

НАЦИОНАЛЬНАЯ онкологическая программа {2030}

NOP2030.RU



с. 10

Игорь Хатьков:
«Сегодня онкохирургия находится
в условиях конкуренции –
она замещается неинвазивными
методами лечения»

№1
2020

информационно-аналитический журнал

6 ЦАОП:
развитие комплексной
диагностической службы

14 Детская онкология:
опыт России признан
достойным подражания

24 Сеченовский университет
в поисках новых методов
и схем терапии

www.nop2030.ru

Научные организаторы:
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер
им. А.И. Крыжановского»
Ассоциация онкологов России

ВТОРОЙ БАЙКАЛЬСКО-ЕНИСЕЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

16–17 июня 2020 года

Основные направления работы форума:

- опухоли головы и шеи
- колоректальный рак
- рак легкого
- опухоли гепатобилиарной зоны
- онкоурология
- рак молочной железы
- нейроэндокринные опухоли



Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Технический организатор

НОП 2030 (Национальная онкологическая программа 2030) Выпуск №1 (4), 2020

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Приоритетные задачи	
Андрей Каприн подвел итоги выполнения проекта в 2019 году	2
События, цифры, факты	
НМИЦ радиологии отметил Всемирный день борьбы против рака	4
Организация здравоохранения	
ЦАОП: доступная онкопомощь для всех	6
Тенденции	
Игорь Хатьков: «Сегодня онкохирургия находится в условиях конкуренции, когда происходит замещение ее неинвазивными методами лечения»	10
Модель успеха	
Детская онкология: ВОЗ признала опыт России достойным подражания.....	14
В фокусе	
Петр Царьков: «Эффективнее всего проводить скрининг колоректального рака в группах риска силами специально созданных центров».....	18
Сеченовский университет в поисках новых методов и схем лечения	24
Профилактика	
Давид Заридзе: «Треть всех случаев заболевания раком предотвратима»	30
Синтез науки и практики	
Оптимальный выбор первой линии терапии HR+ HER2- pPMJ на основании новых данных доказательной медицины.....	32
Настоящее и будущее гормональной терапии рака предстательной железы	40
Инновации в онкологии	
Рак почки. Многообразие видов и естественный отбор	48
Возможности поздних линий химиотерапии диссеминированного рака молочной железы.....	54
О чем молчат клинические рекомендации.....	60

■ Система распространения журнала «Национальная онкологическая программа 2030»

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

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАДАЧИ



Андрей Каприн подвел итоги выполнения проекта в 2019 году

Как выполняется федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями»? Насколько реально достижение целей, которые намечены на 2024 г.? Какие проблемы сегодня являются первоочередными в области онкологии? С отчетом по главным показателям минувшего года и оценкой перспектив роста заболеваемости, увеличения продолжительности жизни населения, улучшения диагностики и расширения возможностей онкологической службы страны выступил Андрей Дмитриевич Каприн, академик РАН, главный внештатный онколог Минздрава РФ, генеральный директор НМИЦ радиологии и директор Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена. Вот что он рассказал на пресс-конференции, которая проходила в пресс-центре МИА «Россия сегодня».

Смертность от злокачественных новообразований

Средние целевые показатели, обозначенные в федеральной программе «Борьба с онкологическими заболеваниями», в минувшем году были достигнуты. Так, в целом по Российской Федерации динамика смертности за 11 месяцев снизилась по сравнению с предшествующим годом с 202 до 199 случаев на 100 тыс. населения (было запланировано на 2019 г. 199,5). При этом ситуация в различных федеральных округах складывается разная. Каприн привел цифры по курируемым Центром радиологии федеральным округам: в Центральном (ЦФО) заболеваемость чуть выше целевой – 218, в Приволжском (ПФО) – более 194, а в Северо-Кавказском (СКФО) – немного более 105 случаев на 100 тыс. населения. Напомним, что, согласно федеральному проекту, в 2024 г. смертность от онкологических заболеваний в стране должна снизиться до 185 случаев на 100 тыс. населения.

Доля злокачественных новообразований, выявленных на первой-второй стадиях

Она должна вырасти до 63% (целевой показатель на 2019 г. – 57,9%). В целом по стране, по данным Росстата, виден рост этого показателя. Так, за год выявляемость на ранних стадиях увеличилась с 56,3 до 57% (по итогам десяти месяцев 2019 г.). В Центральном федеральном округе эта цифра превысила 56%, Приволжском – 57,7%, Северо-Кавказском – 55%. В последнем регионе, по словам Каприна, есть свои сложности, однако картина улучшается по сравнению с предыдущими годами.

Доля больных, стоящих на учете пять и более лет

Еще одна задача, поставленная федеральным проектом, – увеличение этого показателя до 60%. Целевая цифра на 2019 г. – 55%. Согласно оперативному мониторингу, в целом в РФ этот показатель вырос за год на 1% (более 54% в 2018 г. и свыше 55% за десять месяцев 2019 г.). В ЦФО – чуть более 55%, ПФО –

чуть менее 55%, СКФО – 53%. Показатель свидетельствует о качестве диагностики и дальнейшего лечения пациентов. С этими больными онкологи работают пять лет, что позволяет надеяться на новые препараты или новые комбинации, которые возникнут в их локализации за пять лет и смогут еще продлить им жизнь. У этих людей появится шанс попасть в более современные протоколы. Для онкологов это важный пул пациентов, напомнил Андрей Каприн.

Одногодичная смертность больных

Важный уровень, которого предстоит добиться через четыре года, – 17,3%. Целевой показатель на 2019 г. – 21%. В целом по стране он уменьшился на 1% и сейчас немного превышает 21%, как показал оперативный мониторинг, проведенный по итогам десяти месяцев 2019 г. Показатели по округам немного варьируются, но также не превышают 22%.

Заболеваемость раком

Несмотря на снижение онкологической смертности, заболеваемость все же рас-

тет. В целом по РФ в 2018 г. было зарегистрировано свыше 425 случаев на 100 тыс. человек (на 5 больше, чем в 2017-м, и на 52 больше, чем в 2013-м). В ЦФО – более 474, ПФО – почти 443, СКФО – свыше 262 случаев на 100 тыс. человек. Во всех этих округах также наметилась тенденция к росту. Причина, пояснил Каприн, в увеличении контингента больных. И учитывая планируемый правительством рост продолжительности жизни до 80 лет, надо закономерно ожидать еще больший рост числа заболевших. Из этого вытекает задача – укрепить онкологическую службу настолько, чтобы специалисты были готовы принять всех больных. Сделать это можно лишь благодаря дальнейшему вооружению онкологической службы, усилению лучевой и химиотерапии. Весомый вклад в рост цифр заболеваемости вносят ранее не обследованные больные с раком третьей-четвертой стадии, которые обнаружены сейчас благодаря скрининговым программам. Специалисты ожидают, что в ближайшие 5–7 лет показатель стабилизируется и туда в основном будут входить пациенты с вновь выявленным раком на ранних стадиях. «Выявление рака на первой-второй стадии важно еще и потому, что без него очень сложно нести в массы правильную информацию об онкологических заболеваниях. Такие пациенты знают, что рак излечим, и могут затем привести на обследование всю свою семью», – говорит Каприн. Главный онколог призывает всеми способами распространять информацию о раке и возможностях его лечения.

Химиотерапевтические препараты

Благодаря усилению лекарственного обеспечения стала стабильной обстановка с химиотерапевтическими препаратами в различных регионах страны. Проводить лечение эффективными и сложными схемами, использовать передовые лекарства позволило то обстоятельство, что на обеспечение химиотерапевтическими препаратами было выделено более 70 млрд рублей.

Регистр онкологических больных

Учет всех пациентов – один из важнейших сегодняшних приоритетов для онкологов. Именно он позволит создать некоторый запас химиотерапевтических средств. А это возможно, если в стране будет вестись четкий регистр, сказал Каприн.

Клинические рекомендации

Они нуждаются в обновлении. На момент выступления Каприн научный совет Минздрава принял 55 новых клинических рекомендаций. Сейчас они готовы к вхождению в систему ОМС. Одобренные профессиональным сообществом и утвержденные Минздравом клинические рекомендации будут пересматриваться каждые шесть месяцев. Такая частота необходима из-за увеличения объема комплексных и комбинированных методов лечения в онкологической службе, в том числе новых комбинаций протоколов лучевой и химиотерапии. Протоколы могут быть как усилены, так и упрощены, если локализация поддается лечению без агрессивного воздействия химиопрепаратов.

Кадровый вопрос

Нехватка специалистов остается одной из главных проблем. По подсчетам Минздрава, дефицит врачей-онкологов в поликлиниках страны сегодня составляет 1987 человек. Наиболее обеспеченными по количеству специалистов регионами являются Москва (0,77 на 1000 взрослого населения) и Северо-Западный федеральный округ (0,81). А наибольшая потребность в квалифицированных онкологах сохраняется в Дальневосточном (0,51) и Северо-Кавказском федеральных округах (0,56). И хотя для решения этой задачи есть целевая ординатура, воспитание врача-онколога – процесс не быстрый, и для появления компетентных специалистов на местах потребуется время, отметил Каприн. Главный онколог Минздрава высоко оценил роль пациентских организаций, которые оказывают большое содействие как самим пациентам, так и их родственникам.

Техническое оснащение

Другая важная задача – дооснащение и переоснащение региональных онкологических диспансеров и больниц современным медицинским оборудованием. При существующей загруженности техника эксплуатируется в чрезвычайно насыщенном режиме. В новом оборудовании нуждаются и национальные медицинские исследовательские центры (НМИЦ). Впрочем, первый транш для них обещан в этом году. Решение задачи технического оснащения сложное, оно связано с непростой логистикой, подготовкой необходимых специалистов. Недостаточно просто выделить деньги

и закупить оборудование. Регион должен быть готов принять технику и ввести сооружение, где она будет компетентно эксплуатироваться, чтобы дорогое оборудование не простаивало на улице под дождем и не устаревало, пока идет строительство.

Центры амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП)

Планируется, что до 2024 г. будут открыты 536 таких центров, по данным на 15 января 2020 г. их более 140. По словам Каприн, ЦАОП являются частью койкозамещающей технологии. Их задача – приблизить онкологическую помощь к пациенту, что особенно актуально в нашей стране, которая неоднородна по плотности населения и транспортной доступности. Каприн в качестве иллюстрации привел такой пример: большой хорошо перенес пару курсов химиотерапии, а ему надо 8–10–12 курсов. Зачем ему находиться далеко от семьи и страдать от того, что он не ходит на работу, если пациент может спокойно проходить лечение нормальным препаратом в ЦАОП близко к дому. Еще один плюс ЦАОП: у центров амбулаторной онкологической помощи сейчас очень большие резервы для диагностики. Это важные опорные пункты для правильной маршрутизации онкологического пациента.

Информационно-коммуникационная сеть

Цель ее – сформировать вертикаль, которая включает всех врачей, в том числе первичного звена, имеющих четкие инструкции, в каких случаях необходимо сотрудничество с онкологической службой. Своевременная диагностика позволит также снизить и экономическую нагрузку на лечение онкозаболеваний. При этом предусмотрены стимулирующие надбавки для врачей первичного звена. Информационные технологии также помогут проводить телеконсультации. Это означает, что при наличии сопутствующей патологии, например сосудистой или неврологической характера, врач-онколог сможет гораздо быстрее (за 15–20 минут) посоветоваться со специалистом из другого института или региона. Пациент же за одну операцию получит решение сразу двух проблем – удаление опухоли и устранение сопутствующей патологии, ведь такие процедуры должны обязательно планироваться заранее. [НОП {2030}](#)



НМИЦ радиологии отметил Всемирный день борьбы против рака

В феврале 2020 г. исполнилось ровно двадцать лет, как международное онкологическое сообщество обратилось ко всему миру с предложением включиться в борьбу против рака. В честь этого знакового события ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России провел ряд значимых общественных мероприятий.



В МНИОИ им. П.А. Герцена в рамках всероссийской акции «Онкопатруль» прошел день открытых дверей для сотрудников Федеральной службы исполнения наказаний. Проверку на рак прошли 92 человека, четверо из которых были направлены на дообследование с подозрением на злокачественное образование. В мероприятии принял участие министр здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко. Он отметил, что ранняя диагностика остается важнейшим инструментом в руках врачей против онкологических заболеваний. Министр подчеркнул, что с 2020 г. не только вступило в силу положение о дополнительном стимулировании врачей первичного звена неонкологических специальностей, но и уве-

личены в четыре раза средства на закупку лекарственных препаратов для химиотерапии.

Также в рамках всероссийского проекта проверку на рак прошли 220 сотрудников завода Volkswagen Group Rus. Сотрудники предприятия с подозрением на злокачественные образования были направлены на дополнительные обследования в ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер». В течение двух дней специалисты МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ГБУЗ «Калужский областной клинический онкологический диспансер» проводили диагностику по раннему выявлению онкологических заболеваний по женскому и муж-

скому здоровью среди сотрудников предприятия. В рамках акции были проведены профилактические осмотры гинекологом, маммологом, дерматологом, урологом, торакальным и абдоминальным хирургом, а также исследования – анализ на ПАП-тест (для женщин), анализ крови на ПСА (для мужчин), анализ содержимого кишечника на скрытую кровь, маммография, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости и малого таза. По итогам обследования также были выявлены случаи заболеваний, сопутствующих с неонкологической патологией.

Всероссийская акция «Онкопатруль» в Калужской области завершилась торжественной передачей эстафеты Белгородской области. Заключительный этап информаци-



онно-просветительского проекта прошел во Всемирный день борьбы против рака в Инновационном культурном центре. Участие в нем приняли губернатор Калужской области А.Д. Артамонов, первый заместитель председателя комитета Совета Федерации по социальной политике И.Н. Каграманян, главный онколог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России А.Д. Каприн, ми-

нистр здравоохранения Калужской области К.Н. Баранов, председатель Всероссийской ассоциации онкологических пациентов «Здравствуй» И.В. Борова и врачи-онкологи НМИЦ радиологии, а также сотрудники завода Volkswagen Group Rus. А еще в стенах МНИОИ им. П.А. Герцена прошла благотворительная акция для врачей и пациентов. В рамках мероприятия состоялось открытие выставки художественных работ уча-

щихся Московского государственного академического художественного института им. В.И. Сурикова при Российской академии художеств, которые были написаны и переданы в дар Московскому научно-исследовательскому онкологическому институту им. П.А. Герцена. А также прошло выступление талантливых стипендиатов Международного благотворительного фонда им. Владимира Спивакова. [НОП \[2030\]](#)

Ассоциации онкологов России и Германии заключили соглашение о сотрудничестве

Ассоциация онкологов России, Немецкое онкологическое общество и Форум им. Р. Коха и И.И. Мечникова (Германия) подписали трехстороннее соглашение о сотрудничестве между ведущими российско-немецкими профессиональными некоммерческими организациями.

Церемония состоялась в рамках Немецкого онкологического конгресса Deutscher Krebskongress 2020. Подписание соглашения о сотрудничестве имеет международное значение как для развития медицинских технологий в России и Германии, так и укрепления партнерских

взаимоотношений двух стран. Соглашение будет направлено на координацию взаимных интересов в области высшего медицинского образования, оказание содействия научному сотрудничеству, а также осуществление поддержки в организации курсов повышения квалификации врачей.

В рамках встречи руководства ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и Ассоциации онкологов России с немецкими коллегами был обсужден проект сотрудничества по сертификации онкологических центров, проведена работа инициативной группы по созданию единой научной платформы в области онкологии. [НОП \[2030\]](#)



ЦАОП: доступная онкопомощь для всех

В рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2019–2024 гг. будет открыто 536 центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП), из них 138 появилось только в прошлом году.



Андрей Каприн



Екатерина Каракулина



Наталья Пиковская



Анастасия Ракова

ЦАОП призваны минимизировать сроки проведения диагностики, максимально сократить время до начала лечения, повысить его доступность, приблизить возможности проведения химиотерапии к месту жительства пациента, а также предоставить реабилитацию онкологическим больным. «Доступность медицинской помощи должна стать примерно одинаковой для граждан, живущих в разных регионах в неодинаковых условиях. Мы стремимся к увеличению количества наблюдаемых больных в амбулаторном звене», – заявил генеральный директор НМИЦ радиологии, главный внештатный специалист онколог Минздрава России Андрей Каприн на открытии Между-

народного научно-практического форума «Российская неделя здравоохранения».

Комплексно и быстро

Похожие задачи прежде возлагались на онкологические кабинеты – первичное звено в организации онкопомощи населению. Они создавались с целью стать первыми консультантами поликлинических врачей по вопросам диагностики и лечения пациентов, организаторами профилактических осмотров населения, направленных на выявление онкозаболеваний. Однако в том виде, в каком они существуют сейчас, эти кабинеты не могут выполнять задачи, диктуемые новыми вызовами, считает Андрей Каприн.



■ Основные функции ЦАОП

- Диагностика онкологических заболеваний, включая установление распространенности онкологического процесса и стадии заболевания.
- Проведение химиотерапевтического лечения пациента с ЗНО в условиях дневного стационара или в амбулаторных условиях в соответствии с рекомендациями консилиума.
- Осуществление оценки эффективности и переносимости проводимого лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов лечения.
- Проведение восстановительной и корригирующей терапии, связанной с возникновением побочных реакций на фоне высокотоксичного лекарственного лечения.
- Оказание паллиативной помощи, включая назначение противоболевой терапии.
- Оказание консультативной и методической помощи, контроль симптоматического лечения.
- Осуществление диспансерного наблюдения за больными.
- Санитарно-гигиеническое просвещение населения.
- Анализ случаев смерти в течение первого года с момента установления диагноза онкологического заболевания.

«Развитие комплексной диагностической службы в онкологии – это новая цель, решаемая только в ЦАОП. Без них, принимая во внимание территориальные особенности нашей страны, мы не видим возможности приближения онкологической помощи к регионам. Но даже несмотря на отсутствие в онкологических кабинетах соответствующего требованиям времени оборудования, в условиях спроса на первичную онкологическую помощь пока отказываться от них рано, – убежден Андрей Каприн. – А со временем замыкать ее надо на ЦАОП». Организация сети таких центров предполагает, что они появятся во всех 85 регионах и будут создаваться на базе многопрофильных учреждений – ЦРБ, городских больниц, поликлиник, клиничко-диагностических центров, обслуживающих территории с численностью населения от 50 тыс. человек.

Согласно Порядку оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н (с внесенными в 2017 г. изменениями), центры должны обладать полным спектром оборудования, необходимым для комплексной и быстрой диагностики онкозаболеваний. Это прежде всего отделение (кабинет), оснащенное оборудованием для рентгенологических исследований, профилактических осмотров легких, маммографических исследований и рентгеновской компьютерной томографии; эндоскопическое отделение (кабинет); отделения (кабинеты) ультразвуковой и функциональной диагностики; клиничко-диагностическая лаборатория.

Все эти подразделения должны быть функционально и технологически объединены, что означает их размещение в пределах одного здания или комплекса зданий. Как пояснила директор Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России Екатерина Каракулина на X Всероссийском конгрессе пациентов, делается это для того, «чтобы уже имеющееся оборудование сконцентрировать в одном месте, у пациентов имелась возможность получить симптоматическое лечение у профильных специалистов и был открыт максимальный доступ к диагностическим процедурам». Работать с оборудованием в центре должны специалисты различных направлений, штатное расписание

должно соответствовать заявленным функциям центра и запросам прикрепленного населения. Здесь же должны заработать и службы психосоциальной поддержки, медицинской реабилитации, паллиативной помощи, диспансерного наблюдения, амбулаторной химиотерапии, мониторинга лечения.

«То есть пациенты должны понимать: не надо ехать в областной центр, сначала нужно быстро и четко получить диагностику. Если только диагноз подтверждается, дальше врач направляет больного в региональный центр или в федеральную медицинскую организацию, в зависимости от стадии патологии, возможностей, которые на сегодняшний день заложены в онкопрограмме», – сказала Екатерина Каракулина.

Московская модель

В Москве, где разработали и внедряют новую целевую модель оказания онкологической помощи, подчеркивают особое место в ней центров амбулаторной онкологической помощи. В процессе реформирования ресурсы будут сконцентрированы в шести многопрофильных стационарах, в подчинение которых переходят ЦАОП. Это необходимо в целях обеспечения преемственности и непрерывного ведения пациента на всех этапах, рассказала на XII Всероссийской научно-практической конференции «Медицина и качество» заместитель мэра Москвы в правительстве Москвы по вопросам социального развития Анастасия Ракова.

«Мы провели работу и сформировали целую программу, включающую инфраструктурное обновление наших учреждений, в том числе строительство ЦАОП. Все они будут оснащены по единому стандарту. Он включает в себя наличие врачей-онкологов по всем профилям, телемедицину и дистанционные онкоконсилиумы, школы пациентов, службу реабилитации. Даже помещение для каждого ЦАОП рассчитывается, исходя из количества проживающего на территории населения, чтобы обеспечить единую пропускную способность. Я уже не говорю о том, что логистика, маршрутизация, оснащение оборудованием будут едиными, стандартизированными», – раскрыла она особенности программы. Принципиально важным Анастасия Ракова считает размещение ЦАОП на территории больницы: «Это совер-

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



шенно другие возможности по концентрации специалистов. Врач, который оперировал, может перейти в другое помещение, в здание, где находится его пациент. В то же время открываются новые возможности для широкого использования диагностической базы, а значит, появляется больше шансов уложиться в те жесткие сроки диагностики и лечения, которые ставит федеральное руководство».

Для всех учреждений предусмотрены единые стандарты оснащения специалистами и оборудованием, требования к квалификации врачей, порядок организации и проведения онкологических консилиумов, требования к маршрутизации пациентов, качеству и срокам выполнения исследований, отметила Ракова. Заработают и шесть централизованных патоморфологических лабораторий мирового уровня для обеспечения высококачественной и оперативной диагностики.

Предусмотрены создание единого информационного пространства «поликлиника – ЦАОП – стационар», переход на новые более эффективные схемы лекарственного лечения по основным видам рака, модернизация инфраструктуры онкологической службы – закупка современного оборудования, строительство и капитальный ремонт зданий.

Готовится и новая схема маршрутизации пациентов – с четкой логистикой и жесткими сроками. Работать система будет следующим образом. Поликлиникам дается минимальный набор исследований, при подозрении на рак врач-терапевт должен их провести. Если они покажут ЗНО, пациента направят в ЦАОП к врачу-онкологу для установления точного диагноза и определения стадии заболевания. Затем пациент попадет в один из шести многопрофильных центров, где в течение трех дней будет проведен консилиум врачей-онкологов. Специалисты решат, какой метод подойдет пациенту лучше всего – хирургия, химиотерапия или лучевая терапия. После этого больной поступает в стационар или ЦАОП для лечения. Завершив прохождение терапии, пациент переводится в ЦАОП на диспансерное наблюдение для контроля результатов лечения.

Чтобы обеспечить преимущество пациенту и провести исследование в установленные сроки, врач на уровне ЦАОП получает приоритетное право воспользоваться всеми диагностическими мощностями, подчеркнула Анастасия Ракова: «На сегодняшний день они неодинаковы, но мы их выравниваем. Врач имеет возможность воспользоваться мощностями стационара, и, самое главное, у него есть беспорочное право автоматически записать

человека на необходимое обследование в поликлинике, которая уже не может отказать, а обязана принять человека в сроки, установленные законодательством».

Не просто табличка

Создание и функционирование ЦАОП – это большая междисциплинарная задача для всех специалистов, работающих в сфере охраны здоровья. Усилиями только онкологической службы ее сложно решить качественно. Поэтому очень важна поддержка региональных властей, тем более что оснащение центров – именно их задача, подчеркивают в Минздраве России. Полноценный центр амбулаторной онкологической помощи – это не только нужные специалисты и оборудование. Важно глубоко продумать локальную нормативную базу: внутренние приказы по созданию ЦАОП и определению его штатной численности, регламент взаимодействия между различными медицинскими организациями, положение о ЦАОП и многое другое.

Сотрудники ЦАОП должны получить возможность отслеживать пациента на всем его пути – от момента подозрения на онкологическое заболевание. Поэтому особое внимание уделяется их включению в единую информационную систему региональной медицинской службы. Такие системы автоматизации сегодня есть практически во всех субъектах Федерации, однако они неоднородны по качеству, обладают разной «глубиной» внедрения. Заместитель руководителя Координационного центра по реализации федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» Минздрава России Наталья Пиковская связывает необходимость подключения к информационной системе региона с полной регистрацией онкологических больных, эффективностью их диспансерного наблюдения. «Дело в том, что, если ЦАОП не находится в системе, мы не можем отслеживать движение пациента, контролировать сроки его диагностики, и суть ЦАОП нивелируется», – сказала она на XXIII Российском онкологическом конгрессе.

Андрей Каприн также акцентирует на этом внимание: «Мы бы хотели, чтобы в ЦАОП была информатизация, чтобы врач первичного звена следовал четким инструкциям и обязательно консультировался по телемедицинским каналам, тем более что наш Центр радиологии уже осуществляет телеконсультации в круглосуточном режиме». ЦАОП – это не просто табличка, которую повесили на стене медицинской организации, подчеркивает Наталья Пиковская. Важно, чтобы эти медучреждения соответствовали заявленным целям: быстрое начало диагностики, приближение лечения к дому пациента. Поэтому качество работы открывающихся центров находится на постоянном контроле у Минздрава РФ. Проверки в 2019 г. позволили выявить такие проблемы в организации их работы, как неукomплектованность кадрами, отсутствие ремонта зданий, навигации пациентов и транспортной доступности ЦАОП, неопределенность объемов медицинской помощи, плохая информированность населения о назначении новых медучреждений и ряд других. Все возникающие вопросы необходимо решать на местах, обсуждать на открытых площадках, но важно также видеть и перенимать успешный опыт решения этих проблем, призвала Наталья Пиковская. [НОП \[2030\]](#)

Онкологи института Герцена провели операцию по удалению огромной липосаркомы

В Московском научном исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России бригадой хирургов проведена сложная операция по удалению большой забрюшинной неорганной опухоли под руководством генерального директора, главного внештатного специалиста-онколога Минздрава России, академика РАН Андрея Каприна и заместителя генерального директора по хирургии Андрея Рябова.



Пациент Дмитрий Б. из Москвы перенес несколько операций по удалению липосаркомы в забрюшинном пространстве. Первую ему сделали в 2011 г., шестую – провели онкологи института Герцена в феврале 2020 г. Особенностью этой злокачественной опухоли является способность ее клеток к особой маскировке – они превращаются в жировые клетки. Частота ее возникновения увеличивается с возрастом, достигая наивысшего уровня к 60 годам. Чаще всего от этого заболевания страдают именно мужчины. Липосаркомы могут поражать любые участки тела, и нередко это забрюшинное пространство. Пациент обратился в институт в крайне тяжелом состоянии, опухоль была настолько большой, что сдавливала артерии, органы желудочно-кишечного тракта, отрезая путь естественному питанию. Заболевание неуклонно прогрессировало. Дмитрий Б. жаловался на общую слабость, резкое увеличение размера живота в объеме, постоянные боли, не мог самостоятельно питаться.

Консилиумом докторов было принято решение об удалении неорганной забрюшинной опухоли. Сложность операции заключалась в том, что повторное хирургическое вмешательство всегда сопряжено с удалением распространенного спаечного процесса, к тому же у пациента была нарушена анатомия близлежащих органов, которые опухоль сдавливала, блокируя тем самым их работу.

Операция длилась 12 часов. Пациенту были удалены все рецидивные опухолевые узлы вместе с правой половиной ободочной кишки, проведена резекция тонкой кишки и левосторонняя гемиколэктомия. Все остальные органы брюшной полости сохранены. В общей сложности вес опухоли составил почти 12 кг. [НОП \[2030\]](#)





ТЕНДЕНЦИИ



Игорь Хатьков:

«Сегодня онкохирургия находится в условиях конкуренции, когда происходит замещение ее неинвазивными методами лечения»

Огромные успехи в лечении онкологических заболеваний, в значительной степени обусловленные появлением новых групп лекарственных препаратов, внедрением эффективных схем лекарственной терапии, могут создавать впечатление, что хирургия теряет свою роль в этой области. Но если обратиться к истории, можно обнаружить, что хирургия в онкологии, применяемая с позапрошлого века, всегда развивалась в подобном соперничестве. Основатели дисциплины, признавая наличие такого соперничества, призывали встраиваться в современные подходы, развивать и совершенствовать комбинированное лечение онкологических заболеваний.

О роли и месте современной хирургии в лечении злокачественных новообразований рассуждает главный внештатный специалист-онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, директор Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Игорь Евгеньевич ХАТЬКОВ.



Игорь Евгеньевич, сегодня значительно выросла пятилетняя выживаемость больных по всем онкологическим локализациям. Насколько велик вклад в это достижение хирургов?

Конечно, успех в значительной степени связан с отработкой техники хирургических вмешательств, но также и с развитием лекарственного лечения, созданием и развитием ядерной медицины, внедрением новых методов лечения. Роль хирургии особенно заметна в наиболее распространенных локализациях.

В частности, если говорить о колоректальном раке (КРР), то частота его встречаемости растет, но где-то с 70-х гг. увеличивается и пятилетняя выживаемость – за счет появления новых групп лекарств, а также лучевой терапии, которая в 15–17 и даже 20% случаев дает положительные ответы, и тогда операция становится просто ненужной. И таргетная терапия, и иммунотерапия сейчас находят свое применение в лечении КРР. При этом хирургическое лечение 1–3-й стадий практически не уменьшается, а операции на 4-й стадии уходят из хирургического лечения как самостоятельный вид лечения с расширенными и комбинированными операциями при метастазах в печени и т.д. Объем хирургических вмешательств у таких метастатических больных нарастает.

