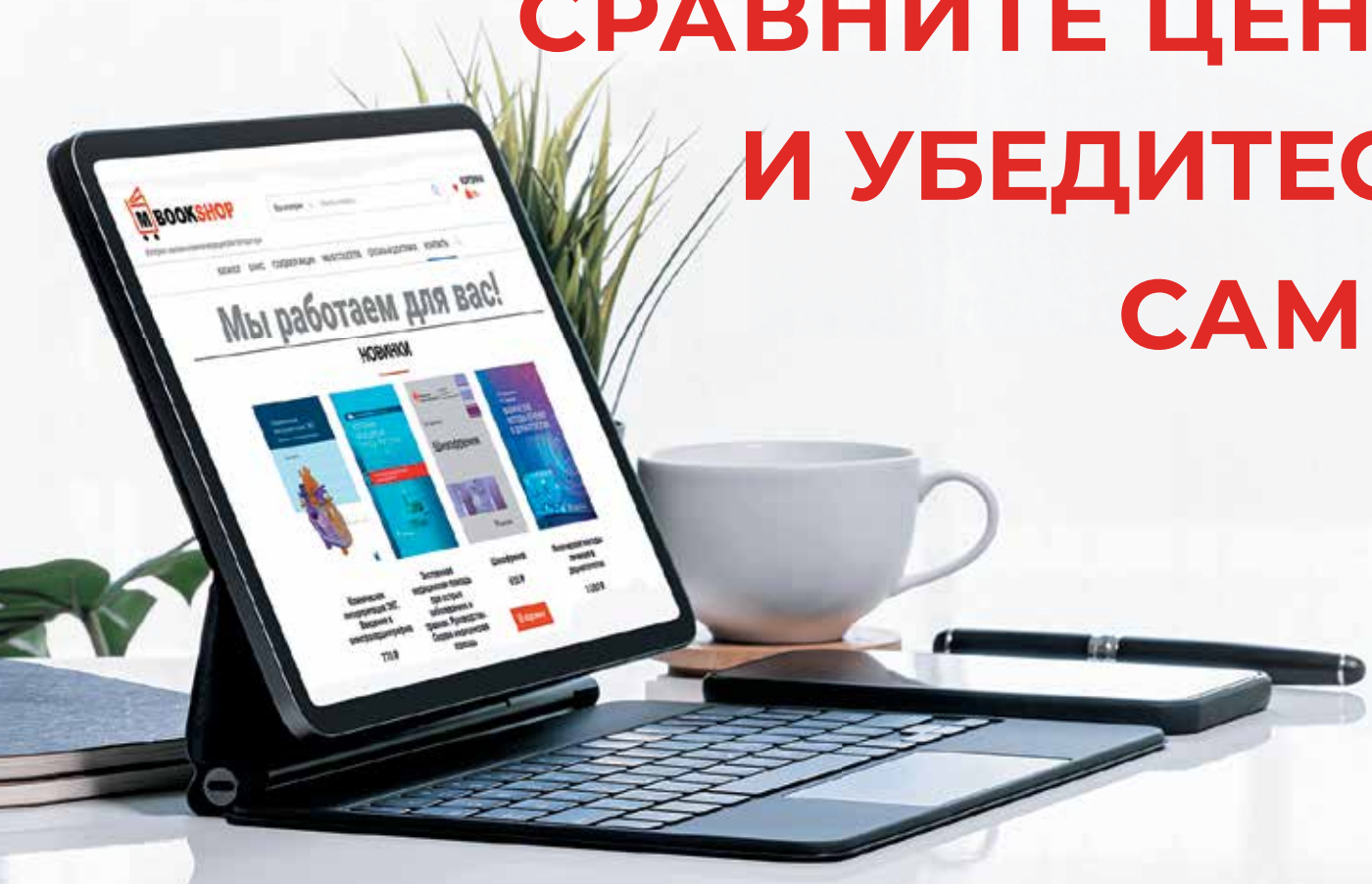
M BOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU

Нужна медицинская книга?
Закажите:
- на сайте **www.mbookshop.ru**
- по телефону **8 (967) 026-11-09**
- по эл. почте **zakaz@medcongress.su**

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ И УБЕДИТЕСЬ САМИ!



реклама

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

Выводит отдаленные результаты терапии меланомы на НОВЫЙ УРОВЕНЬ:[1]

6,5-летняя ОВ* - 49%

6,5-летняя ВБП** - 34%

Единственная двойная иммунотерапия

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

ЧТОБЫ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ

Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®[2]

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР. ЛП-№(000287)-(РГ-RU). **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ. ОПДИВО®. МНН.** Ниволумаб (nivolumab). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ.** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастати-ческого или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудкаили пищеводно-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат **ОПДИВО®** вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива забо - левания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: — в качестве монотерапии — **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — **ОПДИВО®** в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищеводно-желудочного перехода: — **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: — в качестве монотерапии препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, — в комбинации с ипилимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат **ОПДИВО®** в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждые 3 недели. Первой должна проводится инфузия препарата **ОПДИВО®**, далее проводится инфузия ипилимумаба с поледующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом **ОПДИВО®** в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый почечно-клеточный рак: —в качестве монотерапии — препарат **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: — препарат **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный рак: — в качестве монотерапии — препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — **ОПДИВО®** в дозе 1мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия —препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: — в качестве монотерапии — препарат **ОПДИВО®** — в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; — в комбинации с ипилимумабом — препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее — монотерапия — препарат **ОПДИВО®** в дозе 3 мг/кг или 240 мг — первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг — первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа **I**, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.: 8 800 250 12 12 (Звонки по России бесплатно), адрес эл. почты: medinfo.russia@bms.com**

1. Wolchok JD, et al. Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9506-9506. Представлено на конгрессе ASCO 2021.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-№(000287)-(РГ-RU)-220621.

7356-RU-2100074

На правах рекламы

* ОВ – общая выживаемость; ** ВБП – выживаемость без прогрессирования; *** Регистрация на территории России - http://grls.rosminzdav.ru/

Bristol Myers Squibb™

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

ОПДИВО® (ниволумаб) + ЕРВОЙ® (ипилимумаб)

КОМБИНАЦИЯ