Когда мы достигаем стабилизации с помощью лекарственных методов, мы можем применять более агрессивные методы хирургического лечения. КРР – одно из лучших приложений малоинвазивной хирургии: снижается доля открытых операций и увеличивается доля лапароскопических.

Если суммировать все данные, то тенденцию в лечении КРР можно охарактеризовать как активное внедрение малоинвазивных технологий, повышение прецизионности хирургических вмешательств и расширение объемов операций при метастатическом раке. Число открытых операций с 2004 г. снизилось на 35%, а число лапароскопических увеличилось в 3,5 раза, робот-ассистированных – в 43,5 раза. При этом в целом хирургическая

активность именно в КРР для лечения больных не снижается.

Что касается рака желудка, у нас, как и во всем мире, наблюдается снижение заболеваемости. Результаты лечения тоже улучшаются, и даже там, где совсем недавно мы ни на что не рассчитывали, тоже появляются схемы неоадьювантной химиотерапии и иммунотерапии. У нас накапливаются случаи, когда удавалось достигнуть полной стабилизации и даже полного метаболического ответа на лекарственное лечение. Мы оперируем людей, и, как правило, это либо стабилизированный процесс с большой коморбидностью, и мы за этими больными наблюдаем без продолжения лечения, либо даже полный метаболический ответ, когда становится сложно обсуждать, нужно ли оперировать пациента. При этом объемы малоинвазивной хирургии, конечно, нарастают и здесь. Но если в клиниках Кореи, Японии они доходят до 80–90%, а в отдельных даже до 100%, то мы за последние годы поднялись с 12 до 18%, увы, пока не больше.

Если суммарно оценить тенденции в хирургическом лечении рака желудка, то их характеризует внедрение малоинвазивных технологий (хотя, может быть, не такое уж активное) – это внутриспросветные эндоскопические и лапароскопические операции. Также происходит снижение объемов операций при ранних формах рака, снижение хирургической активности при распространенных метастатических формах рака – мы не оперируем таких пациентов, а начинаем их лечить еще раз. Здесь часто достигается полный метаболический ответ, и это предмет последующих исследований: что хирургам с этими пациентами делать дальше и нужно ли их вообще оперировать.

Известно, что рак поджелудочной железы характеризуется плохим прогнозом и агрессивным течением. Есть ли здесь обнадеживающие новости?

Если посмотреть общую статистику ВОЗ, то видно, что в этой локализации, к сожалению, не удается кардинальным образом снизить

смертность. За последние два десятилетия пятилетняя выживаемость для всех стадий увеличилась на 9%, в том числе за счет улучшения качества хирургической помощи, снижения количества осложнений, но в основном за счет лекарственных методов лечения, использования адьювантной и неоадьювантной химиотерапии.

Некоторые американские коллеги сообщают об успешном применении различных схем химиотерапии, которые были отработаны в многоцентровых исследованиях и на сегодняшний день позволяют добиться медианы общей выживаемости до 54 месяцев. У нас в Московском клиническом научном центре частота операций при раке поджелудочной железы за последние годы снизилась. Частота резекции вен, которую мы начали делать лапароскопически, тоже несколько снизилась, опять же за счет успехов химиотерапии, которая стабилизирует процесс, но, к сожалению, далеко не всегда выводит в операбельную фазу. Пациенты на химиотерапии при благоприятных условиях могут прожить до 54 месяцев.

Если охарактеризовать хирургическое лечение рака поджелудочной железы, то в этой области отмечается расширение объемов операций по строгим показаниям при распространенном раке на фоне эффективной химиотерапии, медленное внедрение малоинвазивных технологий и безусловное снижение хирургической активности при распространенных формах, когда либо вообще нецелесообразно это делать, либо можно достичь хорошего эффекта с помощью химиотерапии.

А что с раком груди? Верно ли, что эффективность лечения этой патологии в России существенно отличается от мировой? Притом что он занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди российских женщин.

Динамика данного заболевания увеличилась на фоне проводимого скрининга, потом где-то была зона снижения. На сегодняшний день мы имеем достаточно хорошие результаты – десятилетняя



ТЕНДЕНЦИИ

■ Система онкологической помощи в Москве

С декабря 2014 г. профессор И.Е. Хатьков является главным внештатным специалистом-онкологом ДЗМ. За последние годы Москве удалось добиться заметных успехов в развитии онкологической службы. В столице внедряется новый стандарт онкологической помощи, который позволит сократить время постановки диагноза, повысить его точность и быстрее начать эффективное лечение.

- За восемь лет доля пациентов с заболеваниями, выявленными на ранних стадиях (первой и второй), выросла почти до 60%, а пятилетняя выживаемость больных со злокачественными новообразованиями возросла почти на 30%.
- В Москве организованы шесть многопрофильных онкологических центров, где будут проводить и обследование, и специализированное лечение, и диспансерное наблюдение. Они созданы на базе Московской городской онкологической больницы № 62, городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева, городской клинической онкологической больницы № 1, городской клинической больницы им. С.П. Боткина, городской клинической больницы № 40 и Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова. Помимо этого онкологическая служба города включает первичные онкологические отделения поликлиник с дневными стационарами, онкологические диспансеры при больницах, а также 11 стационаров.
- Недавно в шести профильных онкологических центрах начато оборудование гистохимических лабораторий для диагностики рака по новому стандарту. Современные приборы помогают определить природу опухоли и подобрать терапию, не затрагивающую здоровые клетки. Уже закуплена и установлена 241 единица новейшей медицинской техники, в марте 2020 г. будет поставлено еще 50 лабораторных и исследовательских микроскопов. Наличие лабораторий в составе центров и их современное оснащение критически важны для точной диагностики и правильного подбора терапии с учетом индивидуальных особенностей организма пациента. Теперь врачи могут применять для диагностики пациентов гистосканеры, позволяющие более точно определять локализацию и размеры измененной ткани, центри-

выживаемость при раке молочной железы (РМЖ) составляет 78%. Тут, конечно, очень большие успехи связаны с лекарственным лечением, потому что мы научились определять много подтипов опухолей, которые поддаются таргетной иммунотерапии. Но и хирургия на сегодняшний день становится очень локальной и точной. Помогает этому методика определения сторожевого лимфоузла, которая позволяет минимизировать объем резекции, использовать инновационные технологии. Представьте: маленький разрез в подмышечной области позволяет при определенных показаниях и отсутствии противопоказаний роботически сделать подкожную мастэктомию. Правда, на сегодняшний день мы таких операций производим немного, так как они не всегда целесообразны. Конечно, серьезным моментом в развитии хирургии РМЖ является возможность косметической реконструкции, это важный момент – косметическое восстановление. На сегодняшний день все эти технологии отработаны и дают хорошие результаты. В лечении РМЖ можно говорить о минимизации объема резекции за счет прецизионности, использования навигационных технологий, снижении хирургической активности при распространенных


метастатических формах, когда лекарственное лечение выходит на первый план, и внедрении малоинвазивных технологий.

Есть успехи и в лечении рака предстательной железы (РПЖ), причем как в лекарственной, так и в лучевой терапии, в самых различных формах. Применяется и иммунотерапия, даже для локализованных форм.

Динамика заболеваемости РПЖ за последние 40 лет пошла на убыль, а десятилетняя выживаемость возросла с 25 до 84%. Конечно, простатэктомия распространена сегодня во всем мире, и в Московском клиническом научно-практическом центре мы делаем много таких операций. Мне кажется, эта область хирургии развивается в высокой конкуренции с нехирургическими методами лечения, но в конечном итоге они дают примерно одинаковый отдаленный результат. Выбор метода лечения в какой-то степени зависит от того, как пациент консультируется, как принимается решение. Мы систематизировали принципы отбора пациентов для оперативного лечения.

Еще раз скажу: у нас хирургические методы активно используются, внедрены малоинвазивные (роботические) технологии. Роботическая хирургия при РПЖ – это метод выбора, поскольку эффект

оказывается намного лучше. Хирургам, владеющим этим методом, намного легче удастся справиться с поставленными задачами, чем нам в свое время, когда мы начинали лапароскопическую простатэктомию. Обучение тогда было достаточно сложным, как и технология оперирования.

 **Каковы успехи в борьбе с раком легкого? Как показал недавний опрос ВЦИОМ, он входит в тройку самых распространенных заболеваний, при этом большинство россиян считают лечение рака легкого дорогим и малоэффективным.**

По этой локализации тоже достигнуто очень много успехов, особенно в применении иммунотерапии для лечения мелкоочагового рака легкого. Наблюдается увеличение заболеваемости за счет диагностики пожилых пациентов, поэтому хирургическая активность не снижается. Здесь тоже внедряются малоинвазивные технологии, хотя и медленно.

Есть опыт нашей клиники: все можно сделать аккуратно, четко и прецизионно. Так что мы выступаем за более активное внедрение видеоассистированных торакоскопических резекций и робот-ассистированных резекций. Но делать это надо аккуратно, потому что цена ошибки в легочной хирургии достаточно



фуги для разделения жидких образцов, точные флюоресцентные микроскопы, ротационные микротомы для работы с тканями и веществами, холодильные камеры для хранения биоматериала и многое другое.

- С 1 апреля 2020 г. Москва начнет применять новейшие лекарственные препараты для лечения рака. Современными препаратами в полном объеме обеспечат пациентов, страдающих раком молочной железы, предстательной железы, почки, прямой кишки (колоректальным раком), бронхов (легкого) или меланомой. Именно эти шесть видов рака составляют 80% всех онкологических заболеваний. Правительство Москвы уже выделило дополнительные 15,6 млрд рублей на закупку препаратов таргетной и иммунной терапии, которые избирательно воздействуют на определенные виды злокачественных опухолей, позволяют добиться контроля над опухолью и дают шанс на спасение пациента даже при тех онкозаболеваниях, которые ранее считались смертельными. Стоимость проводимой терапии для оплаты ее из средств ОМС будет определяться не по усредненным тарифам, а персонализированно по каждому конкретному случаю лечения пациента конкретными препаратами. Кроме того, часть потребности в таргетных препаратах будет удовлетворяться за счет средств бюджета города Москвы. Таким образом, все пациенты, в лечении которых будет показано применение препаратов таргетной и иммунной терапии, будут получать их в полном объеме.
- В общей сложности число москвичей, которым станет доступна новая лекарственная терапия, составит около 95 тыс. человек. Благодаря дополнительному финансированию врачам доступно абсолютное большинство препаратов, которые используются в мире для лечения онкозаболеваний. В международной онкологической практике используется 36 препаратов таргетной направленности, из которых 32 наименования одобрены для применения в Российской Федерации и уже используются в Москве. Дополнительным преимуществом этих препаратов является то, что они могут применяться в условиях дневного стационара. Это делает процесс лечения более комфортным для пациента.

велика. Приглашаем к нам учиться всех, кому это интересно и кто в принципе занимается легочной хирургией.

Также не могу не отметить огромные успехи в лечении меланомы, достигнутые в основном за счет иммунотерапии. У нас до 30% пациентов с распространенными формами меланомы, можно, наверное, в кавычках сказать, излечиваются. Хирургия здесь не ушла, сохраняется, но она стала очень прецизионной, минимальной по объему и очень точной.

Игорь Евгеньевич, как бы вы охарактеризовали в целом современные тенденции развития онкохирургии?

Для развития онкохирургии очень большое значение имеет централизация потоков пациентов. Хирургическое лечение как высокотехнологичное, сложное должно оказываться в центрах, где лечится много больных, и тогда результаты будут лучше. Из научных наблюдений мы знаем, каким значимым может быть снижение послеоперационной летальности при централизации потоков пациентов, особенно при таких сложных вмешательствах, как резекция пищевода, легких, простатэктомия. Я думаю, что если таких операций в центре делается всего десяток, то

просто невозможно достичь хороших результатов.

Охарактеризовать в целом современные тенденции в онкохирургии могу так: это снижение объемов операций при ранних формах рака, прецизионность хирургических вмешательств, широкое внедрение малоинвазивных технологий, выполнение больших объемов операций на фоне эффективного лекарственного лечения при распространенных метастатических формах рака. При этом мы живем в эпоху, когда происходит замещение хирургических методов лечения неинвазивными.

Приходится признать: ряд открытий в лучевой, лекарственной терапии привел к тому, что значение хирургии немного утрачено. Различные генетические методы тестирования и возросшая точность диагностики способствовали тому, что хирургическое лечение оказалось, может быть, немного позади. Но думаю все же, что безопасно лечить пациентов возможно с помощью комбинированных подходов, сформированных на основе консенсусного решения. Вот в Москве сейчас подготовили приказ об онкоконсилиумах, который с 1 марта заработает в обязательном порядке. Создаваемая в Москве новая модель оказания онкологической помощи предусматривает создание шести центров

компетенций. Согласно новому стандарту, решение о методе лечения будет принимать консилиум врачей-онкологов. Я считаю это очень важным шагом, поскольку решения все-таки должны приниматься теми людьми, которые знают онкологию во всех аспектах. Среди множества вариантов лечебной стратегии – комбинаций лучевой терапии, хирургического лечения или химиотерапии – необходим правильный выбор, который не всегда может сделать один специалист. Распространенной мировой практикой в медицине, особенно в вопросах лечения онкологических заболеваний, считается взаимодействие врачей, совместное обсуждение сложных пациентских случаев. Медицинский консилиум (или второе мнение) в онкологии собирается из высококвалифицированных врачей, профессоров, экспертов в области онкологии, чтобы уточнить диагноз, назначить пациенту максимально эффективное лечение и скорректировать терапию, если требуется. Только объединение опыта и знаний всех врачей, участвующих в лечении пациента с онкологическим заболеванием, способствует улучшению результатов лечения. Именно поэтому командный подход к лечению онкологических заболеваний является наиболее верным в современной практике. [НОП \[2030\]](#)



МОДЕЛЬ УСПЕХА



Александр РУМЯНЦЕВ,
академик РАН, президент НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный специалист –
детский онколог-гематолог Минздрава России

Детская онкология: ВОЗ признала опыт России достойным подражания

За последние 25 лет в России на порядок выросли показатели лечения онкологических заболеваний у детей: если в 1991 г. долгосрочная выживаемость составляла лишь 7%, то сегодня этот показатель достигает 80%. Россия показала миру, что можно за относительно короткий срок достичь впечатляющих результатов в лечении.

Этот опыт признан уникальным, Всемирная организация здравоохранения будет распространять его во всем мире. Как сказала на одной из пресс-конференций представитель ВОЗ в России Мелита Вуйнович, у российских коллег высокие заслуги, вот почему НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ) стал сотрудничающим центром ВОЗ. Это значит, что центр будет помогать ВОЗ в обучении кадров из других стран, делиться с ними опытом, чтобы те достигли целей, которые поставила организация: повысить выживаемость детей, больных раком, минимум до 60%. В решении этой большой задачи Россия может помочь многим странам, убеждена она.

Причины успеха академик Румянцев объясняет целым рядом решений и действий, предпринятых за эти годы: «Мы вошли в состав международных протоколов лечения, которые являются лучшими в мире, используем только их, и никакой отсебятины. Организовали многоцентровые кооперированные исследования рака в РФ и уже 28 лет ведем эту работу. И что самое важное, тарифы полностью оплачивают лечение такого пациента». Проще говоря, российская модель за-

ключается в современном стандартизованном лечении с использованием жестких режимов протокола, без внедрения новых лекарственных агентов и форм. По признанию Александра Румянцева, в дополнение к этому был использован старый советский механизм – административный контроль. Организовали работу таким образом, чтобы во всех учреждениях страны, где лечатся дети этой категории, исполнение протоколов и все процессы лечения находились под контролем. Специалист отмечает,

что системно организовать эту работу удалось благодаря поддержке со стороны Минздрава, правительства и президента страны.

Гарантировать лечение

По данным НМИЦ ДГОИ, ежегодно в России онкологические заболевания выявляются у 4,5 тыс. детей, а через центр проходит около 10 тыс. пациентов в год. В новый 2020 год главный детский онколог-гематолог Минздрава вошел с прежней просьбой – обеспечить



на законодательном уровне бесперебойное снабжение больных детей проверенными лекарственными препаратами и расходными материалами. Речь идет о лекарствах не только по международному непатентованному наименованию (МНН), но и по торговым наименованиям, отмечает Румянцев. Детские врачи столкнулись в этом году с тем, что на смену уходящим с рынка дешевым базовым препаратам старого образца идут новые продукты. Только иммуноглобулинов в России зарегистрировано одиннадцать, среди которых есть разные, в том числе четырех уровней очистки. Здесь специалистам и видится проблема, ведь для некоторых пациентов замена препарата имеет принципиальное значение. «Это не мелочь! Дело в том, что дети получают полихимиотерапию, включающую одновременно от двух до восьми препаратов, и, если даже один из препаратов заменяется, новый должен быть проверенным, чтобы не вызвать тяжелые токсические проявления», – высказался Александр Румянцев на круглом столе на тему «Взаимодействие ЛПУ и НКО в рамках реализации проекта „Борьба с онкологическими заболеваниями“», проходившем в Совете Федерации 28 января.

Проблема еще и в том, что в России нет ни одного клинического испытания у детей, поэтому специалисты настаивают на том, чтобы дети получали проверенные, адаптированные лекарства, уже входившие в схемы терапии. А пока с некачественными препаратами борются своими средствами: с Росздравнадзором достигнута договоренность, согласно которой сотрудники детских онкологических учреждений, обнаруживая таковые, передают их в органы этого ведомства. По словам Александра Румянцева, метод оказался действенным, некоторые препараты удалось исключить из программы лечения пациентов.

Запаса лекарств в детских клиниках должно быть как минимум на полгода до начала лечения, чтобы медики не становились заложниками непредвиденных ситуаций, настаивают детские врачи. Гарантированные поставки возможны при понятной, системной их организации. В этой связи академик призвал Совет Федерации содействовать скорейшему принятию закона об ускоренной регистрации тех лекарств, которые уже прошли про-

цедуру утверждения в своих странах: «Ежегодно регистрируются 14–15 инновационных лекарств. Они никогда не пройдут у нас регистрацию, если мы не примем решение об их быстром вводе. А для детей отсрочка – это просто катастрофа, потому что у маленьких пациентов нельзя проводить испытания второго этапа».

Законопроект, призванный ускорить регистрацию новых препаратов, готовится. Его идея – в отмене локальных клинических испытаний для инновационных продуктов, как это было сделано для орфанных препаратов, сообщил член Комитета Совета Федерации по социальной политике Владимир Круглый. Он убежден, что если препарат несет в себе признак новой молекулы и доказал большой эффект в клинических испытаниях, то нет разницы, в какой стране проводились клинические испытания, главное, чтобы они были проведены по правилам надлежащей клинической практики. Такой препарат должен без проволочек регистрироваться в России.

Детям раннего возраста с различными видами опухолей, хирургическое удаление которых по каким-то причинам невозможно и которые устойчивы к химиотерапии, может быть назначена протонная терапия. Считается, что лечение протонами именно в силу щадящего характера показано в первую очередь маленьким пациентам, ведь такая терапия способна помочь лучше, чем обычная лучевая фотонная, поскольку воздействует точно на пораженные ткани, не задевая здоровые.

Считается, что с учетом того, что ежегодно в РФ заболевают раком около 4,5 тыс. детей, протонная терапия является лучшим методом для 10% из них. Как минимум 400 детей в год нуждаются в лечении протонами. Вот почему главный детский онколог-гематолог с энтузиазмом говорит об открытии в 2019 г. первого в России и странах СНГ клинического Центра протонной терапии Медицинского института им. Березина Сергея (МИБС) в Санкт-Петербурге. Входящий в состав онкологической клиники МИБС Центр протонной терапии в прошлом году принял на лечение 200 детей. Стоимость протонного лечения – 2,5 млн руб. за случай, лечение всех пациентов осуществлялось при государственной поддержке, отметил Александр Румянцев. На 2020 г. на этот

вид лечения выделено 300 квот, в основном Москвой и Санкт-Петербургом, но предназначены они не только для детей из этих городов. «Мы ждем, что в этом году будет открыт протонный центр в системе ФМБА в Димитровграде. Для лечения опухолей головного мозга у детей этот метод оказался очень важным», – сказал он.

Для развития протонной терапии важно, чтобы этот метод был включен в протоколы лечения, добавляет Александр Румянцев. Когда технология отработана, она становится востребованной, расширяется перечень показаний к ее применению. Отработанная на Западе, она со временем станет востребованной в РФ, и врачи начнут активнее назначать этот вид лечения, убежден он.

Обеспечить реабилитацию

Под контролем Минздрава и лично президента страны шесть лет назад НМИЦ ДГОИ открыл первый в стране реабилитационный центр для детей, выживших после рака, на базе санатория «Русское поле» в Подмосковье. Более 3 тыс. детей приезжают туда ежегодно, чтобы получить полную программу реабилитации. А сам центр за это время стал визитной карточкой страны в области реабилитации.

«Наш опыт показывает, что дети зачастую нуждаются в пролонгированной реабилитации. Мы разделили пациентов на группы, для каждой проработаны условия пребывания, процедуры, тарифы», – говорит Румянцев. Различаться будут и сроки реабилитации, методы воздействия. По словам специалиста, в системе ОМС стоимость для каждой группы дифференцированная – от 60 тыс. до 250 тыс. рублей.

«Русское поле» для онкобольных детей – не единственное такое учреждение в стране. Помощь в восстановлении оказывают во Владивостоке, Новосибирске. А со временем система реабилитационных центров для детей, прошедших лечение от рака, будет организована в каждом федеральном округе. Подготовка методических материалов для них возложена на НМИЦ ДГОИ. «Президент дал указание, чтобы мы стали методическим центром для субъектов РФ. Будем переносить в них стандартные реабилитационные процедуры. Мы завели в базу данных все токсические эффекты, чтобы каждый врач мог войти в нее и получить нужную информацию



МОДЕЛЬ УСПЕХА

о том, что он должен сделать на этапе реабилитации», – говорит академик Румянцев. В методическом центре хотят, чтобы в окружных центрах работали не только медики, но и специалисты психолого-педагогической адаптации. Такое междисциплинарное взаимодействие необходимо, чтобы ребенка социализировать и вернуть обществу.

Референсная работа как форма контроля

На проходившем в январе совещании главных специалистов регионов в Минздраве России Александр Румянцев высказался за учреждение полноценного национального регистра детей с онкологическими заболеваниями, что считает крайне необходимым и важным. «Мы бы хотели, чтобы каждый ребенок в России, который первично заболел, попадал в базу данных, контролировался, а мы свою часть информации могли бы передавать в национальный канцер-регистр», – сказал он. И добавил, что настаивает на финансировании взрослого регистра: «Он до сих пор не получил обеспечения, а должен. Невозможно справиться со столь сложной задачей „в воздухе“, на общественных началах. Это очень серьезная программа, ведь если мы не знаем, что случается с пациентами, возникают проблемы». Напомним, что в рамках национального проекта «Здравоохранение» было заявлено о создании сети референс-центров для второго экспертного мнения по таким наиболее сложным диагностическим методам, как морфология, иммуногистохимия, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Для НМИЦ ДГОИ референсная работа стала одним из приоритетных направлений. Президент учреждения говорит: «У нас в детской практике на десять пациентов совершается три ошибки. Поэтому мы договорились и уже взяли на себя полностью реферирование второго мнения для всех пациентов детского онкологического профиля. Что такое 4,5 тыс. пациентов? Мы можем их всех прореферировать и только за счет устранения этих ошибок улучшить результаты работы».

Центр уже проводит ежегодно 4500–5000 консультаций по чтению результатов обследований для врачей в регионах, и результаты этой деятельности считают более чем положительными. Однако для полноценной работы не хватает

утвержденного регламента функционирования референсных центров. Сейчас референсная работа в стране ведется на полуофициальных началах, но НМИЦ ДГОИ удалось договориться с фондом ОМС и получить финансирование: «Мы добились того, что фонд ОМС оплачивает нам второе мнение. Это позволяет на 25% улучшить результаты морфологической диагностики. И мы будем развивать это направление».

Еще одна важная задача – совершенствование методов визуализации. Помимо морфологии в центре готовы взять на себя регулирование визуализации и предоставить 5 тыс. консультаций в год по расшифровке снимков для маленьких пациентов. То же касается и лучевой терапии, где в таких, казалось бы, мелочах, как расчет дозы, позиции, кроются возможности улучшения лечения пациентов. «Второе мнение – другого пути для решения проблем нет, потому что невозможно крутиться на месте без контроля со стороны профессионалов», – заключил Александр Румянцев.

Объединить специальности и специалистов

С этого года онкогематология включена в федеральную программу «Борьба с онкологическими заболеваниями». Изначально, когда запускалась программа, это направление в нее не вошло. «Нам удалось договориться, чтобы с этого года вся онкогематология, и взрослая, и детская, была включена в онкопрограмму со всеми вытекающими последствиями, с финансированием в рамках ОМС», – прокомментировал он новость. В январе наконец-то свершилось событие, за которое специалисты ратовали много лет, – в номенклатуру медицинских специальностей включена детская онкология-гематология. «Спустя 16 лет работы в этом направлении нам удалось добиться утверждения этой кадровой позиции», – с удовлетворением констатирует специалист. Это решение считается принципиально важным, так как оно объединяет специальности. «Сейчас наши врачи имеют сертификаты и педиатра, и онколога, и гематолога, так невозможно работать, профессиональный уровень падает. Теперь в детской практике появился врач-специалист, который будет вести эту работу в полном объеме», – сказал Александр Румянцев. Главный детский онколог-гематолог отметил, что в условиях этих измене-

ний реорганизовано взаимодействие со специалистами хирургии: «Мы договорились, что межрегиональные центры детской хирургии в своей работе будут сопряжены с центрами детской онкологии и гематологии». Также с учетом новаций созданы новые федеральные образовательные программы. Ведется подготовка по данному профилю нового порядка оказания помощи детям.

Еще одно событие, консолидирующее отрасль, – это произошедшее в 2019 г. объединение всех онкологических и гематологических ассоциаций, в том числе Российского общества детских онкологов, в Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО). Как рассказал на круглом столе в Совете Федерации ответственный секретарь общества, заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Кирилл Киргизов, всероссийское слияние находится еще в процессе. Подтвердить его должны как минимум 45 территорий. На начало этого года в НОДГО состоит 1280 членов, профили деятельности которых – гематология, детская онкология, детская хирургия, лучевая диагностика, радиология, реабилитация, психология, функциональная диагностика. НОДГО заявляет о себе как о площадке, на которой ведущие специалисты будут обсуждать наиболее актуальные вопросы развития помощи детям с данными заболеваниями. Взаимодействие с органами власти будет вестись по вопросам защиты интересов профессионального сообщества, работы по профессиональным стандартам, развития вертикально интегрированной медицинской информационной системы и системы непрерывного медицинского образования. Совместная работа с Нацмедпалатой предполагает совершенствование работы по профессиональным стандартам, юридическую поддержку врачей, обсуждение проектов законодательных актов, объединение специалистов из различных профессиональных организаций. Общество намерено развивать и международную деятельность, работать с ВОЗ, Всемирной лигой борьбы с раком, Международным обществом детской онкологии, участвовать в международных образовательных мероприятиях. [НОП \[2030\]](#)



Генетики обнаружили гены-мишени для таргетной терапии РМЖ

Каждая опухоль и каждый пациент индивидуальны, и врачи-онкологи должны иметь в своем арсенале широкий набор таргетных препаратов, чтобы максимально индивидуализировать лечение. Ученые ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» сделали шаг в этом направлении, обнаружив новые гены, которые могут стать перспективными мишенями для таргетной терапии при раке молочной железы (РМЖ).



Как рассказал заведующий лабораторией эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ» Владимир Стрельников, на протяжении многих лет здесь изучают метилирование – процесс модификации молекулы ДНК, которая «выключает» гены. В то время как метилирование – это признак неработающих генов, отсутствие метилирования – примета генов работающих. Этим отличием воспользовались ученые, чтобы определить те гены, которые не работают в нормальной молочной железе и патологически включаются в опухолях.

«Явление метилирования известно уже на протяжении десятилетий врачам, биологам, ученым. Оно используется в диагностике онкологических заболеваний, потому что в опухолях аномально метилируют сотни генов. Ландшафты аномального метилирования отражают тот или иной тип рака, и увидеть их очень важно. Определив тип рака, онколог заранее может предсказать тяжесть течения заболевания, спрогнозировать продолжительность жизни пациента и, что особенно важно, назначить правильное лечение», – пояснил Владимир Стрельников.

В лаборатории эпигенетики обнаружили аномальную активацию генов лейкотриеновых рецепто-


ров LTB4R и LTB4R2. Эти гены представляют собой потенциальные мишени для воздействия лекарственных препаратов. «Рецепторы лейкотриенов – это белки воспаления, аномально появляющиеся при дегенеративном типе РМЖ. Он труднее всего лечится именно потому, что для этой формы рака найдено слишком мало подобных белков, которые могут быть потенциальными мишенями для таргетной терапии. Теперь, обнаружив новые гены, нам по силам предоставить рецепторам ложный сигнал в виде химического вещества (лекарства). То есть при дальнейшей работе исследователи найдут подходы, ведущие к нарушению функции этих белков и, следовательно, уничтожению опухоли», – уточнил заведующий лабораторией эпигенетики.

В медицине уже известны примеры использования ингибиторов таких молекул для лечения заболеваний. В частности, подобный подход используется при терапии бронхиальной астмы. По словам ученого, побочные эффекты у этих препаратов не очень тяжелые. «Но поскольку лейкотриеновых рецепторов очень много и в лечении астмы используются другие рецепторы, просто так взять лекарства от астмы и лечить ими РМЖ невозможно. Потребуется

большая работа по испытанию ингибиторов на клетках, многоклеточных структурах, животных, необходимо будет провести доклинические и клинические испытания. И вполне возможно, что в скором будущем мы увидим ингибиторы в качестве лекарств для определенного типа рака молочной железы».

Исследование продолжалось в течение пяти лет, с 2018 г. оно поддерживается Российским научным фондом. Результаты работы опубликованы лишь недавно, и, по словам Владимира Стрельникова, на основе полученных россиянами данных уже начаты новые исследования зарубежных коллег. «Мы уверены в больших перспективах такого подхода», – заключил он.

Согласно данным доклада «Состояние онкологической помощи населению» Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в общей структуре онкологических заболеваний на рак молочной железы приходится 11,4%. Заболеваемость этим видом рака высока практически во всех развитых странах мира. Работа, проделанная специалистами лаборатории эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ», способна внести огромный вклад в борьбу с этим заболеванием. [НОП \[2030\]](#)



Петр Царьков: «Эффективнее всего проводить скрининг колоректального рака в группах риска силами специально созданных центров»

С точки зрения отклика на действия врачей колоректальный рак является одной из наиболее благодарных локализаций среди всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Тем не менее он лидирует по смертности. Почему это происходит? Можно ли изменить ситуацию? На эти и другие вопросы журнала «Национальная онкологическая программа 2030» ответил Петр Владимирович Царьков, профессор, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии, заведующий кафедрой хирургии МПФ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, почетный член Сербского, Израильского и Американского обществ колоректальных хирургов, председатель Российского общества колоректальных хирургов.



Петр Владимирович, каков масштаб проблемы?

Заболеваемость раком прямой кишки среди россиян составляет 12,8 на 100 тыс. населения, раком ободочной кишки – 14,9 на 100 тыс. Но Россия одна из немногих стран, в которых сохраняется рост заболеваемости, а это значит, что мы пока не достигли своего плато и ежегодные 60 тыс. заболевших – это еще не предел. При этом, хотя колоректальный рак является одной из наиболее благодарных локализаций среди всех раков желудочно-кишечного тракта с точки зрения отклика на врачебные действия, он лидирует по смертности. Связано это прежде всего с массовостью заболеваемости – колоректальный рак занимает второе-третье место в общей структуре онкологической заболеваемости. Но даже при такой массовости национальные (да и мировые) результаты могли бы быть лучше.

Что же мешает уменьшить показатели гибели от колоректального рака?

Причин несколько. Основная – это запущенная форма заболевания. Около 40% заболевших обращаются за помощью уже на 3–4-й стадии болезни. К сожалению, результаты программы диспансеризации, которая подразумевает раннюю диагностику в том числе колоректального рака, на сегодняшний день не так хороши, как хотелось бы. Хотя все формальные основания для проведения скрининга колоректального рака в приказах Минздрава отражены, они недостаточно обеспечены финансово. А кроме того, диспансеризация возложена на общую лечебную сеть, которая и без того очень загружена. Сегодня в Москве предпринимается попытка повысить онконастороженность врачей доплатой за каждого выявленного онкологического больного. Но это лишь мотивация докторов быть более внимательными к тем, кто уже обратился с жалобами. В то время

как нужна система выявления больных с ранними формами, а еще лучше – предракловыми состояниями, когда злокачественное образование еще можно предупредить, используя малоинвазивные методики, такие как удаление полипов без операций. Вторая причина, на мой взгляд, заключается в недостаточно рацио-



Опыт других стран показывает: эффективнее проводить скрининг в группах риска, а саму эту работу возложить не на поликлиники, а на специально созданные центры. Суть их деятельности – информирование людей о необходимости сдать анализ кала на скрытую кровь, рассылка тестовых наборов и передача их в лаборатории

нальном использовании ресурсов, в которых мы всегда будем ограничены. Я это не связываю ни с экономикой, ни с политикой – сегодня ни одна система здравоохранения в мире не имеет достаточно денег, просто дефициты эти разного уровня. И, наконец, третья проблема – это недостаточная квалификация хирургов и других врачей, которые занимаются лечением и диагностикой колоректального рака.

Все эти составляющие отражены в Национальной онкологической программе до 2030 года, но не прописаны конкретные меры. Как они должны выглядеть?

Переломить ситуацию возможно только с внедрением программы скрининга, которая требует системного подхода и, естественно, финансирования. Пока полноценной программы нет. Опыт других стран показывает, что эффективнее всего проводить скрининг в группах риска, а саму эту работу возложить не на поликлиники, а на специально созданные скрининговые центры, для работы в которых даже не обязательно иметь медицинское образование. Суть этой работы заключается в информировании людей о необходимости сдать анализ кала на скрытую кровь, рассылке

тестовых наборов (бумажной полоски, на которую человек должен положить кусочек своего кала и отправить его обратно) и передаче их в лаборатории. Если анализ показывает кровь, пациенту предлагается пройти более углубленное обследование. Современная колоноскопия – золотой стандарт скрининга колоректального рака – практически превратилась в прижизненную микроскопию. Высокое разрешение оптики колоноскопа с прокрашиванием, увеличением размеров изображения позволяет выявлять злокачественное новообразование на самых ранних этапах, когда оно еще только-только зарождается, и эффективно воздействовать на него удалением этой пораженной слизистой.

Как же заставить людей проходить скрининг?

Конечно, заставить мы никого не можем, но предложить должны. И не надо думать, что это только у нас такое несознательное население. Например, когда такую программу начинали в Великобритании, присылали обратно анализы только четверо из десяти получивших тесты человек. Сейчас там выше 60% реагируют на присланное предложение сдать этот анализ. Что касается результатов, то на момент начала программы в Великобритании так же, как у нас сейчас, зарегистрировалось 70% запущенных форм заболеваний. Но уже через несколько лет таких форм было только 30%. Улучшение результатов лечения на национальном уровне было достигнуто как раз за счет снижения стадийности процесса в общей популяции. Плюс систематическая работа по вторичной профилактике рака, благодаря которой сегодня заболеваемость в цивилизованных странах замедлила рост и даже наметилась тенденция к снижению.

А в России кто-нибудь пытался повторить британский опыт?

Да, попытка тотального скрининга была предпринята два года назад в Башкирии. Она показала



В какой бы российский город я ни приехал, везде одна и та же проблема: современный коррекционный ретрактор – единственный в больнице на несколько бригад гинекологов, урологов, абдоминальных хирургов, проктологов

очень интересные результаты, схожие с первыми результатами британской скрининговой программы. Теперь важно продолжать эту программу и дожидаться результатов – изменения структуры заболеваемости раком толстой кишки на региональном уровне. Конечно, для этого нужны средства. Стоимость программы в Башкирии составила 200 млн рублей в год. Кроме того, массовый скрининг выявил еще один крупный недостаток системы здравоохранения – катастрофический дефицит оборудования и подготовленных к работе на нем эндоскопистов. То есть людям, у которых была обнаружена скрытая кровь, пришлось встать в длинную очередь на колоноскопию. Что неудивительно: у нас в стране колоноскопов на душу населения по сравнению с Америкой меньше в восемь раз. Радует, что в Башкирии не останавливаются на достигнутом: поняв свои нужды, здесь планируют менять программу подготовки специалистов и улучшать оснащенность скрининговых центров.

Поэтому понятно, что если мы говорим о широкомасштабной программе по снижению заболеваемости и смертности, то она не исчерпывается этими 200 млн в рамках одного региона и должна стоить гораздо больше. Но эти затраты несопоставимы с теми колоссальными расходами, которые система здравоохранения несет при лечении (причем далеко не столь эффективном) запущенных форм рака. А также общенациональными потерями – по сути мы говорим о борьбе за трудоспособное население. Как показывает зарубежный опыт, колоректальный рак молодеет и число заболевших будет расти за счет молодой популяции.



Второй составляющей успеха национальной программы вы назвали рациональное использование имеющихся ресурсов. Но достаточно ли средств, выделенных на нозологию?

В любой системе здравоохранения денег не хватает, поэтому мы должны находить баланс между нашими запросами и ресурсами. Это то, что называется эффективностью использования финансовых средств. Что касается борьбы с колоректальным раком, то наиболее результативным и самым дешевым средством лечения является хирургия. При локализованных формах рака сегодня мы с нашим скальпелем можем быть достаточно эффективными. Современные химио- и лучевая терапии, конечно же, усиливают эффект хирургического лечения, и этого никто не отрицает. Но если говорить о соотношении «цена – качество» при использовании разных методов и расходах на них системы здравоохранения, они будут несопоставимы – наиболее эффективное средство лечения финансируется менее всего.

Еще несколько лет назад мы говорили об устаревшем оборудовании отделений лучевой терапии, но сегодня в результате нацпроектов во многих регионах появились современные радиологические аппараты, практически каждый регион работает над программой химиотерапии. И это прекрасно. Плохо то, что, как правило, во всех центрах стоят в запустении хирургические корпуса. Считается, что у хирургов все в порядке, при этом наши коллеги очень часто оказываются в ситуации, когда на операции элементарно не хватает оборудования, расходных материалов. Я много езжу по различным регионам, оперирую, провожу мастер-классы, и везде мы обсуждаем одни и те же проблемы. Если регион может обеспечить рас-

ходные материалы, то не хватает современных инструментов. Я не говорю о каких-то экзотических способах, таких как роботы. В региональных учреждениях не хватает лапароскопических стоек, обычных высокоэнергетических инструментов, которые сегодня позволяют выполнять операции практически бескровно и очень прецизионно.

К сожалению, страховая медицина оценивает хирургическую операцию без учета того, какими средствами она проводится. В тарифах учитываются расходные материалы для каждого пациента. Но стандарты базового оснащения хирургических и онкологических стационаров давно устарели. Поэтому дефицит основных базисных средств, которые должны быть в операционной, ощущается практически повсеместно. Например, сегодня хирургия рака толстой кишки невозможна без современных коррекционных ретракторов, которые позволяют стабилизировать операционное поле. Это инструмент, который используется в ежедневной практике. Но куда бы я ни приехал, везде одна и та же проблема: этот инструмент – единственный на несколько бригад гинекологов, урологов, абдоминальных хирургов, проктологов. При этом цена ретрактора, который можно использовать для 250–500 больных в год, меньше стоимости одного полноценного цикла лечения метастатической формы рака с применением таргетной терапии. Конечно, такое сравнение может звучать несколько цинично, но в среде профессионалов мы можем обсуждать подобные вещи. Безусловно, есть примеры хорошо оснащенных центров, но это не повсеместная практика, а скорее исключение из правил. Тем не менее аналогичные примеры показывают отношение к проблеме. Так, несколько лет назад на меня произвел удручающее впечатление хирургический корпус в Курском онкодиспансере. Но в 2019 г. в городе открылся вновь отстроенный онкодиспансер. И мои коллеги, которые оперировали в новом хирургическом корпусе, рассказывают, что оснащение там «космическое». То есть такое, каким и должно быть в XXI веке.



Но на этом оборудовании еще надо уметь работать. Достаточно ли в России профессионалов?

Здесь мы подходим к третьей составляющей успеха борьбы с колоректальным раком – квалификации хирургов и других врачей, которые занимаются лечением и диагностикой. Для повышения ее уровня делается многое, но нет системного подхода. Например, все образовательные мероприятия Российского общества колоректальных хирургов – это по сути инициативная практика. В этом году на наших углубленных образовательных программах побывало в общей сложности около 3 тыс. человек. Мы расширили географию региональных мастер-классов до Владивостока, побывали на Севере (в Архангельске, Мурманске и Сургуте), в Сибири, на Урале, на юге нашей страны и, конечно, в центральных регионах. Кроме этого, мы расширили практику международных конференций: в частности, провели совместную с японцами конференцию в Архангельске.




Несколько лет назад на меня произвел удручающее впечатление хирургический корпус в Курском онкодиспансере. Но в 2019 г. в городе открылся вновь отстроенный онкодиспансер. И оснащение там «космическое»

Около полутора тысяч специалистов приняли участие в региональных мастер-классах. И столько же приехали в Москву на самую крупную нашу конференцию «Российская школа колоректальной хирургии». За три дня конференции эксперты мирового уровня провели вживую 20 операций, и отечественные специалисты смогли воочию увидеть европейские, американские, азиатские стандарты хирургического лечения различных заболеваний. Каждый год на Российскую школу колоректальной хирургии приезжают делиться опытом 30–40 иностранных лекторов. Тем не менее со стороны Минздрава и городских органов здравоохранения интерес к нашим мероприятиям не такой активный.

Кажется, что обучение хирургии, в том числе правильному лечению колоректального рака, у нас и так находится на достаточно высоком уровне. Но это заблуждение. Необходимо обучать не только хирургов, но и всех специалистов, вовлеченных в лечение колоректального рака. Притом не по отдельности, как это делается сейчас, а именно всех вместе. Обучать мультидисциплинарную команду целиком. Специальные программы обучения не только хирургов, но и всей мультидисциплинарной команды синхронному взаимодействию в лечении рака толстой кишки есть во многих странах мира. Мы инициативно провели такое обучение в нескольких регионах, где в ре-

**В ФОКУСЕ**

зультате существенно повысилась оперебельность при раке толстой кишки, качество хирургии, комбинированного лечения и диагностики. Например, в Ивановской области обучение в составе комплексных бригад прошли практически все члены коллектива онкодиспансера и областной больницы, вовлеченные в процесс лечения рака толстой кишки. В результате даже несмотря на то, что здесь нет программы скрининга, за счет правильного лечения год от года растут процент оперебельности, резектабельности, показатели выживаемости.

 **Как выглядит программа обучения мультидисциплинарной команды?**

Придумали ее не мы. Уникальную систему подготовки специалистов для лечения узкопрофильного заболевания, такого как рак толстой кишки, создал основатель колоректальной онкохирургии Билл Хилд. Сначала он внедрил эту модель в Швеции и Голландии, а потом и у себя на родине, в Великобритании. Для того чтобы решить проблему кадров на национальном уровне, в 60-миллионной стране нужно было подготовить около 90 бригад по лечению рака прямой кишки. Билл Хилд создал фонд под названием Pelican center, который был признан и сертифицирован национальной системой здравоохранения для того, чтобы проводить обучение специалистов. На сегодняшний день в Великобритании работает около 100 таких бригад. Все, кто вовлечен в этот процесс, – хирурги, диагносты, анестезиологи, химиотерапевты, лучевые терапевты – проходят обучение и получают сертификат, без которого госпиталь не может получить лицензию на лечение рака прямой кишки. Сейчас Pelican center завершает подготовку специалистов по лечению рака ободочной кишки. У нас же вообще каждое хирургическое отделение считает себя вправе оперировать ободочную кишку.

Я ни в коем случае не хочу ни в кого бросать камни или требовать что-то запретить. Я вообще не сторонник запретов: при том количестве людей, которое у нас заболевает, нужно не запрещать хирургам

оперировать, а активно обучать их, сертифицировать и давать им легальную возможность лечить, но уже на другом, более высоком уровне. Тем более что мощностей и коечного фонда сегодня не хватает, в некоторых регионах на операцию достаточно большие очереди. С этим связаны в том числе запущенность заболевания и большое количество экстренных операций при запущенных формах. Трагедия в том, что, согласно даже официальной статистике, значительная часть больных колоректальным раком умирает, вообще не получив никакого специализированного лечения. Диагноз ставится либо слишком поздно, когда какое-либо лечение проводить невозможно, либо по-смертно.

Сегодня не все может «переварить» онкологическая система, поэтому выходом может быть привлечение хирургов, которые должны пройти специализацию и осуществлять хирургическую компоненту лечения в своих учреждениях, но по тем онкологическим принципам, которым


патолога. Все они специализируются на диагностике и лечении рака толстой кишки, вместе работают и принимают решение по каждому пациенту. Этот путь прошли северные страны. Только после того как колоректальный хирург и вся бригада вместе с ним получили специализированное теоретическое и практическое обучение, им присвоен идентификационный номер, они зарегистрировали свое право заниматься лечением или частью лечения этого заболевания, учреждению присваивается право принимать у себя таких больных. Если отталкиваться от британского опыта, то для того чтобы обеспечить потребности всей страны в качественном лечении колоректального рака, достаточно подготовить около 200 мультидисциплинарных бригад. То есть, например, в Московской области кроме областного онкодиспансера достаточно лицензировать по этому профилю еще два-три районных отделения.

Чтобы подтянуть уровень 200 колоректальных хирургических бри-



В России удельный вес заболеваемости колоректальным раком достигает сегодня 12–15%. Повышение процента выживаемости только по одной этой локализации на 15–20% приведет к общему улучшению национальных показателей на 2–3%

все обязаны следовать. А после этого онкологи могут продолжать лечение химиопрепаратами, проводить лучевую терапию и т.д. Тут надо не делить этот большой пирог, а рационально использовать те мощности, которые есть вообще в стране.

 **Кто и как должен готовить подобных специалистов?**

На мой взгляд, для того чтобы лицензировать медучреждение, обучение комплексному подходу в лечении определенного заболевания должна пройти вся работающая в его составе мультидисциплинарная команда. Она должна состоять из хирургов, лучевого диагноста, специализирующегося на компьютерной и магнитно-резонансной томографии толстой кишки, лучевого терапевта, химиотерапевта,

гад на базе одного специализированного центра, нужно около двух лет. А стоимость всей программы обучения (включая проезд и проживание) сопоставима с затратами на приобретение и установку всего лишь одного линейного ускорителя для проведения лучевой терапии или двух компьютерных томографов экспертного уровня. И даже с учетом всех расходов, связанных с дооснащением хирургических стационаров, затраты на эти цели будут ничтожны в сравнении с вложениями государства в приобретение дорогостоящих химиотерапевтических препаратов, которые все равно не будут «работать», если операция была выполнена недостаточно качественно.

Реализация подобной программы могла бы улучшить показатели



безрецидивной выживаемости при раке толстой кишки на 15–20%. И не в федеральных центрах, где и сегодня добиваются хороших результатов, а по всей России. Удельный вес заболеваемости колоректальным раком достигает сегодня 12–15%. Повышение процента выживаемости только по одной этой локализации на 15–20% приведет к общему улучшению национальных показателей на 2–3%. Это был бы существенный шаг вперед, который Россия – одна из немногих стран в мире – пока еще не сделала. Поэтому у нас уровень выживаемости едва перешел 50%, а в Швеции приближается к 70%.

На конференции «Российская школа колоректальной хирургии» ежегодно сталкиваются две точки зрения на лечение – западная и восточная. Какая из них ближе отечественным колопроктологам?

Исторически так сложилось, что в тот период времени, когда не было эффективных лекарств, японцы побаивались лучевой терапии. Из-за ядерной атаки на Хиросиму и Нагасаки они долгое время крайне негативно относились к радиации. За время прохладного отношения к дополнительным методам лечения они очень далеко продвинулись в хирургии. И сегодня стандарты лечения в колоректальной хирургии задают именно японцы.

Я недавно вернулся из Швейцарии, с очень узкоспециализированного форума для колоректальных хирургов и сопутствующих специалистов, на котором с критической точки зрения оцениваются существующие стандарты и руководства к действию и собираются люди, которые ищут их для всего мира. Нас пригласили в качестве экспертов по японской методике расширенной латеральной лимфодиссекции, которую мы пропагандировали в прошлом году (а вообще я занимаюсь этим уже 20 лет). Оказалось, что наша клиника среди стран, которые работают с западной популяцией людей, обладает наибольшим опытом в этом направлении лечения. Это стало интересно нашим западным коллегам. После стольких лет отрицания важности владения «восточной» оперативной



Недавно мы презентовали иностранным коллегам уникальную, впервые в мире выполненную операцию и задали вопрос, что бы они сделали в этой ситуации. Нам перечислили стандарты – симптоматическое и паллиативное лечение. Но когда наши хирурги и ортопеды показали свою работу, то услышали в аудитории возгласы изумления, какие бывают на стадионе, когда забивают гол из совершенно невероятной позиции

техникой в западном мире сегодня он разворачивается лицом к этой операции, и мы были рады поделиться нашим опытом.

Сегодня взоры всего мира устремлены на Восток. И это уже не только Япония, но и Корея и Китай, который сегодня тоже «рванул» так, что его не остановишь. Стандарты лечения там совершенствуются очень бурными темпами. Ни одна страна в мире не может сравниться с их объемами оперирования больных. Средний госпиталь оперирует не меньше 2–3 тыс. человек с колоректальным раком в год. А тому, как они тренируют своих хирургов, всем нужно поучиться. Я часто бываю в Китае и знаю, что каждую неделю в разных частях страны проходят тренинги хирургов всех возрастов по хирургии рака прямой кишки. Они не проводят конференции в рабочее время, только в выходные. Смотришь на это и поражаешься энтузиазму, с которым китайцы решают поставленную перед ними задачу вывести страну на лидирующие позиции – и в плане подготовки специалистов, и в плане внедрения в клиники всего самого лучшего. При этом они готовы делиться своими знаниями – ежегодно 30–40 наших специалистов знакомятся с опытом лучших клиник Китая.



А китайцам есть чему поучиться у нас?

Конечно, есть, и не только им. На форуме в Швейцарии мы презентовали уникальную, впервые в мире выполненную операцию по расширенной резекции лонной кости у больной с рецидивом рака анального канала, с последующим про-

тезированием этой кости нашими коллегами из Клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов Сеченовского университета. Изначально пациентку прооперировали по месту жительства в Крыму. Но потом возник рецидив в области шейки мочевого пузыря с прорастанием в лобковую кость. Прежде такие пациенты были обречены на мучительную смерть, так как хирурги, не зная, как восстановить тазовое кольцо, боялись выполнять столь обширную резекцию кости. Опухоль быстро прогрессировала. Согласовав свои действия с ортопедом, мы решились на экзистенциальную операцию органов малого таза с резекцией лобковой кости, в которую вросла опухоль. Сегодня пациентка после операции может самостоятельно ходить, и это после того, как мы ей полностью разрушили стабильность тазового кольца и восстановили его уже с помощью напечатанной на 3D-принтере индивидуальной титановой конструкции.

Мы говорим об этом с гордостью. Открыта новая страница в истории хирургии, все признали эту операцию как приоритетную российскую, и это уже останется в анналах истории медицины. Более того, я давно не видел такой реакции в западных аудиториях. Сначала мы задали нашим иностранным коллегам вопрос о том, что бы они сделали в этой ситуации, и нам перечислили стандарты – симптоматическое и паллиативное лечение. Но потом мы показали свою работу и услышали в аудитории возгласы изумления, какие бывают на стадионе, когда забивают гол из совершенно невероятной позиции. **НОП [2030]**



Сеченовский университет В ПОИСКАХ НОВЫХ МЕТОДОВ И СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на большие успехи, достигнутые в онкологии, 22% всех смертей в мире происходит от злокачественных новообразований. Таковы данные Всемирной организации здравоохранения. Высокая заболеваемость и смертность, склонность к быстрому прогрессированию и устойчивость некоторых опухолей к терапии заставляют ученых работать над изобретением новых способов лечения. О том, как происходит поиск новых методов и схем терапии злокачественных новообразований, каких результатов уже удалось добиться, рассказывают сотрудники Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова – уролог и стоматолог.



Онкоурология: развеять мифы

Урологические злокачественные новообразования (ЗНО) входят в число самых распространенных. По данным ВОЗ, рак предстательной железы в общей популяции находится на третьем месте среди всех онкологических заболеваний, а среди мужчин старшей возрастной группы – на первом месте, рак мочевого пузыря – на седьмом месте, рак почки – на 11-м месте. Говоря о распространенности этих заболеваний, заместитель директора по научной работе Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Дмитрий Викторович ЕНИКЕЕВ, тем не менее, считает причиной страхов перед онкозаболеваниями глобальные заблуждения. Среди них такие: рак всегда равен смерти, это всегда дорогое лечение, в России нет современных технологий для лечения онкоурологических заболеваний. Эксперт готов развеять эти мифы.



Дмитрий Викторович ЕНИКЕЕВ,
заместитель директора по научной работе Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Рак предстательной железы

Одним из актуальных вопросов современной уроонкологии и урогериатрии продолжает оставаться рак предстательной железы (РПЖ). Сегодня для диагностики этого заболевания применяется скрининг по простатическому специфическому антигену (ПСА), который считается наиболее эффективным. Врачи рекомендуют сдавать анализ крови на ПСА каждому мужчине после 45 лет. Этот опухолевый маркер, который определяется в сыворотке крови, применяется для диагностики и наблюдения за течением рака простаты и аденомы простаты – доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Скрининг по ПСА «отлавливает» девять из десяти опухолей. Но лишь один случай из четырех с повышенным ПСА оказывается раком.

При подозрении на рак предстательной железы, когда ПСА повышается, следующим этапом диагностики становится биопсия с гистологическим исследованием. Это инвазивная процедура, в ходе которой с помощью специальной иглы и вводимого через прямую кишку ультразвукового датчика берутся фрагменты ткани из простаты. К сожалению, эффек-

тивность диагностической биопсии составляет всего 40%, то есть из десяти пациентов, у которых есть рак предстательной железы, биопсия выявит его только у четырех-пяти, пояснил Дмитрий Еникеев.

Чтобы повысить диагностическую значимость, в Сеченовском университете прибегли к новым технологиям. Совместно с Институтом молекулярной медицины в ходе исследования, поддержанного грантом Министерства науки и образования, был разработан специальный микрочип. Через него проводится эякулят спермы пациента с подозрением на рак простаты, и чип отсеивает раковые клетки от здоровых. Эффективность такой диагностики достигает почти 90%. Разработка находится в стадии клинических исследований, ее авторы надеются, что в дальнейшем чип станет дополнительным диагностическим критерием к ПСА и позволит избежать ненужных процедур биопсии у пациентов, у которых ПСА повышен, но рака простаты нет.

В университете внедрили еще одну уникальную технологию – fusion-биопсию с использованием контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ), она повышает

эффективность диагностики до 80%. Заключается она в том, что предварительно пациенту выполняют обследование МРТ. Во время биопсии эти данные сопоставляются с данными интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ), что дает возможность брать ткань прицельно, с подозрительных участков.

Благодаря всей совокупности диагностических методов практически у всех пациентов с подозрением на рак предстательной железы заболевание выявляется. Но врачи и ученые продолжают работать над повышением диагностической значимости. Касаясь лечения рака предстательной железы, Дмитрий Еникеев отметил, что врачи научились справляться с урологическими ЗНО, и мировая статистика подтверждает это. А на первое место выходит качество жизни пациентов, которым помогли справиться с раком. Важно, чтобы они могли вести свою повседневную жизнь и качество ее не нарушалось. В этой связи сами за себя говорят цифры: в Сеченовском университете доля открытых операций при раке предстательной железы составляет всего 9%, а 91% – это малоинвазивные пособия, роботизированная хирургия. Это брахитерапия с ис-

**В ФОКУСЕ**

пользованием радиоактивных источников, когда без каких-либо разрезов, через промежность радиоактивные источники имплантируются в предстательную железу. Это и методика криоабляции – заморозка раковых клеток. Как пояснил специалист, с помощью тонких зондов простату замораживают до состояния ледяного шара, и отрицательная температура уничтожает раковые клетки. Если прежде замораживалась вся простата, то в последние годы появилась возможность выявлять, в какой конкретно ее зоне находятся раковые клетки, и прицельно разрушать только злокачественное новообразование. При методике нанонож вокруг опухолевого очага проводятся тонкие зонды, через которые в опухоль подаются разрушающие ее электрические импульсы.

Рак мочевого пузыря

Этот вид рака агрессивен сам по себе. При этом опухоль до сих пор выявляется как случайная находка при обследовании, эффективного метода скрининга нет. В Сеченовском университете ищут такой метод: активно проводится клиническое исследование, связанное с теломеразой. Анализ очень простой – по активности этого фермента в моче с точностью до 90–95% можно определить наличие раковых клеток. «Мы надеемся, что в ближайшее время эта методика будет внедрена в клиническую практику и поможет выявлять это заболевание», – говорит Дмитрий Еникеев. В хирургическом же лечении рака мочевого пузыря медикам есть чем похвастаться уже сегодня. Хирурги Первого меда при сотрудничестве с НТО «ИРЭ полюс» три года назад произвели первый отечественный лазерный аппарат для большой хирургии, который легче и дешевле импортных. «Уролаз» показал лучшие результаты благодаря мягкому иссечению тканей и лучшему гемостазу, возможностям исправлять ошибки в ходе операции, меньшей вероятности послеоперационных осложнений. Участие врачей в разработке помогло сделать лазер «дружественным» к пользователю: у него удобные режимы работы и интерфейс. Обучение работе на нем занимает всего неделю. Благодаря волоконному тулиевому

лазеру на сегодняшний день большая часть пациентов с раком мочевого пузыря оперируется без разрезов, эндоскопически, с использованием энергии лазера. А сам лазерный аппарат, который последние три года применяется в практике российских хирургов, уже шагает по миру, получил одобрение в США и в ближайшее время будет одобрен в Европе.

Рак почки

Опухоль этой локализации выявляется несложно – на УЗИ, и выявляемость высока, но дальше встает вопрос, как лечить пациента с данной нозологией. По словам онкоуролога, еще 20 лет назад стандартом лечения было удаление почки в процессе открытой операции. Сейчас доля таких операций составляет всего 1% – в запущенных случаях, когда рак отдаленно распространен и хирургу нужен широкий доступ, чтобы полностью избавить пациента от онкологического процесса.

Чтобы оптимально определить тактику лечения, в Сеченовском университете была разработана методика компьютерного 3D-моделирования почек. Заключается она в том, что данные компьютерной томографии (КТ) с помощью специальной программы позволяют четко определить расположение опухоли, ее соотношение с мочевыми путями, сосудами, что дает хирургу возможность заранее, на дооперационном этапе, спланировать свои действия. Технологии вызвала большой интерес российских врачей, поскольку минимизирует шанс ошибки и позволяет спланировать операцию. Такое трехмерное моделирование почки выполняется не только для пациентов Сеченовского университета, но и по запросам коллег для больных в Москве и регионах.

Первыми в стране специалисты Института урологии и репродуктивного здоровья человека начали применять методику криоабляции рака почки. Изначально эта технология была рекомендована для пациентов, которым по тем или иным причинам нельзя давать наркоз, – у них имеется серьезная сопутствующая сердечная патология, способная привести к фатальному исходу. Криоабляция выполняется под местной анестезией.

В кожу проводятся тонкие зонды, зона опухоли обкалывается аналогами новокаина, контроль КТ позволяет врачам с высокой точностью проводить зонды непосредственно в опухоль. Далее через эти зонды пропускается газ аргон, который замораживает опухоль до -40–60 °С, покрывая ее льдом. Вторым этапом пропускается газ гелий, который восстанавливает температуру. За счет резкой смены температур раковые клетки погибают. Манипуляция длится около часа, зонды убираются, на коже не остается никаких следов, пациента через день пребывания в стационаре выписывают.

Накопленные данные показывают, что по эффективности данная методика сравнима с роботической хирургией. Дмитрий Еникеев назвал такие процедуры операциями будущего: «В дальнейшем речь может идти о возможности широкого использования данной методики у пациентов, у которых нет серьезной сопутствующей патологии. Идея в том, чтобы в будущем лечение рака проводилось амбулаторно с дальнейшим наблюдением пациента».

Специалисты Первого МГМУ им. И.М. Сеченова научились справляться с урологическими ЗНО, утверждает заместитель директора Института урологии и репродуктивного здоровья человека. Пациентам предлагаются органосохраняющие операции. Сейчас это стандарт лечения пациента. «Наш институт располагает практически всеми существующими методами для лечения онкоурологических заболеваний. Подобных центров не только в России, но и в Европе единицы. Пациенту, который приходит к нам, мы не просто предлагаем методику, но рассказываем о плюсах и минусах каждой, помогаем определиться с выбором», – не без гордости отмечает он.

Дмитрий Еникеев указывает на доступность этих методик для пациентов, ведь государство выделяет квоты и оплачивает хирургическое лечение: «Конечно, нам хотелось бы, чтобы этих квот было больше, чтобы их хватило на всех. Но для пациента у нас всегда есть альтернатива – роботическая хирургия, лапароскопические методики. Пациент не останется без помощи». **НОП [2030]**



Стоматология: на принципах онконастороженности

Воспаления и злокачественные новообразования ротовой полости являются самыми распространенными проблемами современной стоматологии. И если с воспалением, нормализовав гигиену полости рта, в большинстве случаев удастся справиться, то с предраковыми состояниями и опухолями дело обстоит иначе – здесь предстоит немало работы. О специфике возникновения, диагностики и лечения онкозаболеваний ротовой полости рассказала Ирина Михайловна МАКЕЕВА, директор Института стоматологии им. Е.В. Боровского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова



Ирина Михайловна МАКЕЕВА,
директор Института стоматологии им. Е.В. Боровского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Опухоли имеют эпителиальное происхождение. И в этом смысле полость рта – огромная зона риска, ведь язык, десна, щеки, небо выстланы эпителием, выводные протоки слюнных желез – секреторным эпителием. Возникает ситуация, когда слизистая оболочка ежедневно подвергается многократным подпороговым воздействиям – горячее, холодное, острое, курение, острые края зубов травмируют ткань. Сталкиваясь с острой травмой, пациент, движимый болью, обычно спешит к специалистам, и лечение начинается своевременно. Но если слизистая оболочка в течение длительного времени подвергается царапинам, то человек не ощущает дискомфорта и не тревожится по данному поводу. Но слизистая оболочка начинает защищаться. Как? Размножением клеток эпителия с чрезмерной скоростью деле-

ния. Так возникает гиперкератоз, который сам по себе уже является предвестником рака.

Тщательный осмотр плюс маршрутизация

«Есть стереотип: врач-стоматолог, будучи загруженным, недостаточно осведомленным, в большинстве случаев смотрит лишь то, на что пациент пожаловался. В Сеченовском университете, учитывая возможность коллегиальной работы с замечательными онкологами, мы используем другую систему, мы действуем в соответствии с принципами онкологической настороженности», – рассказала Ирина Михайловна.

Это значит, пояснила она, что каждый пациент, попадая к специалистам Института стоматологии им. Е.В. Боровского, вне зависимости от жалоб, с которыми он пришел, подвергается тщательному осмотру. В стоматологии известны зоны

риска слизистой оболочки рта, где чаще всего возникают гиперкератоз, предрак и рак. Такие зоны смотрят особенно тщательно. Онкологическая настороженность – главный принцип работы учреждения. Чем раньше удастся заметить грозные признаки, тем быстрее и эффективнее будет оказана помощь пациенту. Диагностические скрининговые осмотры проводятся с использованием аппарата флюоресцентной диагностики АФС, который позволяет уже на ранней стадии определить воспалительные заболевания пародонта, предраковые заболевания слизистой оболочки рта. По цвету свечения можно понять, с чем имеет дело врач: нормальная или воспаленная слизистая, или имеет место патологический процесс и пациент нуждается в углубленном обследовании с участием онкологов. Директор Института стоматологии отмечает, что благодаря нали-

■ Онкологическая настороженность на стоматологическом приеме

- Обязательный осмотр слизистой оболочки рта
- Сравнительная пальпация регионарных лимфатических узлов, дна полости рта, языка
- Пальпация зоны околушных слюнных желез
- Использование доступных аппаратных методов диагностики
- В случае необходимости обязательное направление пациента к специалисту и обратная связь



■ Признаки озлокачествления

- Длительность течения процесса
- Безболезненность очага поражения (язвы или эрозии), раньше болезненного
- Увеличение регионарных лимфатических узлов в сочетании с безболезненностью, уплотнением; появление спаянности с окружающими тканями
- Инфильтрат в основании язвы или эрозии
- Гиперкератотические изменения и разрастания типа «цветной капусты»

чию в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова инновационного кластера стоматологам удалось создать свою схему маршрутизации. Пациенту здесь не просто сообщают о необходимости посетить онколога (ведь из-за большого стресса человек часто откладывает такой визит на потом, что иногда становится фатальным). «Сеченовская» маршрутизация выглядит так: выявив пациента, подозрительного по гиперкератозу или предраку, врачи немедленно связываются с Клиникой кластерной онкологии. И после консилиума стоматолога с онкологом пациент на следующий день попадает в эту клинику на консилиум онкологов.

Статистика, которую привела Ирина Макеева, печальна. В России 78% пациентов с раком полости рта и губ попадают к онкологу с 3–4-й клиническими стадиями заболевания, когда им нужна калечащая операция. Среди таких пациентов коэффициент выживаемости не превышает пяти лет. Вот почему в Сеченовке считают маршрутизацию огромным достижением.

Еще одним принципом Института стоматологии является обязательная обратная связь. «Мы всегда на связи с директором Клиники и Института кластерной онкологии, заведующим кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Сеченовского университета Игорем Решетовым и его сотрудниками, и они нам говорят, где мы были правы, а где ошиблись. То есть мы всегда можем провести работу над ошибками и улучшить свои знания, свои диагностические возможности и тем самым приблизиться к идеалу – профилактике и предотвращению перехода предрака в рак».

Профилактика общими силами

Профилактика в стоматологии – один из важных разделов специальности. Причем речь идет о ее организации как на государственном уровне (проведение санитарно-просветительной работы, гигиеническое обучение и воспитание), так и на личном. Тщательная гигиена полости рта, отказ от вредных привычек, своевременное посещение врача и выполнение его рекомендаций – вот путь к здоровью. «Если вырастить поколение, свободное от кариеса, то не будет сломанных зубов, которыми травмируется слизистая оболочка, не будет коронок из разнородных металлов, между которыми течет электрический ток», – убеждена Ирина Макеева. Кстати, отмечает она, сейчас в Сеченовском университете впервые создается нейронная сеть – один из способов развития искусственного интеллекта. Ее возможности будут использованы в том числе для предсказания гальванического синдрома, то есть у врачей появится возможность определять, у кого из пациентов может возникнуть гальванический синдром и, как следствие, гиперкератоз.

И конечно, важна правильная чистка зубов, которая позволит их сохранить и уйти от съемных протезных конструкций. Ведь будучи плохо подогнанным или даже во время перебазирушки (когда изделие плохо держится в ротовой полости, а также не справляется со своим назначением) съемный протез становится фактором травмы и причиной последующей дисплазии (неправильного развития тканей).

Вред заменителей сигарет

Все большую тревогу врачей вызывает растущее увлечение моло-

дежи курением, причем курением не традиционных стандартных сигарет, про которые все знают, что это зло.

«К большому сожалению, молодежь сейчас переходит на заменители сигарет, которые, если уж говорить объективно и доказательно, были изобретены в 2004 г. гонконгским фармацевтом Хоном Ли как средство, помогающее завязать с пагубной привычкой, а не для продолжения курения электронных гаджетов и девайсов», – посетовала Ирина Макеева.

В Институте стоматологии им. Е.В. Боровского провели анкетирование среди своих студентов и обнаружили удивительную вещь: веря рекламе о безвредности заменителей сигарет и систем нагревания табака, курильщики курят не меньше, чем когда потребляли обычные сигареты, а больше!

Предостережение об опасности этого увлечения прозвучало и от ученых, которые работают на фирму Philip Morris – создателя инновационной системы нагревания табака IQOS. В 2018 г. они опубликовали статью, в которой признались, что не могут отрицать взаимосвязь между возникновением предраковых процессов и курением систем нагревания табака. В плане профилактики специалисты возлагают надежды на пациентские ассоциации и призывают такие объединения привлекать в свои ряды как можно больше молодежи, шире заниматься информированием населения о рисках. Например, рассказывать о том, что таким риском могут быть и курение в любой его форме, и травмирующие слизистую оболочку сломанные зубы, и коронки, сделанные из разнородных металлов, между которыми течет электрический ток, что раздражает слизистую оболочку.

Ирина Макеева призывает: «Профилактика онкологических заболеваний – это огромная проблема, которая требует не только междисциплинарного взаимодействия, сотрудничества специалистов, но и объединения всех сил общества в борьбе с вредными привычками. Только тогда мы победим!» **НОП [2030]**



Современная стратегия лечения опухолей ЖКТ в Подмосковье



В Серпухове 14 марта состоялась научно-практическая конференция «Опухоли ЖКТ. Современные стратегии лечения», организованная при поддержке агентства медицинской информации «Медфорум». На мероприятии выступили специалисты из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и ГКБ им. С.П. Боткина. Для тех, кто не смог принять участие в конференции, была организована онлайн-трансляция.



Участниками конференции стали врачи-онкологи пятого муниципального округа Московской области, в который входит десять муниципальных образований. На 1 200 000 жителей приходится всего лишь 36 онкологов. На учете состоят 29 908 человек, и каждый год прибавляются более 3500 заболевших. Таким образом, на одного врача приходится 830 онкологических больных.

Открыл конференцию Ю.Н. Фокин, д.м.н., профессор, хирург-онколог, куратор вопросов здравоохранения в штабе Общероссийского народного фронта. Он выделил пять основных проблем онкосистемы Подмосковья: низкая доступность онкологических учреждений, межведомственная разобщенность, недостаточное лекарственное обеспечение, очереди на диагностику и лечение, отсутствие квалифицированных кадров. О том, как в пятом округе организована работа онкологической службы, рассказал Т.Ф. Ибрагимов, к.м.н., заведующий хирургическим отделением торакоабдоминальной онкологии Подольской городской клинической больницы. Для решения проблем в округе создали несколько центров принятия решений, начали распределять пациентов по нозологическому признаку и оптимизировать потоки пациентов. Теперь там проводятся организационные совещания для врачей первичного

звена, регулярные окружные организационно-образовательные совещания для онкологов, работают межтерриториальные онкологические консилиумы. «Конференции, которые мы проводим каждый месяц, очень консолидируют нашу работу. За последние четыре года мы добились неплохих результатов: резко повысилась выявляемость злокачественных новообразований и оперативная активность», – сказал Т.Ф. Ибрагимов. М.Н. Нариманов, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии Подольской городской клинической больницы, выступил с несколькими докладами. Первое выступление было посвящено современным возможностям персонализации лекарственной терапии метастатического рака желудка: «Это новое направление, потому что при раке желудка химиотерапия работает не столь эффективно, и какие-то возможности персонализации терапии создают большие перспективы выживаемости у этих больных». В следующем выступлении М.Н. Нариманов рассказал о новых достижениях лекарственной терапии распространенного рака поджелудочной железы (РПЖ) и привел рекомендованные RUSSCO режимы химиотерапии первой линии при метастатическом раке поджелудочной железы. «Многочисленные исследования последних лет не дают явного увеличения выживаемости при раке поджелудочной железы.

Прогноз таков, что смертность от РПЖ будет расти. Поэтому даже минимально разработанные схемы лечения имеют большое значение для клинической онкологии», – сказал выступающий. Еще один доклад заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии был посвящен аналогам соматостатина в лечении нейроэндокринных опухолей ЖКТ. В.А. Алиев, д.м.н., хирург-онколог, старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (проктологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», прочел лекцию об эндоскопических технологиях в лечении колоректального рака. Он отметил, что преимуществами трансанальной эндоскопической операции являются возможность оперировать опухоли прямой кишки, локализованные на расстоянии от 4 до 25 см от ануса, использовать операционный ректоскоп диаметром 40 мм, высокое качество визуализации. Среди других достоинств методики – возможность ушивания дефекта кишечной стенки и минимальная травматичность. Всего в рамках конференции прошло 13 выступлений, лекторы обсудили с участниками проблемы химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований ЖКТ и актуальные вопросы по реализации национальной онкологической программы. **НОП [2030]**




ПРОФИЛАКТИКА



Давид Заридзе:


«Треть всех случаев заболевания раком предотвратима»

На вопросы журнала «НОП 2030» ответил заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, президент Противоракового общества России, заслуженный деятель науки России, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. Давид Георгиевич ЗАРИДЗЕ. По мнению эксперта, в России недостаточно внимания уделяется профилактике онкозаболеваемости. При этом ощутимые на национальном уровне результаты в короткое время может дать только снижение влияния основных факторов риска рака.

 Согласно целям федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», к 2024 г. смертность от злокачественных новообразований должна снизиться с 200 до 185 случаев на 100 тыс. населения. Насколько достижимы эти показатели?

У меня нет намерения критиковать эту программу. Она хороша и действительно сможет улучшить доступность квалифицированной онкологической помощи в России. Это касается и переоснащения диспансеров, и строительства новых, и обеспечения пациентов дорогостоящими инновационными препаратами. Но ничто из подобных мер не может существенно сказаться на выживаемости уже через пять лет. Например, в США показатели популяционной выживаемости при немелкоклеточном раке легкого стали меняться только спустя десять лет после масштабного внедрения феноменально эффективной иммунотерапии. Я уже не говорю об эффекте от строительства новых диспансеров, на которое уйдет несколько лет.

Реально дать столь быстрый результат может только масштабная профилактика рака, но именно ее и не хватает в этой программе. Превентивными мерами у нас вообще занимается другое ведомство, хотя, на мой взгляд, этим должны заведовать именно онкологи. Необходимо продвигать программы первичной и вторичной профилактики рака на государственном уровне.


 Первичная профилактика – это прежде всего здоровый образ жизни. Как государство может заставить кого-то беречь свое здоровье?

По оценке ВОЗ, по меньшей мере треть всех случаев заболевания раком предотвратима. Но для этого необходимо повышать осведомленность людей и снижать воздействие факторов риска. В современном мире на 60–65% смертность связана с хроническими неинфекционными заболеваниями – злокачественными опухолями, хроническими обструктивными болезнями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Совершенно очевидно, что основным убийцей является курение. Во всех развитых странах, где применяются адекватные меры по профилактике курения, его распространенность снижается. Первые такие программы появились еще в 60-х гг. прошлого столетия в Англии, где впервые была открыта связь между курением и раком. А наибольших успехов достигла Австралия – страна, в которой сегодня практически не курят. Потрясающих достижений добился континент и в профилактике рака, связанного с инфекционными агентами. Благодаря начавшейся в 2007 г. вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) инфицированность в стране уменьшилась практически на 100%, а частота предраковых состояний – на 80%. И, как прогнозируют ученые, к 2030 г. заболеваемость раком шейки матки в Австралии снизится до показателей заболеваемости редкими орфанными опухолями – 4 случая на 100 тыс. населения. В то же время по прогнозу, основанно-



му на моделировании российской ситуации, в нашей стране этот показатель достигнет 29 случаев рака шейки матки на 100 тыс. населения. То есть, если не будет принято решение о внедрении на национальном уровне вакцинации от ВПЧ и скрининга, – цифра вырастет за десять лет вдвое.

Международное агентство по изучению рака на сегодняшний день считает канцерогенными 15 штаммов ВПЧ, которые вызывают практически все случаи рака шейки матки, полового члена, ануса, влагалища, ротоглотки. Способная предотвратить заражение вакцинация против ВПЧ внедрена в календарь иммунизации подростков 12–13 лет в 98 странах мира, в том числе далеко не самых богатых. Так, в расположенной в экваториальной Африке стране Кот-д’Ивуар (Берег Слоновой Кости) уже работает программа вакцинации и для девочек, и мальчиков – именно так, как это рекомендует ВОЗ. А у нас стремительно растут заболеваемость и смертность от ассоциированных с ВПЧ форм рака репродуктивной сферы. Это просто позор. Накоплен в мире и большой опыт эффективности вакцинации против гепатита В, вызывающего рак печени.


 **В России эта прививка входит в Национальный календарь. Войдет в него, в конце концов, и вакцинация против ВПЧ. Но представить, что когда-нибудь человечество полностью откажется от курения, сложно.**

К сожалению, это так. Из-за того, что люди курят, развивается много типов рака. Курение – причина практически 90% случаев рака легкого. Это вообще одна из наименее поддающихся лечению локализаций – показатели заболеваемости и смертности практически одинаковые: пятилетняя выживаемость не превышает 15%. А это значит, что надо искать возможности минимизировать вред от курения.

Кстати, такой опыт в нашей стране есть. По статистике, в Советском Союзе, а потом в России распространенность курения росла фактически с 1965 до 2009 г. И в то же время начиная с 1993 г. начала снижаться заболеваемость раком легкого (а значит, и смертность от него). Почему? Этому есть объяснение. В 1986 г. мы вместе с командой ученых из Международного агентства по изучению рака и Оксфордского университета провели анализ, который показал, что в российских сигаретах содержание смолы – источника канцерогенных веществ зашкаливает за 30 миллиграммов. Тогда как в Европе в это время предельный уровень смолы был уже не выше 12 миллиграммов на сигарету. Международная конференция «Курение – основной риск для международного здравоохранения», на которой мы доложили эти результаты, приняла рекомендации для нашей страны – контролировать и регламентировать уровни смолы и никотина в сигаретах. За эту работу очень активно взялся тогда еще молодой санитарный врач Геннадий Онищенко. Вместе с ним мы приняли эти регламенты и просто обязали производителей снизить уровень смолы до 15 мг. Позже в страну пришли международные табачные компании, которые хотели продавать у нас сигареты с высоким содержанием смолы. Онищенко вызывал их представителей на ковер чуть ли не каждый месяц. Я в этом тоже участвовал. Мы не просто регламентировали, но и постоянно тестировали разные марки сигарет и очень быстро добились того, что уровень смолы снизился сначала до 15, а потом и до 12 миллиграммов на сигарету. Это стало переломным моментом: за период с 1993 по 2013 г. заболеваемость и смертность от рака легкого снизилась с 72 до 50 случаев на

100 тыс. населения. То есть примерно на 40% – колоссальный результат. Не потратив на это ни копейки, мы спасли от смерти более 200 тыс. человек. Это типичный пример того, что называется harm reduction – снижение вреда.

И сейчас надо идти по этому пути – тестировать разные виды табачных изделий и добиваться снижения в них канцерогенных веществ.

 **Сегодня о безопасности своей продукции заявляют производители альтернативных средств доставки никотина. Так ли это на самом деле?**

Подобные заявления должны быть основаны на научной фактологии, корректных исследованиях по корректной методологии. Пока нам известно то, что в системах нагревания табака содержится значительно меньше канцерогенных и токсических веществ, а значит, потенциально они могут быть менее опасны. Об этом заявило в том числе FDA. Но при этом оговорилось, что «доказательств того, что они менее вредны для человека, чем сигареты, пока нет».

Конечно, научные подтверждения нужны, но для того чтобы их получить, требуется время – как минимум еще 15–20 лет когортных исследований. Таких, как продолжавшееся 50 лет (начиная с 1952 г.) исследование моего учителя, британского эпидемиолога Ричарда Долла. Спустя 20 лет наблюдений были получены данные о связи курения с повышенным риском рака легких и сердечно-сосудистых заболеваний. Но наблюдения за этой когортой продолжались еще 30 лет, и последние результаты были опубликованы ученым за год до его смерти. Тем не менее я считаю, что, если в чем-то содержится меньше канцерогенных и токсических веществ, это хоть и не прямое доказательство, но основание предположить возможность снижения вреда.

Но, конечно, все это надо контролировать, так же как и уровень никотина, вызывающего зависимость. Сейчас появляется много самой разной продукции, и все это надо тщательно изучать, а для этого нужно отдельное законодательное регулирование альтернативных систем доставки никотина. Дело в том, что все это абсолютно разные вещи. Так, традиционные сигареты содержат табак. В электронных сигаретах табака нет вообще, поэтому тех канцерогенных веществ, которые содержатся в табачном дыме, в них по определению быть не может. В их паре есть токсические и канцерогенные вещества, но другие, и их меньше. Что касается систем нагревания табака, то табак здесь нагревается, а не горит. Большая часть канцерогенов вырабатывается при горении табака на высоких температурах. А в системах нагревания табака температура, как утверждают производители, значительно ниже. И, кстати, не только сами производители. В Казанском университете провели очень хорошее исследование, показавшее, что в организм человека, который потребляет табак через системы нагревания и электронные сигареты, попадает меньшее количество канцерогенных и токсических веществ. Но это никому не интересно. В свое время мы с Геннадием Онищенко не только заставляли производителей снижать уровни смолы, мы тестировали сигареты в лабораториях, чтобы понять, насколько соответствует истине то, что заявляет производитель. А сегодня этим заниматься никто не хочет. Как никто не хочет возиться с лицензированием подобной продукции. Но как показала американская история с отравлениями электронными сигаретами, эта трагедия была связана именно с нелегальным «левым» товаром. [НОП \[2030\]](#)



Оптимальный выбор первой линии терапии HR+ HER2- рРМЖ на основании новых данных доказательной медицины

В январе 2020 г. в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» состоялся спутниковый симпозиум компании Novartis. Докладчиками были ведущие российские онкологи, занимающиеся проблемами диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ). Участники симпозиума обсудили актуальные проблемы, достижения и перспективы в лечении гормонозависимого HER2-отрицательного распространенного РМЖ (HR+ HER2- рРМЖ), а также проблему сохранения качества жизни пациенток, одного из важнейших критериев эффективности терапии рРМЖ в настоящее время.

Главная цель в лечении HR+ HER- рРМЖ на основании данных доказательной медицины



Антон Владимирович СНЕГОВОЙ,
д.м.н., профессор, заведующий отделением амбулаторной химиотерапии ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России (г. Москва)

Докладчик начал выступление с того, что люминальный подтип рРМЖ является наиболее распространенным подтипом рака молочной железы: на него приходится примерно 60% всех случаев РМЖ. По оценкам специалистов, ежегодно ожидается выявление более 1 млн новых случаев HR+ РМЖ.

На протяжении нескольких лет ведущие международные экспертные группы обновляют клинические рекомендации

по диагностике и лечению распространенного РМЖ. Например, в клинических рекомендациях Четвертой консенсусной комиссии Европейской школы онкологии (ESO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) указано, что при люминальном подтипе РМЖ основным методом лечения является эндокринная терапия, за исключением пациентов с висцеральным кризом или доказанной резистентностью к гормональной терапии (или подозрением на нее)¹.

¹ Cardoso F, Senkus E, Costa A. et al. 34th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. № 8. P. 1634–1657.



Однако реальная клиническая практика показывает, что примерно в 40–44% случаев (по данным немецкого и итальянского регистров) в качестве терапии первой линии пациенты по-прежнему продолжают получать химиотерапию². Сложно сказать, насколько эти данные соответствуют действительности, поскольку регистр не всегда позволяет оценить исходное состояние пациентки и наличие признаков висцерального криза или резистентности к гормональной терапии.

Сегодня вопросы, связанные с применением эндокринной терапии, по-прежнему стоят достаточно остро. А.В. Снеговой отмечает, что появление современных препаратов открывает новые возможности в лечении, в том числе в выборе препаратов первой линии терапии по поводу распространенного заболевания. Согласно мнению эксперта, лечение любой метастатической формы злокачественного заболевания – это всегда марафон. И если усилия распределяются правильно, то можно добиться необходимых результатов.

За последние годы в клинических исследованиях HR+HER2- рПМЖ не наблюдалось прорывов в достижении статистически значимого улучшения общей выживаемости (ОВ): почти за 25 лет пятилетняя выживаемость пациенток с HR+HER2- рПМЖ улучшилась менее чем на 5%, а статистически значимое улучшение ОВ за последние десять лет отмечалось только в редких исследованиях, посвященных таргетной терапии.

Проведение исследований с доказательной базой – это сложный процесс, связанный прежде всего с понятиями о фазах исследования и понятиями первичных и вторичных точек. Как правило, для того чтобы препарат вошел в клиническую практику, проводится III фаза клинических исследований. Целью III фазы исследований является сравнение результатов, отражающих пользу нового препарата для пациента, а также его эффективность и безопасность по сравнению со стандартным лечением. Польза от лечения может выражаться только двумя показателями: пациент должен жить либо дольше, либо лучше. В идеале должна быть высокая выживаемость при хорошем качестве жизни, но это непростая задача, которая всегда ограничивает возможности внедрения препаратов. Чтобы соблюсти эти параметры, в исследованиях иногда используются суррогатные конечные точки.

Наиболее значимыми конечными точками испытаний III фазы являются ОВ или качество жизни. Любая другая конечная точка, позволяющая понять, будет ли данная комбинация препаратов эффективнее, чем стандартное лечение или плацебо, является суррогатной. Но если наблюдается удлинение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП), это не всегда свидетельствует о том, что в группе пациентов, которые получают новую терапию, общая выживаемость будет выше по сравнению с группой, получающей плацебо или стандартную терапию. Суррогатные конечные точ-

ки, такие как ВБП, требуют, чтобы при увеличении ВБП наблюдалось увеличение ОВ. Но заявить о том, что ВБП коррелирует с ОВ, недостаточно – это нужно доказать. Суррогатные конечные точки должны удовлетворять определенным условиям, которые называются критериями Прентиса³. Согласно этим критериям, достижение истинной конечной точки предполагает достижение суррогатной конечной точки и не зависит от вида лечения. Истинная конечная точка – это время выживания пациента, а влияние лечения на выживаемость пациентов оценивается в исследованиях чаще всего через суррогатные конечные точки (выживаемость без прогрессирования или безрецидивную выживаемость (БРВ)), которые не всегда экстраполируются на статистически достоверное увеличение ОВ.

А.В. Снеговой в качестве иллюстрации привел исследование Volero-2, в котором изучались эффективность и безопасность препарата афинитор (10 мг) в комбинации с экземестаном у женщин в постменопаузе с HR+HER2- рПМЖ⁴. Пациентки были разделены на две группы: одна группа получала афинитор (Эверолимус®) 10 мг в день в комбинации с экземестаном (25 мг в день), другая – плацебо в комбинации с экземестаном (25 мг в день). Результаты исследования показали, что время без прогрессирования у группы пациентов, которые получали комбинацию экземестана с Эверолимусом, было в два раза выше, чем у группы, получавшей плацебо с Эверолимусом. При этом показатели общей выживаемости оказались практически одинаковыми. Эксперт подчеркнул, что такие данные являются ярким примером отсутствия статистически достоверного увеличения ОВ на фоне статистически значимого увеличения БРВ.

И все-таки, по мнению эксперта, использование суррогатных конечных точек необходимо. Во-первых, суррогатные контрольные точки (например, ВБП) позволяют понять, происходит ли «событие». Это позитивный момент, потому что он позволяет получать быстрые результаты по эффективности новой комбинации препаратов, делать соответствующие выводы и проводить дальнейшее исследование, не дожидаясь получения данных по общей выживаемости. Во-вторых, большее количество «событий» дает возможность использовать меньшие размеры выборки для исследования и тем самым экономить время, то есть нет необходимости использовать большую выборку пациентов для того, чтобы доказать статистическую достоверность полученных результатов. В-третьих, суррогатные конечные точки позволяют оценить эффективность исследуемого препарата вне связи с последующей терапией.

Но у суррогатных контрольных точек есть и определенные недостатки. Во-первых, несмотря на то что они вроде бы показывают эффективность лечения, эти точки не измеряют выигрыш для пациента: задержка

² Hartkopf A.D., Huober J., Volz B. et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry // *Breast*. 2018. Vol. 37. P. 42–51.

³ Prentice R.L. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria // *Stat. Med.* 1989. Vol. 8. № 4. P. 431–440.

⁴ Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 6. P. 520–529.



СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

прогрессирования опухоли, но с токсичностью, вызывающей ухудшение качества жизни, не обеспечивает реальной клинической пользы. К сожалению, БРВ или ВБП не связаны с токсичностью – они контролируют именно сам факт прогрессирования заболевания, то есть эффективность или неэффективность терапии. Золотым стандартом в данном случае считается сочетание ОВ и приемлемого качества жизни.

Во-вторых, есть и объективные ошибки. Это прежде всего неопределенность времени рецидива или прогрессирования и смещение цензуры – несбалансированное изъятие пациентов, которые подвергаются цензуре до рецидива или прогрессирования. Когда проводится анализ времени до прогрессирования суррогатной конечной точки, часто возникают ошибки, связанные с выборкой пациентов. Например, берутся пациенты с одинаковыми признаками, а все другие пациенты, которые выбиваются из этих признаков, просто не анализируются. В связи с этим при смещении в тот или иной конец интервала можно получить ту или иную ошибку, которая в дальнейшем повлияет на результаты по ОВ⁵.

Докладчик пояснил, в чем заключается разница между ВБП и ОВ. ВБП – это время от рандомизации до прогрессирования опухоли или смерти. Прогрессирование опухоли – это индивидуально оцениваемое увеличение размеров опухоли в одном из измерений, при этом подобная оценка подвержена влиянию случайных или систематических ошибок. ОВ – это интервал от рандомизации до смерти по любой причине (документируется на основании даты смерти). ОВ – это непосредственный показатель, отражающий клиническую пользу, что исключает возможность каких-либо двусмысленных толкований.

Несмотря на то что ОВ обладает наилучшим показателем доказательности с точки зрения современных постулатов на введение препаратов в терапию, есть факторы, которые могут исказить значение ОВ. К искажающим факторам относятся различные вмешательства (лечения). Например, если пациент из группы плацебо переходит в группу исследуемого препарата (кроссовер) либо начинает получать другое альтернативное лечение, разница, которая была достигнута изначально, может быть нивелирована или уменьшена, и различие по ОВ получается статистически недостоверным. Отсутствие дальнейшего лечения или недостаточная приверженность пациентов режиму лечения также являются искажающими факторами. Одним из последствий влияния искажающих факто-

ров ОВ является уменьшение наблюдаемой пользы исследуемого препарата⁶.

А.В. Снеговой указал, что при определении ОВ при рРМЖ наблюдаются различия между клинической и статистической значимостью и в некоторых случаях врачи расценивают разницу в ОВ, достигнутую в клинических исследованиях, как клинически значимую, даже если статистическая значимость не достигнута. Сегодня золотым стандартом с точки зрения доказательной медицины является общая выживаемость и постулаты, принятые Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) и Управлением по контролю качества продуктов и лекарств США (FDA) в отношении конечных точек клинических исследований. В них указано, что наиболее приемлемой конечной точкой для клинических исследований III фазы является ОВ, как наиболее достоверная и предпочтительная^{7, 8}.

А.В. Снеговой представил данные по общей выживаемости, полученные в рамках исследований трех ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). Результаты показали, что только у одного препарата Рисарг® (рибосиклиб) есть многократно доказанное статистически значимое достоверное увеличение ОВ при применении в первой линии терапии в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом в двух подгруппах пациенток (в постменопаузе и перименопаузе) по сравнению с другими ингибиторами CDK4/6⁹.

А.В. Снеговой рассказал об инновационном исследовании MONALEESA-7 – рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании III фазы, в котором изучалась эффективность и безопасность рибосиклиба в комбинации с эндокринной терапией на фоне подавления активности яичников у женщин в пре- и перименопаузе с HR+HER2- рРМЖ¹⁰. Исследовательская группа получала Рисарг® в дозе 600 мг в комбинации с гормонотерапией (гозерелин 3,6 мг + тамоксифен (n = 87) или НСИА (n = 248)) на фоне выключения функции яичников. Вторая группа получала плацебо в комбинации с гормонотерапией (гозерелин 3,6 мг + тамоксифен (n = 90) или НСИА (n = 247)) на фоне выключения функции яичников. Первичной конечной точкой была ВБП. Вторичными конечными точками были ОВ и другие показатели. Результаты показали, что в исследуемой группе медиана ВБП составила 23,8 месяца, а в группе плацебо – 13,0 месяца. Результаты первого промежуточного анализа по ОВ показали, что в исследователь-

⁵ Templeton A.J., Ace O., Amir E. et al. Influence of censoring on conclusions of trials for women with metastatic breast cancer // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51. № 6. P. 721–724.

⁶ Wilson M.K., Karakasis K., Oza A.M. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 1. P. e32–42.

⁷ Ellis L.M., Bernstein D.S., Voest E.E. et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 12. P. 1277–1280.

⁸ Dreicer J.J., Mailankody S., Fakhrjahani F. et al. Clinically meaningful benefit: real world use compared against the American and European guidelines // Blood Cancer J. 2017. Vol. 7. № 12. P. 645.

⁹ Im S.A., Lu Y.S., Bardia A. et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. P. 307–316.

¹⁰ Tripathy D., Im S.A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2018. Vol. 19. № 7. P. 904–915.



ской группе, получавшей Рисарг®, медиана ОВ не была достигнута, а в группе пациентов, получавших плацебо с гормонотерапией, медиана ОВ составила 40,9 месяца. Специалист напомнил, что медиана ОВ – это время, в течение которого как минимум 50% пациентов остаются живыми. Если данная цифра не достигнута, это говорит о высокой эффективности новой комбинации препаратов и большей продолжительности жизни пациентов^{9, 11}.

При дальнейшем наблюдении ОВ следующий срез данных анализировался в точке 42 месяца. В группе пациентов, которые получали комбинацию с Рисаргом, медиана ОВ по-прежнему не была достигнута, что говорит о высокой эффективности этой комбинации препаратов. Так, в группе, получавшей Рисарг®, через 42 месяца были живы более 70% женщин, а в группе пациентов, получавших только гормональную терапию, – лишь 46%. То есть ожидаемая выживаемость у них была хуже, чем в группе пациентов, которые получали новую комбинацию с рибоциклибом. На основании соотношения рисков можно говорить о снижении риска смерти в группе препарата Рисарг® на 28,8% по сравнению с группой плацебо⁹.

Несмотря на то что медиана общей выживаемости еще не была достигнута на момент окончания сбора данных промежуточного анализа, увеличение продолжительности жизни на фоне терапии рибоциклибом было статистически значимым по сравнению с группой гормонотерапии (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54–0,95, $p = 0,00973$)⁹.

На основе полученных данных Пятая консенсусная комиссия ESO – ESMO, которая была проведена осенью 2019 г., признала комбинацию рибоциклиба с ингибиторами ароматазы и изменение функции яичников наилучшей стратегией в группе пациентов с РМЖ в пре- и перименопаузе по сравнению с любыми другими комбинациями препаратов¹².

Для группы пациентов в пре- и перименопаузе с HR+ HER2- рМЖ было также проведено исследование PALOMA-3 – рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором проводилось сравнение комбинации палбоциклиба с фулвестрантом и комбинации плацебо с фулвестрантом. К сожалению, в этом исследовании в общей популяции пациентов не было достигнуто статистически значимое увеличение общей выживаемости при применении палбоциклиба¹³.



Эксперт также рассказал об исследовании MONALEESA-3, в котором были получены данные по достоверному увеличению ОВ на фоне терапии рибоциклибом в комбинации с фулвестрантом по сравнению с монотерапией фулвестрантом¹¹. В нем приняли участие мужчины и женщины в постменопаузе с HR+ HER2- рМЖ. В данном исследовании время без прогрессирования показало статистически достоверное увеличение (20,5 против 12,8 месяца, $p < 0,001$)¹⁴. По результатам исследования общего популяционного анализа комбинация рибоциклиба с фулвестрантом в постменопаузе оказалась гораздо эффективнее, чем комбинация плацебо с фулвестрантом. При этом относительное снижение риска смерти на фоне терапии рибоциклибом составило 28%.

Таким образом, доступные в настоящее время ингибиторы CDK4/6 демонстрируют различия в клинической эффективности, что может быть обусловлено различием их физико-химических свойств. Деление клеток РМЖ в большей степени контролируется циклинзависимой киназой 4-го типа, чем 6-го типа^{15, 16}. По данным доклинических исследований, рибоциклиб ингибирует CDK4 в восемь раз сильнее, чем CDK6, и этот показатель выше, чем у палбоциклиба¹⁷. Уровень свободного препарата, доступного для связывания CDK4/6, также выше у рибоциклиба, чем у других препаратов этой группы¹⁸. Однако клиническая значимость наблюдаемых фармакокинетических различий неизвестна, и золотым стандартом измерения клинической пользы с точки зрения доказательной медицины остается статистически значимое увеличение ОВ.

¹¹ Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. P. 514–524.

¹² Thomssen C., Lüftner D., Untch M. et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer // Breast Care. 2020. Vol. 15. P. 82–95.

¹³ Turner N.C., Slamon D.J., Ro J. et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. P. 1926–1936.

¹⁴ Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3 // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 24. P. 2465–2472.

¹⁵ Pernas S., Tolaney S.M., Winer E.P. et al. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions // Ther. Adv. Med. Oncol. 2018. Vol. 10. P. 1–15.

¹⁶ Yu Q., Scinska E., Geng Y. et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer // Cancer Cell. 2006. Vol. 9. № 1. P. 23–32.

¹⁷ Kim S., Tiedt R., Loo A. The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models // Oncotarget. 2018. Vol. 9. P. 35226–35240.

¹⁸ Chen P., Lee N.V., Hu W. et al. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance // Mol. Cancer Ther. 2016. Vol. 15. № 10. P. 2273–2281.



Как, достигая главной цели, сохранить качество жизни молодой пациентки с рРМЖ



Ине́сса Бори́совна КОНО́НЕНКО,

к.м.н., сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва)

Выступающая начала доклад с того, что в современной онкологии качество жизни признано одним из ключевых критериев, доказывающих эффективность любой новой стратегии. Во всех клинических исследованиях основной задачей является оценка выживаемости. Сегодня улучшение качества жизни считается вторым по значимости (после выживаемости) критерием оценки эффективности любого противоопухолевого лечения.

Еще в 2001 г. два рандомизированных международных исследования по РМЖ, в которых проводилась прогностическая оценка качества жизни, показали, что настроение женщин во время лечения влияет на отдаленные результаты¹⁹. В этих исследованиях приняли участие 2000 женщин с РМЖ в пре- и постменопаузе. Женщины заполняли опросники, которые включали четыре линейные шкалы самооценки основных параметров качества жизни: физическое благополучие, настроение, аппетит и повседневная активность. Женщин оценивали на фоне адъювантной терапии и ВБП, а также после прогрессирования заболевания. Также была проанализирована связь с ОВ. Результаты исследования показали, что для пациенток, которые получали адъювантную терапию, качество жизни не являлось прогностическим фактором отдаленных результатов. А вот что касается женщин в период после прогрессирования, то в этой группе уже через месяц было выявлено, что у молодых женщин настроение достоверно связано с показателем выживаемости: чем лучше настроение, тем выше выживаемость. При этом у женщин в постменопаузе точно такие же результаты были при улучшении аппетита. Такая же самооценка пациенток через шесть месяцев показала, что качество жизни действительно является предиктором ОВ у женщин в пременопаузе, если улучшаются физическое благополучие и аппетит. А у женщин в постменопаузе основными показателями для повышения ОВ являются физическое благополучие, настроение и аппетит.

И.Б. Кононенко привела данные еще одного исследования 2018 г. по оценке качества жизни, в котором приняли участие два онкологических центра²⁰. В нем участвовали 100

женщин с мРМЖ, которым была показана химиотерапия таксанами. Все женщины имели хороший статус, почти у 80% индекс Karnofsky $\geq 70\%$ /ECOG < 2 . У 36% женщин было высшее образование, а у 64% – среднее и ниже. Женщинам предоставили на выбор любой таксан: паклитаксел, доцетаксел, наб-паклитаксел, кабазитаксел. Они могли выбрать для своего лечения любой препарат на основе предоставленной им информации об эффективности, токсичности и логистике. Основной целью исследования была оценка восприятия пациентом важности этих показателей при выборе препарата химиотерапии. Медицинская информация предоставлялась в доступной форме с интерпретацией медицинских терминов (описательные характеристики, степень токсичности). Женщинам были выданы инструкции и оказывалась помощь при исследовании. В результате были выявлены четыре приоритетных фактора, которые влияют на выбор терапии.

Первое место заняла нейтропения; при выборе терапии был важен не сам факт такого побочного явления, а то, что нейтропения может привести к инфекции и госпитализации. На втором месте оказалась алопеция, которая также оказалась очень важным фактором для женщин. А на третьем месте была нейропатия. При этом выживаемость без прогрессирования оказалась только на четвертом месте. Но по сути именно эти четыре фактора оказались у пациенток самыми важными при выборе терапии²⁰.

В группе молодых женщин на первом месте при выборе терапии оказалась выживаемость без прогрессирования, а последующие три места заняла токсичность. На вопрос о том, почему токсичность является фактором выбора терапии, женщины ответили, что именно токсичность влияет на качество жизни и то время, которое они могут прожить, они должны жить качественно²⁰.

И.Б. Кононенко отметила, что нейтропения, как правило, бывает бессимптомной и женщины ее не чувствуют. Добавление нового препарата рибоциклиб увеличивает нейтропению по сравнению с гормонотерапией²¹. Эксперт подчеркнула, что серьезно влияет на качество жизни такое побочное явление, как приливы. Известно, что практически у 80% женщин, которые получают гормонотера-

¹⁹ Coates A. et al. // *Breast*. 2001. Vol. 10. № S3. P. 164–170.

²⁰ Spaich S., Kinder J., Hetjens S. Patient preferences regarding chemotherapy in metastatic breast cancer – a conjoint analysis for common taxanes // *Front. Oncol.* 2018. Vol. 8. P. 535.

²¹ Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 18. P. 1738–1748.

Подарите женщинам с HR+/HER2- pPMЖ

ЖИЗНЬ

Никаких сносок, пояснений или условий.

Только жизнь вашей пациентки – белым по черному.

Только один ингибитор CDK4/6 многократно подтвердил преимущество в ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ при улучшении или сохранении качества жизни – РИСАРГ^{1,2}

Краткое описание препарата Рисарг

Примечание: перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. **Рибоциклиб.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТПО) 200 мг. **Показания к применению:** препарат Рисарг показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее. **Дозы и способ применения:** рекомендуемая доза препарата Рисарг составляет 600 мг (3 ТПО x 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом на 7 дней, что составляет полный цикл в 28 дней. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к рибоциклибу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности:** наиболее часто отмечалась нейтропения. Отмечалось повышение активности АлАт и АсАт. В зависимости от степени повышения активности аминотрансфераз может потребоваться временная отмена препарата Рисарг, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. На фоне применения препарата Рисарг отмечалось удлинение интервала QT. **Нежелательные лекарственные реакции:** очень часто ($\geq 10\%$): инфекция, нейтропения, лейкопения, анемия, пониженный аппетит, головная боль, головокружение, одышка, кашель, боль в спине, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, алоpecia, сыпь, зуд, утомляемость, периферический отек, астения, лихорадка, нарушение биохимических показателей функции печени, пониженное число лейкоцитов, пониженное число нейтрофилов, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аспартатаминотрансферазы, повышенный креатинин и повышенный билирубин, пониженный уровень фосфора, снижение концентрации гамма-ГТ, снижение уровня альбумина, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. **Взаимодействия:** следует избегать одновременного применения таких препаратов, как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телатапревир, телитромицин, верапамил и вориконазол, фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (Hypericum perforatum), алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиропимус, такролимус, амодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и содалол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, моксифлоксацин, бетридил, пимозид, ондансетрон, тамоксифен. Следует избегать употребления грейпфрутового сока.

1. Im SA, et al. N Engl J Med. 2019; 25: 307–16. 2. Slamon D, et al. Ann Oncol. 2019 [Submitted to ESMO 2019].

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

 NOVARTIS

000 «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru
1256806/Risarg/All/10.19/0

реклама

 РИСАРГ
рибоциклиб



СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

пию с выключением функции яичников, качество жизни ухудшается из-за приливов и других гинекологических симптомов. Исследование показало, что добавление рибосиклиба никак не влияет на этот побочный эффект: процент приливов был такой же, как в группе эндокринотерапии, но тем не менее он был²¹.

Качество жизни пациенток с РМЖ подробно рассматривалось в исследовании MONALEESA-7 с помощью опросников Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC). В них комплексная оценка качества жизни проводилась по шкале физических и психологических симптомов, а также других аспектов функционирования пациентов:

средний показатель времени до ухудшения качества жизни (TTDD) $\geq 10\%$, оценка трудоспособности (количество часов оплачиваемой работы, пропущенной за последние семь дней из-за неспособности работать или выполнять регулярные действия или из-за проблем со здоровьем), оценка повседневной активности и любых физических или эмоциональных проблем или симптомов. Анализ полученных результатов показал, что добавление рибосиклиба к эндокринотерапии сохраняет или улучшает статус глобального здоровья, социальной и физической функции, удлинит медиану времени до ухудшения качества жизни (TTDD) $\geq 10\%$ и улучшает показатель трудоспособности²².

Оптимальный выбор первой линии терапии HR+ HER2- рРМЖ у пациентки после прогрессирования на ингибиторах ароматазы в адьюванте



Елена Игоревна КОВАЛЕНКО,

к.м.н., сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва)

Выступающая сообщила, что благодаря успехам онкологии в настоящее время медиана выживаемости пациенток при рРМЖ за последние 20 лет увеличилась с 21 месяца в 1990-х гг. до 38 месяцев в 2010 г., а при гормонозависимом РМЖ медиана выживаемости увеличилась уже до 57 месяцев – сейчас такие пациентки живут почти пять лет²³. Но это данные 2010 г., а с тех пор в клиническую практику было внедрено еще больше эффективных препаратов, поэтому показатели стали лучше. В настоящее время цель лечения метастатического РМЖ заключается в том, чтобы найти баланс между продолжительностью жизни и ее качеством. Для этого необходимо увеличение ОВ и ВБП, предотвращение осложнений, уменьшение симптомов заболевания и поддержание оптимального качества жизни. В качестве иллюстрации Е.И. Коваленко привела клинический случай. Пациентка Х., 69 лет. Диагноз: люминальный рак правой молочной железы T4N2M0. Комплексное лечение в 2016 г. (неoadьювантная химиотерапия: 4АС доцетаксел, лучевая терапия, радикальная мастэктомия, гормонотерапия летрозолом 2,5 года). Гистологически (core-биопсия): инвазивный дольковый рак G2. Рецепторы эстрогена (РЭ) – 7 баллов, рецепторы прогестерона (РП) – 7 баллов, HER2/neu – 0, Ki67 – 25%. Послеоперационное гистологическое исследование: опухоль 2,5 × 2 см, инвазивный дольковый рак с признаками патоморфоза 3-й степени. В трех лимфатических узлах метастазы с признаками патоморфоза 2-й степени. Прогрессирование

заболевания наблюдалось через два года в апреле 2019 г. – множественные метастазы в печень. Гистологически (биопсия печени): метастазы долькового рака. Иммуногистохимическое исследование: РЭ – 8 баллов, РП – 8 баллов; HER2/neu – 0, Ki67 – 48%. В анализах крови АЛТ – 35 ед/л, АСТ – 20 ед/л, общий билирубин – 15 мкмоль/л. Менопауза, висцеральные метастазы, бессимптомные метастазы. Прогрессирование заболевания на адьювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы через 2,5 года. Сопутствующие заболевания: контролируемые гипертоническая болезнь 2-й стадии, сахарный диабет 2 типа. Жалоб нет, хорошее качество жизни, категорически не настроена на химиотерапию.

С апреля 2019 г. пациентка получает гормонотерапию первой линии: фулвестрант + рибосиклиб. Лечение переносит удовлетворительно, отмечается клинически незначимая нейтропения, разрешающаяся в течение двух-трех дней при отмене препарата. Изменений на электрокардиограмме и клинических жалоб нет. На компьютерной томограмме от декабря 2019 г. зафиксировано уменьшение числа и размеров метастазов в печени.

Эксперт заявила, что, несмотря на значимость качества жизни, в настоящее время многие пациентки с рРМЖ не получают адекватного облегчения симптомов, которое могло бы улучшить качество их жизни, хотя для большинства пациенток с рРМЖ целью лечения является контроль заболевания при сохранении функционального статуса и качества жизни. [НОП \[2030\]](#)

²² Harbeck N., Hurvitz S., Bardia A. et al. Patient-reported outcomes, including work productivity, from the MONALEESA-7 trial of ribociclib plus endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer // Cancer Res. 2020. Abstr. P1-19-06.

²³ Caswell-Jin J.L., Plevritis S.K., Tian L. et al. Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: meta-analysis and systematic review // JNCI Cancer Spectr. 2018. Vol. 2. № 4. P. pky062.



18–19
мая, 2020

Санкт-Петербург

VI РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ





Настоящее и будущее гормональной терапии рака предстательной железы

На XXIII Российском онкологическом конгрессе, проходившем в ноябре 2019 г., специалисты рассмотрели вопросы лечения больных метастатическим и неметастатическим раком предстательной железы (РПЖ), как гормоночувствительным, так и кастрационно-резистентным. Современные возможности терапии предоставляет сегодня внедрение в клиническую практику новых препаратов – антиандрогенов нового поколения.

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



Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,
д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского
общества онкоурологов

В начале доклада профессор Алексеев совершил экскурс в историю андроген-депривационной терапии (АДТ) у больных метастатическим РПЖ, связанную с работами Нобелевского лауреата Ч. Хаггинса и выдающегося эндокринолога Э. Шалли. А затем перешел к современным возможностям, позволяющим повысить эффективность гормональной терапии у больных метастатическим РПЖ. Преимущество медикаментозной кастрации – отсутствие травматичности. Хирургическая кастрация, конечно, дешевле медикаментозной, но сегодня,

к счастью, применяется достаточно редко, поскольку является серьезной психологической травмой для мужчины. Кроме того, у медицинской кастрации есть другие достоинства, среди них возможность проведения интермиттирующей терапии и снижение частоты побочных эффектов. Эти преимущества дает терапия агонистами рилизинг-гормона (ЛГРГ), которая является самым распространенным способом медикаментозной кастрации. Терапия агонистами ЛГРГ эффективнее монотерапии антиандрогенами у больных метастатическим РПЖ. Сегодня применение этих



препаратов удобно, потому что существуют пролонгированные формы, одно-, трех-, шестимесячные депо. К сожалению, в клинической практике специалисты не всегда внимательны к тому, насколько эффективно достижение цели АДТ. Одна из таких целей – подавление уровня тестостерона.

Стандарт кастрационного уровня тестостерона равен 50 нг/дл. Но после хирургической кастрации его показатель падает ниже 20 нг/дл (или 0,7 нмоль/л). Ряд исследований продемонстрировал, что снижение концентрации тестостерона именно ниже показателя 20 нг/дл (а не 50 нг/дл!) обеспечивает увеличение выживаемости больных РПЖ. Поэтому контроль над уровнем тестостерона должен стать обязательной рутинной процедурой. Его надо обязательно измерить после первого введения препарата. И далее определять каждые 3–6 месяцев. Если же тестостерон не удается снизить до необходимого уровня с помощью препарата из группы агонистов, надо думать о переключении терапии на другой агонист или антагонист ЛГРГ.

Необходимо стремиться к снижению тестостерона до уровня менее 20 нг/дл (или 0,7 нмоль/л). Согласно исследованиям, самая высокая выживаемость больных достигается при показателе тестостерона менее 0,7 нмоль/л. Она снижается, если уровень находится между 20 и 50 нг/дл, и самая низкая, если не удалось достигнуть 50 нг/дл.

То, что сегодня не обсуждается, но пока не всегда соблюдается: иногда при развитии кастрационной резистентности больному отменяют АДТ и назначают доцетаксел. Отменять АДТ при развитии кастрационной резистентности не следует. Супрессия тестостерона у больных метастатическим раком должна проводиться пожизненно, даже после развития кастрационной резистентности.

К сожалению, на фоне терапии аналогами или агонистами ЛГРГ не всегда достигаются целевые уровни тестостерона. Нужно проверять показатель тестостерона, и, если на одном из препаратов он не подавляется до уровня 20 нг/дл (или 0,7 нмоль/л), следует переключиться на другой препарат.

Сегодня зарегистрировано пять препаратов из группы агонистов ЛГРГ. В чем уникальность препарата Элигард? Он имеет три лекарственных формы: для введения один раз в один, три и шесть месяцев. Любая из них позволяет подавить уровень тестостерона ниже 20 нг/дл (или 0,7 нмоль/л) у 92–96% больных. Главное – правильно смешать препарат. При верном разведении Элигард обладает выраженным андроген-супрессивным действием по сравнению с другими агонистами ЛГРГ.

Три исследования продемонстрировали применение Элигарда в различных депо-формах. Препарат быстро и значительно снижает не только показатели тестостерона, но и уровень простатического специфического антигена (ПСА) у больных. И даже при переключении на него с других препаратов, на которых не удавалось достигнуть желаемого клинического эффекта, Элигард обеспечивал надежное подавление тестостерона и соответственно ПСА.

Алексеев обратил внимание на подходы к лечению, которые помогут увеличить эффективность АДТ. Первый путь – супрессия тестостерона ниже уровня 20 нг/дл (или 0,7 нмоль/л). Второй путь – комбинированная терапия. Первый вариант комбинированной терапии был предложен в виде сочетания АДТ и доцетаксела, чему были посвящены три исследования, два из них – исследования CHAARTED и STAMPEDE. Они показали, что доцетаксел значительно увеличивает выживаемость больных с так называемой высокой опухолевой нагрузкой – при более четырех метастазах в костях (причем хотя бы один очаг должен быть вне позвоночника и костей таза) и при висцеральных метастазах.

Алексеев сообщил о результатах исследований, которые изучали эффективность абиратерона в комбинации с кастрационной терапией. Медиана общей выживаемости (ОВ) больных при применении комбинации АДТ с доцетакселом или абиратероном достигла уже более четырех лет.

Докладчик привел результаты исследования ENZAMET, в которое были включены больные метастатическим гормоночувствительным РПЖ. Одна группа пациентов получала АДТ + энзалутамид в стандартной дозировке 160 мг, вторая – АДТ в комбинации с антиандрогеном первого поколения (бикалутамидом, нилутамидом или флутамидом). Трехлетняя выживаемость больных, получающих энзалутамид, составила 80%, тогда как в группе комбинации с обычными нестероидными антиандрогенами – 72%. Энзалутамид давал большой выигрыш (61%) в снижении риска прогрессии, то есть выигрыш в выживаемости без прогрессирования (ВБП).

В этом исследовании участвовали больные, получающие доцетаксел. Оказалось, что в группе комбинации с энзалутамидом ВБП была лучше, а ОВ такая же. Здесь возникает вопрос – стоит ли после доцетаксела назначать энзалутамид? Алексеев ответил на него так: надо подождать еще одного анализа ОВ. Ведь клиническая беспрогрессивная выживаемость улучшается. Результаты увеличения ОВ у больных после доцетаксела пока не различаются, а вот при высокой или низкой метастатической нагрузке в подгруппах энзалутамид давал статистически достоверное преимущество в выживаемости.

И конечно, в исследовании оценивались токсичность, нежелательные явления (НЯ). Частота НЯ (гипертензия и утомляемость) была чуть выше в группе энзалутамида. Всего у 5,8% пациентов в группе энзалутамида эти НЯ привели к тому, что больные прекратили лечение препаратом. У 1% случились судороги. Но, как известно, в основном они развиваются у больных, имеющих факторы риска развития судорог.

Очень важно, какой промежуток времени проходит от начала лечения до начала следующей линии терапии. Если больные прогрессируют, специалисты вынуждены назначать химиотерапию. И время до начала следующей линии противоопухолевой терапии было значительно дольше при назначении энзалутамида, чем в группе, где применяли антиандроген первого поколения.

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Агонисты ЛГРГ являются препаратами выбора, но при этом специалисты обязаны постоянно контролировать уровень тестостерона и стремиться к его снижению до 20 нг/дл (или 0,7 нмоль/л).

Безусловно, сегодня у большинства больных (90%) надо проводить комбинированную терапию – сочетание АДТ с другими вариантами терапии, из которых энзалутамид будет наиболее привлекательной возможностью. На вопрос о выборе препарата

при распространенном метастатическом процессе Алексей ответил: «Согласитесь, первичных больных с очень большой распространенностью метастатического процесса (более 20 метастазов), вызывающей симптоматику в виде болевого синдрома, к счастью, сегодня мало. Но если все же такой больной окажется моим пациентом, я, наверное, предпочту назначить ему доцетаксел. Во всех остальных случаях – энзалутамид».

Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ: новый стандарт гормональной терапии



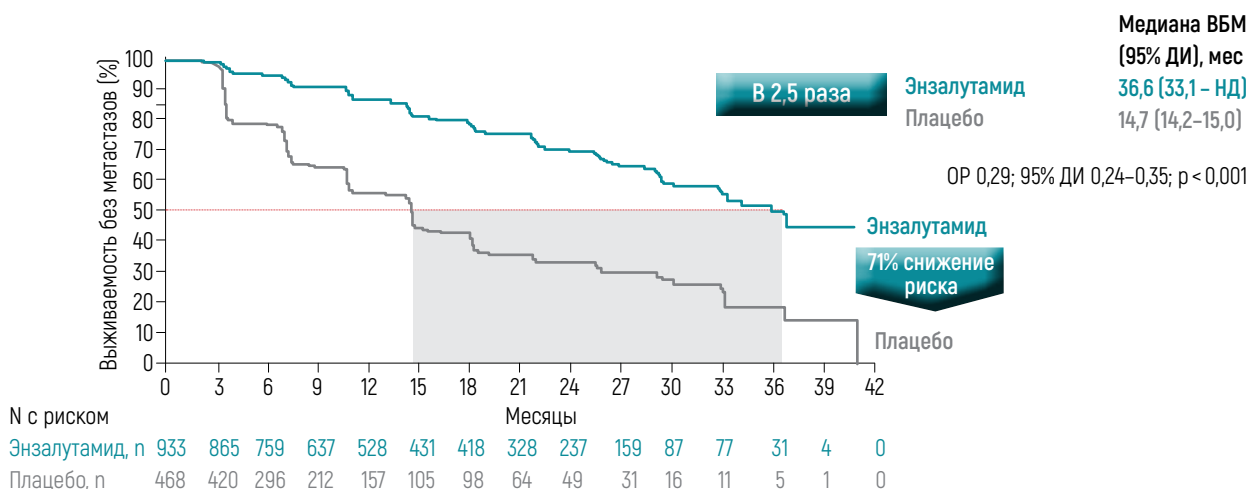
Александр Михайлович ПОПОВ,

к.м.н., заведующий онкоурологическим отделением ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ

Попов начал доклад с алгоритма постановки диагноза неметастатического кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). В первую очередь должен быть подтвержден кастрационный уровень тестостерона и на этом фоне – биохимическое прогрессирование, последовательное повышение маркера (ПСА). Второй момент, необходимый для постановки диагноза, – отсутствие по данным компьютерной томографии и сцинтиграфии скелета метастатических очагов. Лечить больных с неметастатическим КРРПЖ очень важно. Ведь у них может начаться метастазирование в кости, а это выраженный болевой синдром, осложнения, связанные с костными метастазами, когда уже требуется хирургия или лучевая терапия; онкологические переломы либо затра-

гивание спинного мозга. Если появляются метастазы в лимфоузлах, есть и опасность острой задержки мочи, гидронефроза. На сегодня неметастатический КРРПЖ – гетерогенная популяция пациентов. При оценке прогноза важен такой показатель, как время удвоения ПСА. Если период удвоения короткий, прогноз хуже. У пациентов с коротким временем удвоения (менее десяти месяцев) риск смерти в четыре раза выше по сравнению с теми, у кого он более десяти месяцев.

Приступая к вопросу о лечении неметастатического КРРПЖ, докладчик отметил, что при метастатическом раке с успехом используются антиандрогены нового поколения, в частности энзалутамид. И чем раньше начато их применение, тем лучше эффект.



Увеличение медианы времени до появления метастазов почти на 2 года

Рис. 1. Снижение риска развития метастазов на фоне применения энзалутамида



Рис. 2. Практические рекомендации RUSSCO 2019 по лечению М0 КРРПЖ

- ▶ При времени удвоения ПСА > 10 месяцев показано продолжение АДТ
- ▶ При времени удвоения ПСА ≤ 10 месяцев показано назначение нестероидных антиандрогенов второго поколения в комбинации с продолжающейся АДТ (до прогрессирования):
 - энзалутамид 160 мг раз в день перорально или
 - апалутамид 240 мг раз в день перорально

Попов привел данные рандомизированного исследования PROSPER, которое включало больных, находящихся на стандартной АДТ плюс плацебо и на комбинации АДТ с энзалутамидом. В исследование были включены пациенты в возрасте 73–74 года со статусом ECOG 0–1, медиана времени удвоения ПСА составляла менее четырех месяцев. Энзалутамид снизил риск появления метастазов более чем на 70%, в результате чего медиана выживаемости без метастазирования увеличивалась в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой. Пациенты с неметастатическим КРРПЖ при применении энзалутамида жили в среднем более трех лет без появления метастатических очагов (рис. 1).

Энзалутамид уже не первый год используется в нашей стране. Несмотря на хорошую переносимость препарата, замечено некоторое снижение качества жизни по

мере прогрессирования заболевания. Но все же можно говорить о том, что скорость ухудшения качества жизни у больных, которым не проводится специальное лечение при КРРПЖ, выше по сравнению с теми, кому назначалось лечение с использованием энзалутамида. RUSSCO опубликовало практические рекомендации для больных КРРПЖ без выявленных метастазов (рис. 2). В них говорится, что при времени удвоения ПСА более десяти месяцев можно продолжать стандартную АДТ. А в том случае, если этот показатель менее десяти месяцев, имеет смысл назначать антиандрогены нового поколения – либо энзалутамид, либо апалутамид. Ассоциация онкологов России также разработала проект клинических рекомендаций. С терапией антиандрогенами нового поколения пациенты будут жить дольше и лучше.

Обсуждение клинических случаев: применение антиандрогенов нового поколения у пациентов с М0 КРРПЖ



Кирилл Михайлович НЮШКО,

к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Выступающий рассказал о пациенте 62 лет (КРРПЖ без метастазов), который впервые обратился к врачу в 2011 г. При обследовании было отмечено повышение уровня ПСА до 20 нг/мл. По результатам биопсии диагностирован рак предстательной железы, выполнена радикальная простатэктомия, назначена адъювантная терапия. Затем с учетом очень высокого риска прогрессии заболевания проведена расширенная лимфодиссекция. По данным гистологического исследования подтвержден диагноз «ацинарная аденокарцинома», 8 баллов по шкале Глисона, с выходом за капсулу железы и инвазией в семенные пузырьки, метастазы в 12 из 34 удаленных лимфоузлов. Установлен патоморфологический диагноз pT3bN1M0. После операции больному была назначена адъювантная гормональная терапия. На этом фоне уровень ПСА упал до 0,1 мг/мл. Было решено отменить гормональную терапию,

а уровень ПСА контролировать каждые три месяца. Хирургическое лечение помогло добиться существенной редукции уровня маркера, который оставался очень низким на протяжении девяти месяцев адъювантной гормональной терапии.

Однако через шесть месяцев после отмены гормонов уровень маркера повысился до 1,5 нг/мл. Гормональная терапия была возобновлена. Через шесть месяцев продолжился рост ПСА. Уровень тестостерона составлял 21 нг/дл, уровень ПСА – 3,9 нг/мл. Был установлен диагноз неметастатического КРРПЖ. Время удвоения ПСА составило шесть месяцев, то есть пациент относится к когорте высокого риска метастазирования. На тот момент в клинике проходило рандомизированное исследование PROSPER, и пациенту было предложено принять в нем участие. Терапия в рамках исследования включала энзалутамид или плацебо, и в ноябре 2013 г.

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Группы риска прогрессирования РПЖ

Группа риска	Низкий	Промежуточный	Высокий	Очень высокий
D'Amico	T1-T2a Глисон < 7 ПСА < 10 нг/мл	T2b или Глисон ≤ 7 или ПСА 10–20 нг/мл	T2c-T3a или Глисон 8–10 или ПСА > 20 нг/мл	–
EAU	T1-T2a Глисон ≤ 6 ПСА < 10 нг/мл	T2b или Глисон 7 или ПСА 10–20 нг/мл	T2c или Глисон 8–10 или ПСА > 20 нг/мл	cT3-4 или N+
NCCN	T1-T2a Глисон ≤ 6 ПСА < 10 нг/мл	T2b-T2c или Глисон 7 или ПСА 10–20 нг/мл	T3a или Глисон 8–10 или ПСА > 20 нг/мл	T3b-T4 или первичный Глисон 5 или > 4 биоптатов Глисон 8–10
CAPRA score	< 3	3–5	6–10	–

пациент получил первую дозу препарата. При контроле уровня ПСА через два месяца у него был отмечен выраженный эффект – снижение ПСА до 0,01 нг/мл. Сейчас, спустя шесть лет после начала приема энзалутамида, пациент продолжает терапию в рамках исследования. На 1 октября 2019 г. уровень ПСА составляет 0,2 нг/мл. Радиологическое обследование не выявляет отдаленных метастазов.

Докладчик напомнил собравшимся, что надо учитывать существование групп риска прогрессирования РПЖ (таблица).

Длительная терапия энзалутамидом продлевает жизнь пациентам без отдаленных метастазов и отодвигает время следующей линии лекарственного лечения. Те же данные в исследовании PROSPER видны сегодня – период до появления костных и других метастазов увеличивается в 2,5 раза. В девять раз повышается безрецидивная биохимическая выживаемость. И в два раза по сравнению с плацебо увеличивается период до химиотерапии. Время до развития симптомов со стороны нижних мочевых путей и кишечника тоже больше в пользу терапии энзалутамидом.

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



Мария Игоревна ВОЛКОВА,

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

Докладчик начала выступление с определения группы препаратов абиратерона и энзалутамида, объединенных под графой «гормонотерапия второй линии». Клинические рекомендации, в том числе отечественные, уравнивают их в правах для пациентов, ранее не получавших лечения по поводу КРРПЖ (при отсутствии симптомов заболевания и висцеральных метастазов), и для больных, имеющих длительный ответ на АДТ.

Действительно ли препараты одинаковы?

Абиратерон – ингибитор цитохрома 17-го типа, который является основным ферментом, участвующим в пути синтеза тестостерона. Абиратерон ингибирует стероидогенез всех локализаций, подавляет синтез тестостерона, сохраняющийся на фоне длительной андрогенной депривации.

Энзалутамид – классический антиандроген нового поколения. В отличие от нестероидных антиандрогенов

первого поколения он имеет высокую аффинность к андрогенным рецепторам. Энзалутамид нарушает связь андрогена с рецепторами, не позволяет их сформировавшимся комплексам проникнуть через клеточную мембрану в цитоплазму и ядро, нарушает репликацию ДНК и не допускает репликации опухолевых клеток. Разный механизм действия препаратов влияет на профиль НЯ. Абиратерон оказывает системное влияние на стероидогенез, вызывает гиперминералокортицизм, способствует развитию артериальной гипертензии, задержке жидкости и гипокалиемии. Поэтому пациентам назначается преднизолон.

Энзалутамид не влияет на стероидогенез и не требует назначения преднизолона. Но он является малой молекулой и способен проникать через гематоэнцефалический барьер. В разных клинических испытаниях было выявлено, что в высоких концентрациях он вызывает судороги.



В первой линии терапии КРРПЖ оба препарата изучались в исследованиях III фазы: в исследовании COU-AA-302 (сравнивались абиратерон + преднизолон и плацебо + преднизолон) и в исследовании PREVAII (сравнивались энзалутамид и плацебо).

Между дизайнами этих исследований есть отличие. Если в исследования абиратерона включались больные КРРПЖ с метастазами в лимфатические узлы, то в PREVAII принимали участие больные с висцеральными метастазами. Ингибиторы андрогенного сигнала при висцеральных метастазах до этого не изучались и поэтому не применялись. При оценке результатов исследований III фазы было показано преимущество в ОВ. Был проведен анализ исследования PREVAII, в котором было показано, что энзалутамид увеличивает выживаемость без радиологического прогрессирования у пациентов с метастазами в кости и лимфоузлы. То же самое наблюдалось у больных с висцеральными метастазами.

Оба препарата продемонстрировали благоприятный профиль безопасности по сравнению с доцетакселом. Специфические НЯ у абиратерона – отеки и задержка жидкости (31%), гипокалиемия (19%), гипертензия (24%). Еще одно специфическое НЯ у абиратерона – гепатотоксичность, у 12 и 13% больных он вызывает повышение уровня АСТ и АЛТ. В исследовании PREVAII был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности энзалутамида: усталость, гепатотоксичность – 1%.

Начиная с ранних фаз клинических испытаний энзалутамида фокусировалось внимание на риске развития

судорог у больных. Несколько лет назад было опубликовано исследование, которое включало пациентов с эпилепсией, посттравматическими очагами судорожной активности, сосудистыми проблемами головного мозга. Все они получали энзалутамид и имели частоту судорожных припадков точно такую же, как в общей популяции.

Энзалутамид по сравнению с абиратероном не вызывал тяжелую артериальную гипертензию. Поэтому для пациентов пожилого и старческого возраста энзалутамид предпочтительнее.

Известны результаты метаанализа 19 исследований по эффективности и безопасности энзалутамида и абиратерона. ОВ больных на энзалутамиде и абиратероне была сопоставимой, а время до ПСА-прогрессирования и радиологического прогрессирования, частота объективного ответа, время до ухудшения качества жизни и время до химиотерапии – выше у больных, получавших энзалутамид, по сравнению с абиратероном.

Профессор Волкова продемонстрировала данные метаанализа, показывающие в аспектах ОВ, ВВП и НЯ преимущество энзалутамида перед абиратероном при применении во второй линии терапии после доцетаксела. В заключение она подчеркнула: несмотря на то что существующие рекомендации объединяют в одну группу энзалутамид и абиратерон, это очень разные агенты. Антиандроген второго поколения энзалутамид зарегистрирован по всем показаниям в лечении КРРПЖ, в том числе у пациентов с метастазами, получавших доцетаксел. Чем больше возможностей предоставляет препарат, тем удобнее врачам и пациентам.

Обсуждение клинических случаев: как мы лечим мКРРПЖ в реальной клинической практике



Виталий Александрович ЧЕРНЯЕВ,
к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

По существующим стандартам в качестве первой линии лечения при метастатическом КРРПЖ может применяться как химиотерапия доцетакселом, так и гормонотерапия энзалутамидом либо абиратероном. Выбор зависит от предшествующего лечения и метастатического статуса пациента. При метастатическом КРРПЖ главная цель врача, выбирающего препарат, – продление жизни пациента. Выбор терапии в первой линии основывается на соматическом статусе, симптомах, сопутствующих заболеваниях. В российских клинических рекомендациях при метастатическом КРРПЖ указано применение следующих препаратов: доцетаксела, кабазитаксела, абиратерона,

энзалутамида, радия-223. Каждый препарат, кроме кабазитаксела, может применяться как до, так и после терапии доцетакселом.

Докладчиком был представлен анализ реальной клинической практики по Москве. В 2016 г. 37% пациентов в силу разных причин не смогли получать жизнеспасующую противоопухолевую терапию, 31% пациентов принимали доцетаксел, 14% – гормональную терапию, а 18% больных получали лечение, которое назначалось вне рамок клинических рекомендаций (октреотид и митоксантрон – препараты, приводящие лишь к кратковременному снижению уровня ПСА, не влияющие на симптоматику и не продлевающие жизнь). По большому счету, под-



ход к терапии метастатического КРРПЖ определяется не клиническими данными пациента, а доступностью препарата. Вот почему в первой линии терапии лишь 14% больных получали новые гормональные препараты. Далее докладчик привел клинический пример. У мужчины с повышением ПСА до 4,6 нг/мл была верифицирована аденокарцинома. Было выполнено сканирование костей (метастазы отсутствовали). Магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза выявила новообразование в одной из долей. Был поставлен диагноз: рак предстательной железы cT2aNxM0. Пациенту выполнили радикальную простатэктомию. По результатам гистологии была подтверждена аденокарцинома предстательной железы, 7 баллов по Глиссону (4+3), состояние лимфатических узлов неизвестно. После операции ПСА не снизился. Через шесть месяцев была проведена адъювантная лучевая терапия в дозе 72 Гр и гормональная терапия. Наблюдался низкий уровень ПСА. Однако он вновь быстро рос, и пациенту выполнили остеосцинтиграфию, по которой не выявилось метастатическое поражение. Также была выполнена МРТ: наблюдались признаки местного рецидива. Пациенту начали гормональную терапию. На ее фоне спустя 1,5 года ПСА вырос до 6,5 нг/мл. Стабилизации опухолевого процесса не происходило. Как поступить? Пациенту на тот момент исполнилось 75 лет, у него бессимптомный неметастатический КРРПЖ. На фоне длительной кастрационной терапии у больного развились ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. По стандартам такому пациенту химиотерапия не рекомендована. Доцетаксел в России для такого вида лечения не зарегистрирован. Но стандарт на сегодняшний день абсолютно четкий: при неметастатическом КРРПЖ нужно продолжать АДТ для поддержания кастрационного уровня тестостерона. А препаратами выбора являются энзалутамид и апалутамид.

Докладчик привел другой пример. Пациент 68 лет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ПСА 65 нг/мл. Диагностирован рак предстательной железы клинической стадии T3bN1M1 с метастазами в тазовые и брюшинные лимфоузлы и метастатическим поражением костей. Соглас-

но рекомендациям того времени, была назначена терапия агонистом ЛГРГ. Спустя два года отмечен рост ПСА, и пациент определен как больной с метастатическим КРРПЖ. В качестве первой линии терапии был назначен доцетаксел, однако после третьего курса началась тромбоцитопения. Состояние больного стабилизировали. После пятого курса применения доцетаксела обнаружилось острое нарушение мозгового кровообращения, и химиотерапия была отменена. Началась вторая линия терапии – с абиратероном, но усугубилась сердечная недостаточность. В качестве третьей линии терапии был назначен кабазитаксел, но и его отменили из-за токсичности. На четвертой линии был использован энзалутамид. Последовал выраженный ПСА-ответ. И на протяжении восьми месяцев пациент находится на терапии энзалутамидом без НЯ.

Для первой линии терапии метастатического КРРПЖ зарегистрированы три препарата: доцетаксел, абиратерон и энзалутамид. Они могут назначаться при метастазах в кости. Если есть висцеральные метастазы, препаратами выбора являются доцетаксел и энзалутамид. У пациентов с выраженным болевым синдромом предпочтение отдается доцетакселу с обязательным назначением преднизолона.

Для терапии второй линии КРРПЖ возможны кабазитаксел, абиратерон и энзалутамид. А также препарат радия-223, но он представлен в России не широко. При костных метастазах возможно применение всех трех агентов, при висцеральных метастазах – кабазитаксела и энзалутамида. Однако у пациентов с плохим соматическим статусом не стоит применять кабазитаксел. А при терапии абиратероном обязателен прием преднизолона.

Говоря о профиле токсичности, В.А. Черняев назвал НЯ у кабазитаксела – анемия, нейтропения, лейкопения и фебрильная нейтропения.

В заключение докладчик сделал несколько выводов.

При развитии кастрационной резистентности нужно использовать препараты, увеличивающие выживаемость пациентов. Пациенты с метастатическим КРРПЖ должны получать терапию энзалутамидом и абиратероном. Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом предпочтительнее энзалутамид.

В завершение симпозиума профессор Волкова отметила важность темы в аспекте того, как не надо лечить пациентов с КРРПЖ. Она отметила, что рост ПСА не является достаточным критерием прогрессирования болезни и по одной этой причине не следует отменять терапию. Она напомнила о так называемом синдроме вспышки, когда у 12–18% больных возможна эскалация уровня ПСА на старте любой лекарственной терапии КРРПЖ. Понятие «на старте» может быть очень растяжимым по времени. Синдром вспышки на фоне ингибиторов андрогенного сигнала описан и через шесть, и через девять месяцев после начала терапии. Поэтому, подчеркнула профессор Волкова, повышение ПСА должно настораживать, но это недостаточный критерий для смены энзалутамида на другую терапию. [НОП \[2030\]](#)



ШКОЛА 20 ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ 20

Москва

даты: 28 апреля

место проведения:

AZIMUT Отель Олимпик Москва 4*

Олимпийский просп., 18/1

Ключевые тематики

- Онкогинекология
- Онкомамология
- Онкоурология
- Опухоли головы и шеи
- Меланома
- Опухоли торакальной локализации
- Абдоминальная хирургия
- Лучевая терапия в онкологии
- Гематология
- Колоректальная хирургия
- Паллиативная помощь в онкологии
- Организация онкологической помощи
- Медицинская реабилитация в онкологии

Организаторы



Ассоциация
организаторов
здравоохранения
в онкологии



PATRO

АОР

Ассоциация
Онкологов
России



РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ:

radioonco.ru

реклама

По вопросам участия обращайтесь:

Валерия Карева

Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 290

E-mail: support@radioonco.ru





Рак почки.

Многообразие видов и естественный отбор

На прошедшем в Москве XXIII Российском онкологическом конгрессе в рамках симпозиума «Рак почки. Многообразие видов и естественный отбор» рассматривались новые подходы к терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР), заметно расширяющие арсенал методов лечения данной нозологии.

В спутном симпозиуме приняли участие такие видные деятели российской онкоурологии, как Борис Яковлевич Алексеев, Всеволод Борисович Матвеев, Дмитрий Александрович Носов и Мария Игоревна Волкова. Приглашенным экспертом выступила профессор медицинского университета Вены Мануэла Шмидингер.

Современные стандарты терапии рака почки: обзор клинических рекомендаций



Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,

д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов (г. Москва)

Докладчик осветил основные исследования, приведшие к пересмотру клинических рекомендаций. На настоящий момент для лечения метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака зарегистрировано достаточно большое число препаратов. Сюда относятся таргетные препараты, ингибирующие ангиогенез (сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб, сорафениб, бевацизумаб), ингибиторы mTOR-сигнального пути (эверолимус и темсиролимус), иммуноонкологические препараты (ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб), а также цитокины и интерлейкины

(ИФН- α и ИЛ-2). Сделать выбор в условиях такого многообразия порой оказывается сложной задачей. В помощь клиницисту существуют отечественные (АОР и RUSSCO) и международные (NCCN, ESMO, EAU) рекомендации, которые четко регламентируют, какие терапевтические схемы относятся к предпочтительным режимам, какие к альтернативным, а какие могут быть использованы лишь у отдельных групп пациентов.

За последние годы клинические рекомендации несколько раз пересматривались. Если ранее при выборе первой линии терапии мПКР больше говорили о группе благоприят-



ятного и промежуточного прогноза, выделяя отдельно лишь пациентов с плохим прогнозом, то на настоящий момент с появлением новых вариантов лечения (комбинация ипилимумаба с ниволумабом, кабозантиниб) пациентов группы плохого прогноза объединяют с пациентами группы промежуточного прогноза.

Изменениям в терапии первой линии предшествовало исследование CheckMate 214, в котором комбинация ниволумаба с ипилимумабом сравнивалась с сунитинибом в группе больных с мПКР, ранее не получавших системной терапии. Комбинированное лечение показало преимущество перед терапией сунитинибом в отношении общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоты объективных ответов (ЧОО) у больных промежуточного и плохого прогноза. В группе пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию, реже отмечались нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени, однако частота прерывания лечения из-за НЯ была выше по сравнению с сунитинибом, что может быть связано с невозможностью индивидуального подбора дозы в случае применения иммуноонкологических препаратов.

Другим исследованием, результаты которого привели к пересмотру клинических рекомендаций, стал протокол KEYNOTE-426. В нем сравнивалась эффективность и безопасность комбинации пембролизумаба и акситиниба с сунитинибом также в качестве первой линии терапии мПКР. В отличие от комбинации ниволумаба с ипилимумабом комбинация пембролизумаба и акситиниба показала преимущество перед сунитинибом в отношении ОВ, ВБП и ЧОО вне зависимости от группы прогноза. Частота НЯ 3–4-й степени была выше в группе комбинированного лечения по сравнению с сунитинибом.

Еще одним препаратом, вошедшим в клинические рекомендации, стал кабозантиниб. В исследовании II фазы CABOSUN кабозантиниб сравнивался с сунитинибом в качестве первой линии терапии пациентов с мПКР промежуточного и плохого прогноза. Кабозантиниб показал достоверное преимущество в отношении ВБП и ЧОО. В группе кабозантиниба у каждого пациента отмечался частичный ответ на терапию, что в два раза выше показателя для терапии сунитинибом. Контроля над заболеванием удавалось достичь у трех из четырех пациентов, получавших кабозантиниб. В отношении медианы ОВ было показано численное преимущество в группе кабозантиниба, которое сохранялось на этапе как промежуточного, так и финального анализа данных. Редукция дозы препарата чаще отмечалась при терапии кабозантинибом, однако прерывание лечения из-за НЯ было одинаковым для обоих препаратов, а медиана длительности терапии кабозантинибом была в два раза дольше по сравнению с сунитинибом.

Таким образом, новыми стандартами первой линии терапии больных мПКР промежуточного и плохого прогноза стали комбинации акситиниба с пембролизумабом и ниволумаба с ипилимумабом. Согласно рекомендациям NCCN, кабозантиниб также является стандартом первой

линии терапии пациентов этой группы. А согласно клиническим рекомендациям ESMO, EAU, AOP и RUSSCO, кабозантиниб является альтернативной терапевтической опцией. Докладчик отметил, что применение кабозантиниба в качестве первой линии терапии мПКР промежуточного и плохого прогноза может быть клинически целесообразным у больных, которым иммунотерапия не показана, а также в ситуациях, когда требуется быстрый ответ на лечение, например, при наличии метастазов в функционально значимых зонах.

При пересмотре клинических рекомендаций серьезные изменения произошли и во второй линии терапии мПКР. Помимо ранее зарегистрированных акситиниба и эверолимуса в клиническую практику вошли такие препараты, как ниволумаб, кабозантиниб и комбинация ленватиниба с эверолимусом.

Комбинация ленватиниба с эверолимусом изучалась в исследовании II фазы, где в качестве препаратов сравнения применялись монотерапия ленватинибом и монотерапия эверолимусом. В каждой группе было около 50 пациентов. Согласно критериям включения, пациенты со светлоклеточным мПКР должны были получить только первую линию предшествующей анти-VEGFR-терапии. В группе комбинированного лечения было отмечено преимущество в ВБП, ОВ и ЧОО. Однако у 70% больных в группе комбинированного лечения были отмечены НЯ 3–4-й степени, и каждый четвертый больной был вынужден прекратить лечение из-за НЯ. Учитывая данную информацию, докладчик рекомендовал проявлять осторожность при применении комбинации ленватиниба с эверолимусом. Кабозантиниб для лечения мПКР после прогрессии на анти-VEGFR-терапии изучался в исследовании III фазы METEOR. В исследовании METEOR кабозантиниб сравнивался с эверолимусом и показал достоверное преимущество в отношении ОВ, ВБП и ЧОО. Профиль токсичности кабозантиниба был характерен для класса тирозинкиназных ингибиторов.

Ниволумаб во второй и последующих линиях терапии мПКР изучался в исследовании III фазы CheckMate 025. Как и в исследовании METEOR, в CheckMate 025 включались пациенты после прогрессии на анти-VEGFR-терапии, а эффективность ниволумаба сравнивалась с эффективностью эверолимуса. Ниволумаб показал достоверное преимущество в отношении ОВ и ЧОО, но не в отношении ВБП. ВБП была сопоставима в обеих группах сравнения.

Докладчик отметил, что, к сожалению, прямых сравнительных исследований между кабозантинибом, ниволумабом и акситинибом не проводилось. Однако доступны данные сетевых метаанализов. В частности, в исследовании В. Amzal и соавт.¹ было показано, что кабозантиниб имеет достоверное преимущество в отношении ВБП перед терапией акситинибом, ниволумабом и сорафенибом. Таким образом, стандартами терапии второй линии мПКР после предшествующего лечения антиангиогенными препаратами, согласно всем клиническим рекомендациям, являются два препарата – кабозантиниб и ниволумаб.

¹ Amzal B., Fu Sh., Meng J. et al. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 9. e0184423.

Новые возможности тирозинкиназных ингибиторов во второй линии терапии распространенного ПКР



Дмитрий Александрович НОСОВ,
профессор, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ
(г. Москва)

Расширение возможностей терапии второй линии имеет принципиальное значение для пациентов с мПКР, сказал Д.Н. Носов. К сожалению, у подавляющего большинства пациентов с распространенным ПКР через год после начала лечения развивается резистентность к проводимой терапии, и перед клиницистом встает проблема выбора второй линии лечения. В последние годы арсенал второй линии терапии мПКР существенно расширился. К давно известным препаратам акситинибу и эверолимусу добавилась иммунотерапия в виде ниволумаба, а также таргетные препараты кабозантиниб и лenvатиниб (в комбинации с эверолимусом).

Общим в механизме действия кабозантиниба и комбинации лenvатиниба с эверолимусом является способность ингибировать ангиогенез за счет действия на рецептор VEGF, который играет ключевую роль в канцерогенезе светлоклеточного ПКР. При этом помимо VEGFR кабозантиниб блокирует также и ряд других тирозинкиназ, включая MET и AXL. Известно, что высокая экспрессия MET и AXL ассоциирована с плохим прогнозом при мПКР. Кроме того, MET и AXL являются факторами, задействованными в развитии резистентности к антиангиогенной терапии. Таким образом, способность кабозантиниба одновременно блокировать VEGFR, MET и AXL позволяет ему преодолевать резистентность к проводимому ранее антиангиогенному лечению. Комбинация лenvатиниба с эверолимусом позволяет перекрыть несколько сигнальных путей, задействованных в развитии опухоли, за счет использования двух таргетных препаратов, направленных на разные внутриклеточные мишени. В регистрационном исследовании III фазы METEOR проводилось сравнение кабозантиниба с эверолимусом в группе пациентов с распространенным светлоклеточным ПКР после прогрессии на анти-VEGFR-терапии. 71% пациентов, рандомизированных в исследование, получили терапию кабозантинибом в качестве второй линии лечения, остальные 29% – в более поздних линиях. Большая часть пациентов на момент включения в исследование имела благоприятный или промежуточный прогноз (87%), у 62% были отмечены метастазы в легкие, 27% – в печень, 23% – в кости. Наиболее распространенными видами системной терапии в анамнезе были сунитиниб (64% пациентов) и пазопаниб (44% пациентов). Кабозан-

тиниб позволил достоверно увеличить медиану ВВП в два раза по сравнению с эверолимусом (7,4 против 3,9 месяца), ЧОО в пять раз (17% против 3%) и ОВ до 21,4 месяца (против 17,1 месяца в группе эверолимуса), при этом медиана времени до достижения объективного ответа была меньше двух месяцев. Результаты подгруппового анализа ОВ и ВВП позволили заключить, что преимущество кабозантиниба перед эверолимусом сохраняется во всех выделенных подгруппах. Среди наиболее частых НЯ 3–4-й степени в группе кабозантиниба были отмечены диарея, слабость, тошнота, ладонно-подошвенный синдром и гипертензия. Все эти НЯ характерны для класса тирозинкиназных ингибиторов. Несмотря на большую частоту развития НЯ 3–4-й степени в группе кабозантиниба по сравнению с эверолимусом (71 против 60%), а также большую частоту редукции дозы (62 против 25%), частота отмены терапии из-за НЯ в обеих группах сравнения была одинаковой (12 против 11%). Это говорит о том, что своевременный подбор дозы с учетом особенностей каждого пациента позволяет провести лечение до прогрессирования с сохранением эффекта от терапии. Кроме того, при сравнении качества жизни на терапии кабозантинибом и эверолимусом не было выявлено различий. При этом медиана времени до ухудшения состояния больного была достоверно больше для кабозантиниба (5,5 против 3,7 месяца).

На основании данных исследования METEOR кабозантиниб был включен в мировые и отечественные клинические рекомендации как стандарт терапии второй линии мПКР наряду с ниволумабом.

Прямых рандомизированных сравнительных исследований кабозантиниба и ниволумаба не проводилось. Однако опубликованы данные непрямых сравнений, в которых кабозантиниб показал достоверное преимущество в отношении ВВП по сравнению с ниволу-



Выбор второй линии лечения
основывается на предшествующей терапии,
индивидуальных особенностях пациента,
наличии сопутствующих патологий,
возможности контроля НЯ

мабом. По данным реальной клинической практики применения кабозантиниба и ниволумаба во второй линии терапии мПКР после предшествующей VEGF-терапии, терапия достоверно не отличалась в отношении ОВ, при этом частота контроля над заболеванием была выше в группе пациентов, получавших кабозантиниб. Терапия кабозантинибом и ниволумабом отличается по времени реализации противоопухолевого эффекта. По данным регистрационного исследования METEOR, медиана времени до достижения объективного ответа при применении кабозантиниба составила 1,9 месяца, при этом в исследовании CheckMate 025 медиана времени до достижения объективного ответа на терапию ниволумабом была 3,5 месяца.

Также интересным отличием между препаратами может быть их эффективность в зависимости от группы прогноза. При подгрупповом анализе регистрационных

исследований METEOR и CheckMate 025 видно, что клиническое преимущество кабозантиниба перед эверолимусом более выражено в группе пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом, в то время как в случае ниволумаба более выраженное клиническое преимущество перед эверолимусом наблюдается в группе промежуточного и плохого прогноза. В отличие от кабозантиниба и ниволумаба комбинация ленватиниба с эверолимусом не является стандартом терапии второй линии мПКР после прогрессии на анти-VEGF-терапии. Комбинация вошла в клинические рекомендации как альтернативный режим, наряду с акситинибом.

Выбор второй линии лечения во многом основывается на виде предшествующей терапии, индивидуальных особенностях пациента, наличии сопутствующих патологий, возможности контроля НЯ.

Европейский опыт применения кабозантиниба для терапии ПКР по данным реальной клинической практики



Manuela SCHMIDINGER,
профессор Medical University of Vienna

На настоящий момент в Австрии пациентам доступны все зарегистрированные в мире препараты для терапии рака почки. Все пациенты получают как минимум две линии лечения, при этом медиана количества курсов составляет 5. В текущей клинической практике в первой линии терапии предпочтение отдается сунитинибу, тивозанибу (препарат не зарегистрирован в РФ) и комбинации пембролизумаба с акситинибом для пациентов с благоприятным прогнозом, а также комбинация ниволумаба с ипилимумабом и пембролизумаба с акситинибом для пациентов промежуточного и плохого прогноза. Пациентам промежуточного и плохого прогноза с непереносимостью иммуноонкологических препаратов, а также с обширным опухолевым поражением или наличием метастазов в кости в качестве первой линии терапии тоже может быть назначен кабозантиниб.

Во второй линии терапии больные получают преимущественно ниволумаб и кабозантиниб, также применяется комбинация ленватиниба с эверолимусом. Профессор Schmidinger привела несколько клинических примеров, иллюстрирующих результаты применения кабозантиниба при терапии светлоклеточного мПКР в реальной практике.

Пациенту RB на момент постановки диагноза было 64 года. В первой линии терапии RB получал сунитиниб.

Время до прогрессирования составило 12 месяцев. После прогрессирования ему был назначен ниволумаб, но после первой инфузии у пациента был отмечен пневмонит, который стал причиной отмены терапии. Пациент начал терапию кабозантинибом в дозе 60 мг ежедневно. На настоящий момент он продолжает терапию кабозантинибом уже более 30 месяцев. На фоне терапии отмечен продолжительный частичный ответ. Во время приема кабозантиниба пациент не только продолжал работать, но даже написал кандидатскую диссертацию.

У пациента WH спустя 17 лет после нефрэктомии по поводу светлоклеточного ПКР был отмечен рецидив заболевания в виде множественных метастазов в легких, а также поражения грудной стенки с разрушением девятого ребра. Через два месяца после диагностики рецидива у пациента развился ателектаз левой нижней доли легкого. Пациент был отнесен к группе промежуточного прогноза на основании критериев IMDC – наличия двух факторов риска (анемия, тромбоцитоз). Было принято решение начать лечение кабозантинибом. Через шесть недель от начала терапии у пациента перестали пальпироваться метастазы в грудной стенке, тромбоциты и гемоглобин вернулись к норме. На настоящий момент лечение продолжается 11 месяцев.



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

Профессор Schmidinger отметила, что описанные выше примеры не являются случайностью. В медицинском университете Вены были проанализированы истории болезни 48 пациентов, получивших терапию кабозантинибом по поводу мПМКР. У 60% пациентов в анамнезе была нефрэктомия, 90% имели подтвержденный гистологически диагноз светлоклеточного ПКР, большинство пациентов (93%) имели промежуточный или благоприятный прогноз по IMDC. 17% пациентов получили кабозантиниб в качестве

первой линии терапии. В ходе данного исследования не было выявлено новых НЯ, не отмеченных в рамках регистрационного исследования. ЧОО составила 31%, было зафиксировано три полных ответа. Медиана ВВП составила 9,8 месяца, ОВ – 18,6 месяца. Профессор отметила, что эффективность и переносимость кабозантиниба в реальной клинической практике в неотобранной популяции пациентов сопоставимы с данными регистрационных клинических исследований.

Первый опыт применения кабозантиниба в России



Мария Игоревна ВОЛКОВА,

д.м.н., отделение урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России (г. Москва)

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина первый опыт терапии препаратом кабозантиниб был получен в рамках программы раннего доступа. На настоящий момент проанализированы предварительные результаты небольшой серии наблюдений, включающей 12 пациентов со светлоклеточным ПКР. Пациенты получали кабозантиниб в качестве второй или последующей линии терапии. Начальная доза кабозантиниба составила 60 мг в сутки. В настоящее время медиана количества завершенных циклов равна 4. За время наблюдения у 50% больных доза была редуцирована до 40 мг в сутки, еще у одного пациента доза была редуцирована до 20 мг. В среднем до редукции дозы прошло 70 дней лечения. Перерыв в лечении потребовался четырем больным. Отмены терапии из-за НЯ отмечено не было. Ответ на лечение оценивался у 10 из 12 пациентов. При медиане наблюдения пять месяцев частичный ответ был отмечен у 20% пациентов, стабилизация заболевания – у 80% пациентов.

В качестве иллюстрации М.И. Волкова привела два клинических примера пациентов из программы раннего доступа.

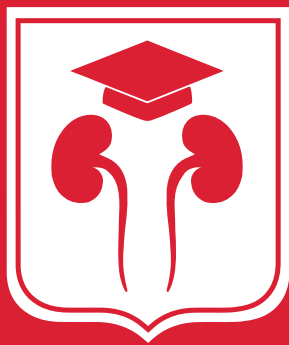
Первая пациентка 78 лет, у которой был диагностирован светлоклеточный почечно-клеточный рак с множественными метастазами в печени. Пациентка была отнесена к группе промежуточного прогноза IMDC на основании наличия двух факторов риска. До назначения кабозантиниба пациентка в течение семи месяцев получала терапию пазопанибом с наилучшим ответом на терапию в виде стабилизации заболевания. На терапии кабозантинибом был отмечен частичный ответ. Спустя шесть месяцев терапии пациентка продолжает получать лечение кабозантинибом.



При медиане наблюдения 5 месяцев частичный ответ на кабозантиниб был отмечен у 20% пациентов, стабилизация заболевания – у 80% пациентов

Вторая пациентка 56 лет, которой более 15 лет назад была выполнена радикальная нефрэктомия по поводу рака левой почки. Через 10 лет после операции была выполнена торакоскопическая резекция метастаза легкого. Однако через несколько месяцев после резекции у нее появились многочисленные метастазы в медиастинальные лимфоузлы. Пациентка последовательно получила терапию пазопанибом, эверолимусом и ниволумабом. В четвертой линии началась терапия кабозантинибом в рамках программы широкого доступа. Через два месяца после начала лечения был отмечен частичный ответ, сохраняющийся по настоящее время. После окончания второго цикла терапии доза кабозантиниба была редуцирована до 40 мг в сутки из-за развития ладонно-подошвенного синдрома 3-й степени. В настоящее время пациентка завершила шесть циклов терапии. Больная продолжает лечение, при этом токсичность его не превышает 1-й степени тяжести.

Мария Игоревна отметила, что у группы неотобранных больных диссеминированным ПКР, резистентным к антиангиогенной терапии, кабозантиниб продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и позволил добиться контроля над опухолью. Коррекция дозировки позволила контролировать НЯ. [НОП \[2030\]](#)



X МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА



Департамент здравоохранения
города Москвы



МГМСУ
им. А. И. Евдокимова



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова



Европейский медицинский
центр



Европейская ассоциация
урологов



Российское общество
урологов

23–24 АПРЕЛЯ 2020

Гостиница «Славянская»,
площадь Европы, 2, Москва

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ:

- андрология;
- мужское бесплодие;
- эректильная дисфункция;
- онкоурология;
- лазерная хирургия в урологии;
- инфекции мочевой системы

По вопросам участия обращаться:

+7 (495) 646-01-55

uroscool@ctogroup.ru

urostandart.moscow



Возможности поздних линий химиотерапии диссеминированного рака молочной железы

В январе 2020 г. в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» при поддержке компании «Р-Фарм» состоялся сателлитный симпозиум «Возможности поздних линий химиотерапии диссеминированного рака молочной железы». В нем приняли участие ведущие российские специалисты, занимающиеся проблемами РМЖ. Эксперты рассказали об особенностях применения современных препаратов для химиотерапии и практическом опыте лечения пациентов на поздних стадиях заболевания.

Современные возможности лечения диссеминированного рака молочной железы после прогрессирования на первой линии терапии



Людмила Григорьевна ЖУКОВА,

д.м.н., профессор РАН, ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (г. Москва)

Эксперт представила обзор последних исследований, который показал, как изменилась тактика лечения РМЖ у пациенток, получивших не менее одной линии стандартной терапии. Л.Г. Жукова напомнила, что одну линию получают практически все больные и для первой линии уже есть сформировавшиеся стандарты лечения. Но выбор второй линии терапии уже бывает не таким однозначным, поэтому врач должен четко понимать, что именно нужно назначать каждой конкретной пациентке.

19 января 2020 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть) опубликовала обновленные рекомендации по лечению РМЖ. В них указано, что большинство пациентов являются кандидатами для проведения множественных линий системной терапии. Когда возникает необходимость изменения варианта терапии, современный подход к лечению РМЖ после первой линии требует взвесить все ожидаемые риски и пользу от назначения дополнительной линии терапии в зависимости от общего состояния



пациентки и ее предпочтений. Но в таком подходе есть некоторые нюансы.

Первый нюанс связан с тем, что РМЖ – это очень разные опухоли, объединенные одним органом происхождения. На основании молекулярно-генетического тестирования опухоли подразделяются на несколько видов, которые требуют разных вариантов терапии. Для гормоноположительного РМЖ есть достаточное количество лекарственных опций: эндокринотерапия (ЭТ), химиотерапия (ХТ), CDK4/6-ингибиторы, mTOR-ингибиторы, PIK3CA-ингибиторы. Для HER2+ РМЖ обсуждается несколько вариантов: антиHER2-препараты, ЭТ, ХТ и, конечно же, ряд пока исследуемых препаратов с различными механизмами действия. Для РМЖ с тройным негативным фенотипом применяется не только ХТ – для этого подтипа уже обсуждается и используется иммунотерапия. Новым выделяемым вариантом является BRCA-ассоциированный РМЖ, при котором обсуждаются платиновые схемы ХТ и PARP-ингибиторы, уже используемые для лечения этого подтипа РМЖ.

Среди всех типов РМЖ после первичного раннего лечения отдаленные метастазы развиваются примерно у 40% пациентов, а медиана выживаемости длительное время составляла в среднем от двух до трех лет, но в каждом подтипе есть и долгожители, которые живут с заболеванием 10, 15 и даже 20 лет. Однако только 15% всех больных РМЖ доживают до пяти лет и больше, причем выживаемость зависит от подтипа РМЖ. Наиболее благоприятным подтипом является HER2+ РМЖ, так как опухоль научились хорошо блокировать. К этому подтипу очень близок по выживаемости люминальный РМЖ, а для трижды негативного рака еще только начали подбирать какие-то отдельные решения и специфические препараты.

Бесспорным является факт, что при всех подтипах пациенты на каком-то этапе обязательно получают ХТ, так как без нее представить лечение РМЖ невозможно. Но дальше в зависимости от подтипа рака специалисты обсуждают различные варианты лечения: гормонотерапию (ГТ), анти-HER-терапию, специфические таргетные препараты, ингибиторы отдельных путей активации, а при BRCA-ассоциированном РМЖ рекомендуются PARP-ингибиторы. Л.Г. Жукова сообщила о современных возможностях лечения диссеминированного рака молочной железы после прогрессирования на первой линии терапии с точки зрения возможностей ХТ. При выборе ХТ за пределами первой линии лечения врачи вынуждены действовать практически наугад. Но сейчас для ХТ РМЖ официально используется очень много лекарственных наименований, и из них можно составить сотни комбинаций. В зависимости от подтипа РМЖ число линий ХТ может колебаться от одной до неисчислимого множества. Первую линию получают почти 100% больных независимо от подтипа опухоли, но в последующих линиях наибольшее количество вариантов ХТ появляется именно у подтипа HER2+ РМЖ, а для гормоноположительного есть намного меньше линий лечения. Эффективность ХТ напрямую зависит от линии применения, так как непосредственная эффективность каждого последующего режима все-таки уменьшается, поскольку опухоль приспосабливается, появляется резистентность и другие сопутствующие эффекты. Чтобы выяснить, сколько линий терапии в среднем получают пациентки и какова эффективность этих линий в за-

висимости от подтипа, было проведено несколько больших наблюдательных исследований. Одним из них является мультицентровое ретроспективное наблюдательное исследование CASCADE. Результаты показали, что более 50% больных получают как минимум три линии лечения. Но если эффективность первой линии ожидается у 70–75% пациенток, то начиная со второй линии потенциально ожидаемая эффективность этой и следующих линий лечения падает. Выживаемость больных снижается пропорционально в зависимости от того, на какой линии начато наблюдение, за исключением пациенток с HER2+ РМЖ, что связано с возможностями эффективной блокады HER2-рецепторов и восстановления за счет этого чувствительности к ХТ и другим возможным опциям лекарственного лечения.

В РФ для лечения больных, получавших антрациклины и/или таксаны, официально зарегистрированы такие препараты, как капецитабин, винорельбин, гемцитабин, наб-паклитаксел и иксабепилон. Интересно отметить, что гемцитабин официально одобрен для лечения РМЖ только в 13 странах. Но самым изученным препаратом и самой первой из всех этих опций остается эрибулин, который долго лидировал по всем позициям как единственный препарат с доказательной базой по увеличению выживаемости. Он показал возможное увеличение общей выживаемости (ОВ) по сравнению с капецитабином и группой контроля. Медиана ОВ у пациентов на эрибулине, получавших до этого антрациклины или таксаны (то есть это третья линия терапии для метастатического РМЖ), составляет 13,5 месяца. Такие результаты не являются впечатляющими, но было выявлено, что при назначении эрибулина раньше – во второй линии – можно увеличить ОВ до 16 месяцев, что является очень хорошим результатом.

Еще один препарат, изученный в исследовании III фазы, – это наб-паклитаксел. Результаты ретроспективного анализа показали его преимущества по сравнению с классическими таксанами именно в этой группе больных, получавших ХТ по поводу метастатического РМЖ. Таким образом, наб-паклитаксел можно считать лекарственной опцией для пациентов, получавших антрациклины либо по поводу метастатического РМЖ, либо за весь период болезни РМЖ, так как такая терапия показала увеличение как выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и ОВ.

Подводя итог анализу приведенных исследований, профессор сделала вывод, что при использовании комбинаторных режимов можно ожидать больший объективный ответ и даже чуть большую медиану ВБП, но ценой большей токсичности. Вне зависимости от того, менялся ли режим терапии из-за токсичности или проводилось последовательное изменение вариантов применения цитостатиков, медиана ОВ не увеличилась. При этом, если необходимо получить быстрый противоопухолевый ответ, приходится вводить комбинаторный режим, пусть и ценой большей токсичности, но потом врачи стараются снова уйти на моно-ХТ.

Эксперт отметила, что в целом эффективность каждой последующей линии бывает меньше. Результат достигается не за счет интенсификации режима, а за счет использования препаратов с иным механизмом действия, но предсказательные факторы эффективности того или иного варианта ХТ не установлены. В настоящее время нет ни одного валидиро-



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

ванного теста с доказательной базой, который бы позволил выявить некую характеристику опухоли и определить, какой препарат будет эффективен или неэффективен в конкретном клиническом случае. Стандартным подходом к ХТ РМЖ является последовательное назначение монотерапии, за исключением состояний, когда требуется достижение немедленного противоопухолевого ответа. Какого-либо определенного варианта для первой или последующих линий терапии в настоящее время не существует – выбор варианта терапии обусловлен множеством факторов. Все режимы ХТ, за исключением антрациклинов, имеющих кумулятивную токсичность, должны продолжаться до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Таким образом, при назначении ХТ нет никаких установленных алгоритмов или предсказательных факторов, поэтому каждый врач должен полагаться только на собственный опыт и понимание конкретной клинической ситуации.

Л.Г. Жукова также сообщила о том, что изменилось в терапии распространенного ГР+ РМЖ. ЭТ стала более таргетной: требуется обязательное подтверждение гормонопозитивности опухоли. В настоящее время уже определены ее критерии, и теперь ЭТ должна назначаться пациентам с любым определяемым уровнем рецепторов эстрогена и/или прогестерона в соответствии с той методологией, которая валидирована для определения гормонопозитивности. Важным моментом также являются критерии менопаузы. Доказано, что ГТ лучше работает при менопаузе, поэтому ни одной женщине до 60 лет нельзя верить на слово, а необходимо обязательно определить, действительно ли она находится в менопаузе или нет, определив уровень в крови эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Следует признать, что лучшим вариантом подтверждения менопаузы при метастатическом РМЖ является овариоэктомия.

Изменилась концепция выбора варианта первой линии терапии: до получения данных об увеличении ОБ использовался принцип назначения препаратов «от простого к сложному»: тамоксифен → ингибиторы ароматазы → фулвестрант. В настоящее время, начиная с 2018 г., есть подтверждения, что определенные лекарственные схемы ЭТ влияют на ОБ. Подтверждено увеличение ОБ у пациентов, получивших в первой линии лечения комбинацию CDK4/6-ингибиторов и ЭТ. Исследования показали беспрецедентные результаты в отношении времени до прогрессирования: использование любой комбинации (рибоциклиб, палбоциклиб, абемациклиб + ингибиторы ароматазы или фулвестрант) позволяет преодолеть двухлетний рубеж. На основании доказательной базы увеличения ОБ комбинация CDK4/6-ингибиторов и ЭТ стала стандартом первой линии ЭТ.

За последние годы также были определены критерии гормонорезистентности, которые отличаются при нео- или адьювантной терапии и при метастатической болезни. Первичной гормонорезистентностью при терапии метастазов РМЖ является раннее прогрессирование в течение первых шести месяцев, вторичной – прогрессирование за пределами шести месяцев, для нео- или адьювантных режимов – два года.

С 2013 г. появились возможности усиленной ЭТ. Первым примером подобной терапии явилась комбинация эверолимуса с экземестаном, продемонстрировавшая, что у предле-

ченных пациентов можно получить двукратное увеличение медианы ВБП, причем независимо от других характеристик пациента или опухоли.

Эксперт заявила, что современные принципы эндокринотерапии распространенного РМЖ включают использование наиболее эффективного варианта в первой линии, причем терапия должна проводиться до однозначного прогрессирования, зафиксированного при адекватном обследовании и клинической оценке симптоматики процесса. Старый алгоритм, предполагающий применение трех последовательных линий ЭТ, может быть приемлем только для больных с гормоночувствительным заболеванием, то есть ответивших на CDK4/6-ингибиторы с ЭТ. При малом шансе ответа на последующие линии ЭТ является оправданным более ранний (а не после трех линий) переход на ХТ, так как комбинация эверолимус + экземестан по токсичности сопоставима с моно-ХТ. При подтверждении в опухоли мутации PIK3CA рекомендуется проведение таргетной терапии (комбинация PIK3CA-ингибитор + фулвестрант).

Профессор Жукова рассказала о современных принципах терапии HER2+ распространенного РМЖ. Для такого подтипа анти-HER2-терапия может быть назначена только при подтвержденном HER2+ статусе в инвазивном компоненте опухоли, причем анти-HER2-терапия должна быть максимально ранней. Лучшим вариантом первой линии является использование двойной блокады HER2-рецепторов комбинацией пертузумаба и трастузумаба в сочетании с ХТ. Во второй линии наиболее эффективной опцией при прогрессировании на трастузумаб-таксан-содержащей терапии является назначение трастузумаба эмтанзина. Каждая линия должна продолжаться до прогрессирования либо до развития непереносимой токсичности, а при прогрессировании на трех последовательных линиях анти-HER2-терапии либо при ECOG > 3 терапия признается нецелесообразной. После двух стандартных линий единых принципов выбора последующих вариантов не разработано. Смена анти-HER2-препарата и/или комбинаторного агента (ХТ, ЭТ) проводится на основании общих принципов изменения режимов лечения при HER2-негативном РМЖ.

Новой лекарственной опцией является комбинация туканина с трастузумабом и капецитабином, позволяющая получить у сильно предлеченных пациентов 41% объективных ответов, при этом медиана ВБП составила 7,8 месяца, медиана ОБ – 22 месяца, а двухлетняя ОБ – почти 45%.

Еще одной новой опцией из препаратов анти-HER2-направленности является трастузумаб дерукстекал. Этот препарат показал высочайшую эффективность даже у тех больных, которые прогрессировали на трастузумабе эмтанзине. У пациентов, получивших в среднем шесть линий лечения (от двух до 27 линий), было получено 60% ответов, медиана длительности ответа составила 15 месяцев, а при метастазах в головной мозг – 18,5 месяца. Единственным противопоказанием для этой опции является интерстициальная болезнь легких.

Эксперт также сообщила о PARP-ингибиторах, недавно одобренных для терапии пациенток с BRCA-ассоциированным РМЖ. Исследование OlupriAD показало, что терапия олапарибом, по сравнению со стандартными вариантами химиотерапии, имеет преимущества в отношении объективного ответа и ВБП, прежде всего для пациенток с HER2- РМЖ и доказанной мутацией в генах BRCA 1 или 2.

Еще один PARP-ингибитор – это препарат талазопариб. Исследование EMBRACA продемонстрировало сходные с исследованием OlupriAD результаты: увеличение медианы ВВП и тенденцию к увеличению медианы ОВ у таких больных. Подводя итог, профессор Жукова отметила, что РМЖ – это очень разные опухоли, объединенные одним органом про-

исхождения, и это самые лечимые опухоли. Выбор врачом варианта терапии зависит от многих факторов, которые необходимо учитывать. При адекватной терапии метастатического РМЖ специалисты могут добиться того, чтобы пациенты жили дольше и вели максимально полноценную жизнь, но результат лечения зависит от опыта и мудрости врачей.

Икземпра в терапии диссеминированного рака молочной железы – от теории к практике



Мона Александровна ФРОЛОВА,

к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва)

В настоящее время в лечении диссеминированного РМЖ, особенно гормонозависимого и HER2+, достигнуты большие успехи, так начала выступление М.А. Фролова. Эти успехи стали возможны благодаря появлению новых таргетных препаратов, которые применяются в комбинации с ХТ и ЭТ. В то же время практически единственной опцией при лечении распространенного тройного негативного РМЖ является химиотерапия. В связи с этим эксперт подробно рассказала о препарате иксабепилон, который в настоящее время рекомендован NCCN, AOP и RUSSCO.

Иксабепилон – это цитостатический агент, представитель нового класса цитостатиков – эпотилонов. Как и таксаны, является антимицротрубочковым агентом. Подавляющее большинство больных РМЖ в качестве нео- или адъювантной терапии или в первых линиях терапии по поводу диссеминированного процесса получают таксаны. К сожалению, на фоне такого лечения или после него развивается резистентность, что ухудшает результаты лечения. Механизмы развития резистентности могут быть разными, в том числе гиперэкспрессия Р-гликопротеина и гиперэкспрессия бета-тубулина 3-го класса, мутации бета-тубулина. Несмотря на похожие механизмы действия, эпотилоны имеют возможность противостоять резистентности, так как они являются слабым субстратом для Р-гликопротеина и эффективны при мутациях и экспрессии бета-тубулина.

Препарат Икземпра (иксабепилон) изучается достаточно давно. Был проведен ряд регистрационных исследований: в одном изучалась монотерапия, в других – комбинация. В 2007 г. препарат Икземпра получил одобрение FDA, и с тех пор около 40 000 пациентов во всем мире находились на терапии этим препаратом в реальной клинической практике. В качестве монотерапии препарат изучался у сильно предлеченных больных, которые уже получили антрациклины, таксаны и капецитабин. У 86% пациенток были висцеральные метастазы, треть больных имели тройной негативный подтип, 48% больных получили уже три линии по поводу метастатической болезни. При частоте ответов 11,5% медиана ВВП составила 3,1 месяца, а ОВ – 8,6 месяца. Что касается

токсичности, то основным побочным явлением оказалась нейтропения 3–4-й степени, которая была зарегистрирована у половины больных. Вторым наиболее частым побочным эффектом была периферическая сенсорная нейропатия: у 49% пациентов она была 1–2-й степени, и был всего один случай нейропатии 4-й степени. Надо отметить, что, так как пациенты уже были сильно предлечены, у 27% из них на момент начала терапии уже была нейропатия 1–2-й степени. Два исследования, которые суммарно охватили 2000 больных, изучали комбинацию иксабепилона с капецитабином. У 84% пациентов были висцеральные метастазы, у четверти больных – тройной негативный подтип, подавляющее большинство больных получили одну-две линии по поводу метастатической болезни. Результаты исследования показали достоверное увеличение частоты ответов на комбинированную терапию по сравнению с терапией капецитабином в монорежиме, и медиана ВВП составила порядка шести месяцев против четырех месяцев при применении капецитабина в монорежиме. Основными побочными явлениями в комбинированной группе были нейтропения и нейропатия, но показатели были практически такими же, как и при использовании иксабепилона в монорежиме. Эксперт отметила, что периферическая нейропатия бывает очень большой проблемой. Несмотря на развитие нейропатии, терапия иксабепилоном может быть продолжена в редуцированной дозе. После редукции дозы пациенты получали в среднем еще три курса терапии, и полное разрешение нейропатии 3–4-й степени или снижение ее до 1-й степени наступало в среднем через шесть недель.

Были проведены сравнительные исследования иксабепилона и эрибулина в отношении развития нейропатии. Известно, что эрибулин тоже может вызывать нейропатию. На терапии иксабепилоном нейропатия развивается быстрее – 11 недель против 35 недель, но и разрешение ее происходит быстрее – в течение 10 недель против 48 недель на терапии эрибулином. Стандартом является редукция дозы сразу при развитии нейропатии 1-й или 2-й степени, что позволяет не прерывать лечение.



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

Комбинация иксабепилона с карбоплатином изучалась при тройном негативном и люминальном HER2-негативном подтипах рака молочной железы. В этом исследовании отмечалась более низкая частота нейропатии – всего 9%. Основной проблемой этой терапии была тромбоцитопения – она составила 42%, хотя 3–4-я степень составила только 5%. Частота объективных ответов составила порядка 28–30%. М.А. Фролова подчеркнула, что если при диссеминированном гормонозависимом и HER2-позитивном подтипах рака молочной железы у специалистов есть множество эффективных опций терапии, то при тройном негативном раке клиническая ситуация является достаточно сложной, выживаемость при этом подтипе существенно хуже. И обнадежить пациентку с таким диагнозом, к сожалению, практически нечем. Для этого подтипа характерно раннее прогрессирование, что ограничивает возможности терапии. Если при других подтипах можно начать лечение таксанами, то при тройном негативном раке прогрессирование может наблюдаться даже в течение первого года после окончания нео- или адьювантной терапии таксанами и надо искать другие опции лечения. Было показано, что продолжительность первой линии лечения метастатического тройного негативного РМЖ составляет 12 недель, второй линии – 9 недель, а третьей – всего четыре недели, причем только 50% пациентов получают третью линию терапии, а для остальных, к сожалению, лечение заканчивается очень печально. Медиана ОВ составляет всего лишь 12–15 месяцев.

Эксперт сообщила об эффективности различных режимов ХТ в качестве первой линии терапии при тройном негативном РМЖ. Если при монотерапии, например, таксанами она составляет порядка пяти месяцев, а препаратами платины – три месяца, то комбинированные режимы имеют несколько более высокую эффективность – порядка семи месяцев. Исследования показывают предпочтительность монотерапии при метастатическом РМЖ, однако для пациентов с метастатическим тройным негативным раком с быстрым прогрессированием и выраженными симптомами (например, при метастазах в легких с выраженной одышкой) может быть зарезервирована опция комбинированной ХТ, поскольку у них нет времени ждать. Пациенты, к сожалению, просто не доживают до каких-либо последующих линий лечения: на монотерапии при тройном негативном раке медиана ВВП у предлеченных больных составила всего три месяца.

Комбинация иксабепилона с капецитабином показала результаты, которые близки к эффективности этой комбинации во всей группе больных: медиана ВВП составила 5,6 месяца во всей группе и 4,2 месяца в подгруппе с тройным негативным подтипом. Снижение относительного риска прогрессирования составило 36%. В подгруппе с тройным негативным подтипом также были сильно предлеченные больные, получившие антрациклины и таксаны. Капецитабин в монорежиме показал неудовлетворительные результаты – медиана ВВП составила всего 1,7 месяца при тройном негативном подтипе. Доктор Фролова рассказала о собственном опыте изучения эффективности комбинации иксабепилона с капецитабином в программе, проводимой в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Целью является изучение эффективности применения этой комбинации при тройном негативном раке и других подтипах. На сегодняшний день в рамках программы накоплен опыт терапии 14 пациентов с тройным негативным подтипом. Медиана возраста

составила 50 лет, медиана количества пораженных органов – 2 (1–4). Большинство больных имели висцеральные метастазы, около 50% – поражение легких, 23% – поражение печени, 42% – локорегионарные метастазы, а у одной больной было метастатическое поражение головного мозга. Медиана количества предшествующих линий ХТ – 1 (1–4), 100% участников исследования получили таксаны, более 90% получали антрациклины. Более 70% больных получали иксабепилон в комбинации с капецитабином. Если пациентки ранее уже получали капецитабин, то иксабепилон назначался в комбинации с карбоплатином, а одна пациентка получала иксабепилон в монорежиме.

Результаты продемонстрировали медиану ВВП, близкую к результатам других исследований, приведенных выше, – она составила 3,8 месяца (1,4–12,9 месяца). Медиана количества курсов терапии – 6 (2–9). Эксперт также рассказала о токсичности терапии в реальной клинической практике. Как правило, при тройном негативном подтипе больные переходят от одной линии терапии к другой без перерыва и у них сохраняются побочные эффекты от предыдущей терапии, поэтому частота побочных явлений бывает очень высокой. Как и ожидалось, основным побочным эффектом была нейтропения. Были зафиксированы и другие побочные явления: тромбоцитопения (в 21% случаев 3–4-й степени), полинейропатия (в 7% случаев 3–4-й степени), ладонно-подошвенный синдром и артралгия/миалгия 1–2-й степени наблюдались более чем у половины больных. М.А. Фролова отметила, что, несмотря на высокую частоту нейтропении, фебрильная нейтропения развилась всего в одном случае, а два из трех случаев тромбоцитопении зафиксированы на терапии комбинацией с карбоплатином. Частота редукции дозы иксабепилона составила 57% и не повлияла на эффективность.

Эксперт также сообщила, что в программу была включена одна пациентка с люминальным HER2-негативным мРМЖ, которая получала Икземпру (иксабепилон) в монорежиме в качестве третьей линии ХТ. До этого она получала многочисленные линии ГТ и ХТ. Проведено три курса ХТ. Из нежелательных явлений отмечены миалгия 2-й степени и полинейропатия 2-й степени. Также были включены две пациентки с HER2-позитивным метастатическим РМЖ, очень сильно предлеченные – на той стадии, когда практически все опции были уже использованы. Одна получала иксабепилон с трастузумабом в четвертой линии, вторая – в пятой линии. Обе пациентки получили по шесть курсов ХТ, и у них из побочных явлений были отмечены мукозит и астения. М.А. Фролова напомнила, что специалисты стремятся сохранить высокое качество жизни пациентов, но побочных явлений избежать невозможно, так как они есть практически у всех препаратов. До начала изучения данного режима у препарата иксабепилон была репутация высокой токсичности и невысокой эффективности, поэтому специалисты относились к нему скептически. Но исследования показали, что комбинация иксабепилона с капецитабином является вполне законным вариантом и может рассматриваться наряду с другими вариантами лечения метастатического РМЖ, особенно тройного негативного подтипа.

Изучение препарата Икземпра продолжается, и специалисты надеются, что данная лекарственная опция станет более широко применяться в России в реальной клинической практике. [НОП \[2030\]](#)

ИКЗЕМПРА®

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРЕОДОЛЕТЬ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Сильная духом
как и ее терапия

- повышение частоты объективных ответов до 35-43% ($p < 0,0001$)^{1,2}
- увеличение выживаемости без прогрессирования до 6,2 мес. ($p = 0,0005$)² и снижение риска прогрессирования заболевания на 25% ($p = 0,0003$)¹
- в подгруппе больных с неблагоприятным прогнозом увеличение общей выживаемости до 14 мес. (OR=0,76; 95% ДИ, 0,6-0,96)² и снижение риска смерти на 15% (OR= 0,85; 95% ДИ, 0,75-0,98, $p = 0,0231$)²

Терапия местно-распространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)³

Регистрационный номер: ЛП-000585
Торговое название: Икземпра® (Ixemptra®)
Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство
Код АТХ: L01DC04

Икземпра® (иксабепилон) - представитель класса эпитонолов, ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ тубулина, включая повышающую устойчивость к таксанам ВIII-изоформу, обладает низкой чувствительностью к факторам опухолевой устойчивости (MRP-1 и P-gp), а также антиангиогенным эффектом, что приводит к апоптозу опухолевых клеток. Показания к применению: Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы при неэффективности предшествующей терапии: в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами; в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами. Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза препарата Икземпра® - 40 мг/м² в виде 3-х часовой в/в инфузии каждые 3 недели. Коррекцию дозы проводят в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови. Необходимо снизить дозу на 20% в случае развития: нейтропении 2 степени ≥ 7 дней и 3 степени < 7 дней, любой токсической реакции 3 степени, нейтропении < 500 клеток/мкл в течение ≥ 7 дней, фебрильной нейтропении, количества тромбоцитов < 25000 /мкл или тромбоцитов < 50000 /мкл с кровотечением. Если токсические реакции рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20%.

Данный материал является специализированным изданием для медицинских работников, не является инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере её не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Икземпра®.

Литература: 1. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. J. Clin. Oncol. 2007;25(33):5210-1
2. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., et al. J. Clin. Oncol. 2010;28(20):3256-63
3. Инструкция по медицинскому применению препарата иксабепилон (Икземпра) от 18.10.2016

При повышении АСТ и АЛТ требуется коррекция дозы согласно инструкции по медицинскому применению. Противопоказания: Выраженная (3-4 степени) гиперчувствительность в анамнезе к Кремофору EL или его производным; абсолютное количество нейтрофилов < 1500 клеток/мкл или тромбоцитов < 100000 клеток/мкл; в комбинации с капецитабином: при активности АСТ или АЛТ в 2,5 раза $> \text{ВГН}$, или сывороточного билирубина $> \text{ВГН}$; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет. С осторожностью: сахарный диабет (СД), нейропатия, печеночная недостаточность, нарушения функции сердечно-сосудистой системы в анамнезе. Побочное действие: Наиболее частые ($> 20\%$ пациентов) нежелательные явления при монотерапии: периферическая нейропатия, в основном, сенсорная, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алопеция, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея. У $> 20\%$ пациентов на комбинированной терапии также развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор. Очень частые ($\geq 1/10$) и частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$) побочные явления: нейтропения (в т.ч. фебрильная), тромбоцитопения, анемия, лейкопения; головные боли; периферическая двигательная нейропатия, головокружение, изменение вкуса, бессонница; алопеция; синдром эритродизестезии пальцев рук и ног; гиперпигментация, высыпания, зуд, шелушение кожи; поражение ногтей; боли скелетных мышц; одышка, кашель; анорексия; дегидратация; абдоминальные боли, тошнота; ГЭРБ; ИВДП; лихорадка, отек, боли в области грудины, слезотечение; гиперчувствительность. Особые указания: Всем пациентам проводят премедикацию блокаторами H₂- и H₁-гистаминовых рецепторов. При развитии реакций гиперчувствительности при последующих циклах вводят глюкокортикостероиды, возможно увеличение времени инфузии. Миелосупрессия дозозависима. При СД или уже имеющейся нейропатии повышен риск тяжелой нейропатии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии - снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Срок годности: 3 года.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата Икземпра® просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506, Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru

«Р-Фарм», 123154, Россия, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7(495) 956-79-37, факс +7(495) 956-79-38 www.r-pharm.com





О чем молчат клинические рекомендации

В январе 2020 г. в рамках Большой конференции RUSSCO «Пак молочной железы» состоялся сателлитный симпозиум «О чем молчат клинические рекомендации». Мероприятие проходило при поддержке компании Eisai. На симпозиуме обсуждали особенности практического применения клинических рекомендаций и оптимальной тактики лечения пациенток с HER2-/HR+ метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) после предшествующей терапии CDK4/6-ингибиторами. Участники симпозиума говорили о том, что использование клинических рекомендаций в рутинной клинической практике подразумевает получение исчерпывающих ответов во всех ситуациях, с которыми встречаются специалисты. Но в некоторых случаях клинические рекомендации оказываются недостаточно конкретными и точными. И тогда специалисту бывает непросто принять решение о выборе терапии для пациента. Как поступать в подобных ситуациях?

Оптимальная тактика лечения пациенток с HER2-/HR+ мРМЖ после предшествующей терапии CDK4/6-ингибиторами. Можно ли продолжать гормонотерапию?



Лариса Владимировна БОЛОТИНА,
д.м.н., руководитель отделения химиотерапии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена (г. Москва)

Выступающая представила клинический случай из собственной практики, который показывает, с каким сложным выбором сталкиваются врачи при назначении терапии.

Пациентка, 53 года, семейный анамнез неотягощен. Менструальный статус: менопауза с 2013 г. в связи с ампутацией матки с придатками по поводу миомы матки. В 2015 г. поставлен диагноз: рак левой молочной



железы T2N1M0, IIB стадия (ER – 8 баллов, прогестерон – 6 баллов, HER2 – 0, Ki67 – 60% (люминальный B HER-негативный подтип)). В том же году проведено комплексное лечение. Морфологическое заключение: инфильтративный рак неспецифического типа с метастазами в двух аксиллярных лимфатических узлах. Адъювантная химиотерапия в объеме четырех циклов в режиме AC (доксорубин и циклофосфамид) и 12 еженедельных введений паклитаксела. После завершения химиотерапии (ХТ) назначена лучевая терапия на грудную стенку и зоны лимфооттока. С февраля 2016 г. по май 2019 г. пациентка принимала тамоксифен в стандартной дозе 20 мг в сутки.

С мая 2019 г. пациентка начала ощущать слабость, боли в спине и кашель при физической нагрузке. КТ и ПЭТ-КТ зафиксировали прогрессирование заболевания: метастазы в легких, плевре и несколько литических метастазов в грудных и поясничных позвонках. Анализ крови на СА показал повышение СА 15.3 – 342 Ед/мл (верхняя граница нормы – 27 Ед/мл).

В июне 2019 г. пациентке в качестве первой линии терапии была предложена комбинированная гормонотерапия (ГТ) с использованием палбоциклиба в стандартной дозе 125 мг в течение трех недель 28-дневного цикла (с перерывом на одну неделю) в сочетании с летрозолом 2,5 мг в сутки, а также золедроновая кислота 4 мг один раз в 28 дней. На терапии отмечалась нейтропения 2-й степени, которая не требовала редукации дозы. При контрольном обследовании после четырех циклов ХТ была отмечена стабилизация по очагам в легких и костях, но выявлены множественные метастатические очаги в печени размерами до 1,5 см.

Для подтверждения биологического подтипа опухоли была проведена биопсия метастатического очага в печени. Результаты исследования: метастаз инвазивного РМЖ G2, ER – 7 баллов, PR – 6 баллов, HER2+ – отрицательный, Ki67 – 45%. Отмечалось повышение СА 15.3 до 526 Ед/мл. Биохимические показатели (печеночные ферменты, билирубин) были в пределах нормы.

Какая лечебная тактика считается наиболее рациональной в данной клинической ситуации – гормонотерапия или химиотерапия? Пациентка спрессировала после четырех циклов комбинированного лечения с ингибиторами CDK4/6, поэтому 55% специалистов, согласно только что проведенному в этом зале голосованию, считают, что такую пациентку целесообразно перевести на химиотерапию. Но есть и врачи, которые считают приемлемой лечебной опцией гормонотерапию. Поэтому важно рассмотреть, на чем основано такое мнение.

Все международные и отечественные рекомендации (ASCO, ESMO, ABC4, NCCN, AOP, RUSSCO и Российского общества онкомаммологов) утверждают, что наиболее оптимальным лечебным подходом для пациентов с гормонопозитивным HER2-отрицательным мРМЖ в отсутствие висцерального криза является последовательная ГТ. И лишь в случае отсутствия эффекта от трех последовательных линий пациента необходимо переключать на цитостатики.

Все международные и российские клинические рекомендации утверждают, что на сегодняшний день наиболее оптимальным режимом первой линии терапии является использование ингибиторов CDK4/6 в сочетании с ингибиторами ароматазы либо фулвестрантом. Это абсолютно приемлемая опция для постменопаузальных и менопаузальных пациенток, поэтому в данном клиническом случае была выбрана именно такая тактика лечения.

Если в клинической практике использовался именно этот вариант первой линии терапии, но заболевание прогрессировало, нужно прежде всего попытаться понять, в чем причина. На сегодняшний день можно выделить следующие возможные механизмы развития эндокринной резистентности: низкая экспрессия либо потеря эстрогеновых рецепторов, изменения в генах, контролирующих CDK4/6-сигнальный путь, мутации в генах или возникновение дополнительных других сигнальных путей, которые способствуют прогрессированию болезни.

Основным аргументом сторонников продолжения ГТ являются клинические рекомендации. Кроме того, при выборе второй линии ГТ будут использоваться препараты, которые воздействуют на другую мишень, в частности mTOR-сигнальный путь.

Непрямые сравнения являются некорректными, но в настоящее время в распоряжении специалистов еще нет большого числа прямых сравнений. Использование комбинации эксеместана и эверолимуса было изучено в исследовании III фазы BOLERO-2, которое включало огромное количество больных. Оно показало, что такая комбинация позволяет достичь медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) около восьми месяцев.

В настоящее время для лечения пациентов с гормонопозитивным и тройным негативным мРМЖ широко используется препарат эрибулин. В регистрационном исследовании медиана времени до прогрессирования составила около четырех месяцев, а медиана общей продолжительности жизни достигала 13,2 месяца. Но на сегодняшний день уже накопилось много новых данных из реальной клинической практики. Например, лучшие результаты по второй линии терапии у американских специалистов показали медиану времени до прогрессирования очень близкой к данным BOLERO-2 – она составила 9,7 месяца, а по общей выживаемости (ОВ) этих сведений еще нет.

Выступающая напомнила, что как ХТ, так и менее оптимальные на сегодняшний день режимы эндокринной терапии обеспечивают примерно одинаковые медианы продолжительности жизни пациентов. При этом эндокринная терапия сопровождается меньшим количеством побочных эффектов и позволяет сохранить качество жизни больных. Л.В. Болотина рассказала об исследовании голландских специалистов, результаты которого были получены в реальной клинической практике. В анализ включили пациентов с гормонопозитивным HER2-отрицательным мРМЖ, которых начинали лечить ХТ либо ГТ. Результаты показали, что у тех пациентов, которые начинали лечение с эндокринотерапии, показатели медианы общей продолжительности жизни были намного



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

выше: медиана составила 36,9 месяца по сравнению с 16 месяцами у тех пациентов, которые начинали лечение с ХТ. Специалисты объяснили такие расхождения тем, что больные, которые начали лечение с ХТ, в последующем не смогли получать эндокринную терапию.

Л.В. Болотина отметила, что сложность аргументации заключается именно в том, что к настоящему времени нет достаточных исследований III фазы, которые показывали бы прямое сравнение эффективности эндокринотерапии и ХТ. В этом плане серьезный интерес представляет американское исследование Young-PEARL. Это небольшое исследование II фазы, в котором приняли участие всего 182 пациентки в пременопаузе. Все участницы были предлечены тамоксифеном, а также разрешалось получение первой линии ХТ по поводу уже метастатической формы заболевания. Пациенток разделили на две группы: одна получала наиболее оптимальный вариант эндокринотерапии (комбинацию CDK4/6-ингибиторов с эксеместаном), а вторая группа получала капецитабин. Оказалось, что медиана времени до прогрессирования заболевания на фоне комбинированной терапии превысила 1,5 года и составила 20 месяцев, что оказалось на полгода дольше, чем у пациентов, которые получали капецитабин, а снижение риска прогрессирования заболевания достигло 34%. Данные метаанализа, включающего 140 различных клинических исследований и более 50 тыс. пациентов, где в качестве первой и второй линий терапии эти пациен-

ты могли получать комбинацию CDK4/6-ингибиторов либо любой другой вариант лечения, показали, что не было обнаружено ни одного варианта ХТ, который по эффективности лечения превзошел бы эту комбинацию в качестве первой или второй линии терапии.

Исследование PALOMA-2A продемонстрировало, на чем в реальной клинической практике останавливаются специалисты после прогрессирования на комбинации CDK4/6-ингибиторов. В качестве последующей второй линии терапии для 60% пациентов врачи выбрали любой из вариантов эндокринной терапии, и только 37% пациентов получали ХТ, причем в 14% случаев врачи отдали предпочтение именно эверолимусу.

Поэтому при прогрессировании на первой линии ГТ с включением CDK4/6-ингибиторов до того момента, как специалист получит возможность определить признаки и механизм гормонорезистентности опухоли, наиболее оптимальным лечебным подходом является проведение комбинированной эндокринотерапии второй линии.

Подводя итог выступлению, Л.В. Болотина отметила: ГТ может проводиться таблетированными препаратами, что очень удобно для пациента – терапия позволяет сохранить приверженность к лечению и качество жизни, а также сэкономить в том числе и средства лечебного учреждения, так как лечение проводится в амбулаторном режиме. Но самое главное в том, что такой вид терапии является высокоэффективным.

Оптимальная тактика лечения пациенток с HER2-/HR+ мРМЖ после предшествующей терапии CDK4/6-ингибиторами. Лучше назначить химиотерапию?



Николай Владимирович ЖУКОВ,

д.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых ФГУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (г. Москва)

Профессор заявил, что он является сторонником более раннего назначения ХТ у больных гормонопозитивным HER2-отрицательным мРМЖ, и для этого есть веские причины. Эксперт отметил, что в клинических рекомендациях невозможно прописать буквально все, так как алгоритмы лечения, количество доступных препаратов и подходы к лечению постоянно меняются. Поэтому даже при наличии рекомендаций и стандартов врачи всегда должны думать самостоятельно. За последние десять лет ситуация с лечением люминального мРМЖ начала быстро меняться: изменились эндокринотерапия и ХТ, и это необходимо учитывать в клинической практике.

Для первой линии лечения метастатического люминального РМЖ без висцерального криза остается эндокринотерапия – других вариантов быть не может. Но метастатический РМЖ неизлечим. Рано или поздно опухоль вырабатывает резистентность. И тогда наступает момент, когда специалисты должны принимать сложное решение, так как механизмов развития резистентности много, а возможности определить, какой из вариантов развивается в каждом конкретном случае, практически нет. В настоящее время специалисты эмпирически разработали большое количество подходов, которые могут потенциально преодолеть резистентность в рамках эндокринотерапии. Это может быть замена



препаратов (например, тамоксифена на ингибиторы ароматазы), изменение линии воздействия (повышение дозы фулвестранта с 250 до 500 мг) или комбинированная терапия, когда для увеличения эффекта к эндокринному препарату добавляется какой-то препарат из другой группы (эверолимус, CDK4/6-ингибитор).

В большинстве случаев тактика перехода от одной линии эндокринотерапии к другой является предпочтительным вариантом лечения. Но это общий подход – для каждого конкретного пациента важно хотя бы предположительно понимать, каков будет его ответ на следующую линию эндокринотерапии. В последние годы в этом направлении произошли большие изменения.

До недавнего времени врачи начинали лечение с наиболее слабых препаратов с меньшей частотой ремиссии, которые проигрывали как минимум в выживаемости без прогрессирования. Терапию начинали с тамоксифена, затем переходили на ингибиторы ароматазы, потом – на фулвестрант, ингибиторы ароматазы + эверолимус. В настоящее время изменилась последовательность назначения препаратов. После появления данных об увеличении выживаемости больных на комбинированной терапии, включая ингибиторы CDK4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом, она занимает первое место по эффективности в сравнении с другими доступными опциями лечения.

Но когда пациент прогрессирует на этой терапии, встает вопрос: можно ли преодолеть возникшую резистентность? Потенциально – да: есть определенные мишени, воздействуя на которые можно добиться противоопухолевого эффекта даже после прогрессии на ингибиторах CDK4/6. Но в клиническом случае, описанном предыдущим докладчиком, пациентка не могла выиграть от продолжения эндокринотерапии, потому что по результатам первой линии лечения, которую она уже получила, возникла новая проблема, которую оказалось невозможно оценить.

В начале лечения любой пациентки с рецептор-позитивным РМЖ врач может ориентироваться на экспрессию рецепторов эстрогена, Ki67, возраст и другие факторы, но на этом этапе еще неизвестно, чувствительна ли данная опухоль к эндокринотерапии или нет. По результатам первой линии лечения специалисты получают дополнительную информацию – о клинической чувствительности опухоли к эндокринотерапии. Если конкретная пациентка ответила на CDK4/6 с ингибиторами ароматазы и какое-то время продержалась на этой терапии, то в подобном случае оптимальным решением будет продолжение эндокринотерапии. Но полное отсутствие ответа говорит о том, что опухоль резистентна и к эндокринотерапии, и к дополнительному воздействию, которым являются ингибиторы CDK4/6. В данном случае разумным вариантом будут препараты с альтернативным механизмом действия, то есть цитостатики.

Н.В. Жуков представил данные исследования II фазы BOLERO-6, которое включало 300 пациенток с мРМЖ в постменопаузе с прогрессией на фоне нестероидных ингибиторов ароматазы. В данном случае пациентки были даже в более благоприятной ситуации: большинство из них не имели первичной резистентности, у подавляющей части была прогрессия после эффекта или стабилизации. В этом исследовании проведено прямое сравнение терапии эверолимус 10 мг + эксеместан 25 мг и ХТ капецитабином. Несмотря на то что при прямом сравнении ХТ должна была оказаться менее эффективной, различий в эффективности не было: в группе пациентов, получавших капецитабин, показатель эффективности ВВП оказался несколько выше в сравнении с группой на эндокринотерапии. Но эффективность ОВ оказалась без сюрпризов: при люминальном метастатическом раке очень сложно получить выигрыш в отношении ОВ, этого достигали только ингибиторы CDK4/6 при прямом сравнении с ХТ.

В первой линии лечения эндокринотерапия действует не хуже ХТ при мРМЖ. Но если учесть степень токсичности, то нужно выбирать именно эндокринотерапию. Если у пациентки изначально был ответ на эндокринотерапию, то ее нужно продолжать. Но если ожидаемого ответа нет, то даже вне висцерального криза продолжение малоэффективной или неэффективной терапии может привести к большим проблемам, например, онкологическим переломам на фоне метастазов в костях, плевриту и другим серьезным осложнениям от комбинированной ГТ. Ответы на последующие линии ХТ у пациентов, получивших палбоциклиб в рамках исследования PALOMA-3, показали, что эффективность ХТ после ингибиторов CDK4/6 как минимум не уступает эндокринотерапии. Но за прошедшее время изменилась не только эндокринотерапия, но и ХТ. Агрессивные комбинированные режимы лечения метастатического РМЖ остались в прошлом: сегодня уже никто не проводит трехкомпонентные режимы, и в клинической практике многие врачи используют комбинированную ХТ. Но реально рекомендуется использовать монотерапию, потому что переносимость монокимотерапии намного выше по сравнению с комбинированными режимами ХТ.

Профессор заявил, что даже при наличии клинических рекомендаций и стандартов врачи должны оценивать, насколько они применимы в конкретной клинической ситуации, – именно такой подход и клинический опыт приводит к изменению рекомендаций и стандартов в лучшую сторону. В 2020 г. в рекомендациях NCCN указано, что рассмотреть вопрос о следующей линии эндокринотерапии можно в том случае, если опухоль не рефрактерна к ранее проводившейся эндокринной терапии. При назначении терапии специалисты должны учитывать линию терапии, эффективность (выигрыш в ОВ и длительность эффекта), токсичность и отечественные особенности (качество дженериков и доступность препаратов).

Гормонорезистентность: о чем молчат клинические рекомендации?



Ирина Владимировна КОЛЯДИНА,

д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
(г. Москва)

Выступающая начала доклад с того, что метастатический люминальный рак является актуальной проблемой, и рассказала о причинах гормонорезистентности. В настоящее время доля гормонопозитивного HER2- РМЖ приближается к 70%. И как минимум в половине случаев встречаются пациентки именно с метастатическими стадиями, поэтому ГТ является важнейшей опцией при лечении таких больных. Если у пациентки нет висцерального криза и признаков гормонорезистентности, то можно продолжать ГТ с учетом таких факторов, как менструальный статус, предшествующая терапия и длительность безрецидивного периода. А при висцеральном кризе или гормонорезистентности опухоли врачи должны применять ХТ. Но в клинической практике при применении такой простой на первый взгляд схемы возникает много вопросов.

И.В. Колядина напомнила, что висцеральный криз – это тяжелая дисфункция органов вследствие опухолевого поражения, которая характеризуется выраженными клиническими симптомами, лабораторными изменениями и быстрым прогрессированием опухолевого процесса. Известно, что висцеральный криз – это не висцеральное поражение, а жизнеугрожающая ситуация, которая требует наиболее быстрого ответа на применяемую терапию. Но если, например, у пациентки есть метастазы в печени, то какой уровень билирубина должен быть, чтобы трактовать ситуацию как висцеральный криз? До 2019 г. ответа на этот вопрос не было ни в одних клинических рекомендациях, поэтому на международной конференции по РМЖ в Лиссабоне панель экспертов по РМЖ решила ликвидировать этот пробел и ввела понятие печеночного и легочного висцерального криза. Согласно этим данным, печеночный висцеральный криз – это увеличение билирубина больше чем на 1,5 мкмоль/л выше верхней границы нормы. А легочный висцеральный криз – это резкое увеличение и нарастание одышки при отсутствии признаков плеврита.

Второе, о чем молчат клинические рекомендации, – это непосредственно определение гормонорезистентности. Что же такое гормонорезистентность? Это отсутствие ответа на одну линию лечения, или на две, или на три? Как правильно ее трактовать? Известно, что есть первичная и вторичная гормонорезистентность, которая отличается сроком ответа на ГТ. Если

пациентка не прогрессирует в течение адъювантного лечения или в течение одного года после его окончания, то считается, что она потенциально гормоночувствительна. А если она прогрессирует сразу и быстро в первые два года на фоне адъювантной терапии или не отвечает на ГТ метастатического РМЖ в первые шесть месяцев, то можно рассматривать данную ситуацию как первичную гормонорезистентность, или гормонорефрактерность, у пациентки. Если же за этот промежуток в два года и далее она прогрессирует на фоне адъювантного лечения или в течение первого года после его окончания либо регистрируется прогрессирование только спустя шесть месяцев лечения по поводу метастатического РМЖ, то следует говорить о вторичной гормонорезистентности. Выступающая отметила, что в американских рекомендациях тоже есть путаница: сначала в них сказано, что при наличии у пациентки признаков гормонорефрактерности нужно обсудить назначение химиотерапии. Но гормонорефрактерность – это и есть первичная гормонорезистентность. А затем коллеги рекомендуют продолжить лечение до трех линий. В рекомендациях нет определения термина «гормонорезистентность», поэтому специалисты не могут точно сказать, что это – отсутствие быстрого ответа хотя бы на одну линию ГТ или отсутствие ответа на последовательные линии? ГТ является основной патогенетической терапией люминального РМЖ, потому что всю сложную схему лечения легко представить в виде трех участников: есть эстрогены, которые «бегут» к рецептору эстрогена, присоединяются и стимулируют его, дальше рецептор эстрогена «устремляется» в ядро опухолевой клетки, где соединяется с циклинзависимыми киназами и стимулирует их. Возникает стимуляция клеточного деления, и конечной целью рецепторов эстрогена является воздействие на транскрипционный фактор в виде CDK4/6-киназ. Весь этот механизм можно заблокировать путем прекращения образования эстрогена (в этом случае используются ингибиторы ароматазы), путем блокады рецептора (в этом случае применяется тамоксифен или фулвестрант) либо путем блокировки циклинзависимой киназы с помощью CDK4/6-ингибиторов.

Такая терапия, конечно, является максимально патогенетической, но при метастатическом раке она используется только у пациенток в менопау-



зе. И об этом тоже молчат клинические рекомендации. Известно, что у пациенток в пременопаузе можно выключить функцию яичников, используя лекарственное лечение с помощью аналогов рилизинг-гормона. Но эта функция отключается не у всех пациенток, особенно если используются ингибиторы ароматазы, и об этом говорят только немецкие рекомендации. Анализ результатов двух исследований (SOFT и TEXT) показал, что у 2/3 женщин на фоне введения аналогов рилизинг-гормона и ингибиторов ароматазы наблюдается персистирующий уровень эстрадиола. У 1/3 этот уровень как минимум один раз выходит за уровень менопаузы, а у 17% он вообще не соответствует наступлению менопаузы. То есть при лекарственной аменорее пациентку лечат как больную с метастатической стадией и назначают препараты, которые в принципе нельзя использовать до наступления менопаузы.

Возникает вопрос: отсутствие ответа на эндокринную терапию в этой ситуации является первичной гормонорезистентностью или это недостижение статуса менопаузы? Группу риска недостижения статуса менопаузы на фоне введения аналогов ГТРГ составляют пациентки моложе 35 лет, пациентки, которые не получают химиотерапию, и пациентки с избыточной массой тела. Как показали исследования, если для этой группы пациенток использовать ингибиторы ароматазы на фоне овариальной лекарственной супрессии с помощью аналогов рилизинг-гормона, у них не наступит статус менопаузы, а риск смерти у этих больных увеличивается на 31%. Клинические рекомендации, к сожалению, об этом тоже молчат. Клинические рекомендации не говорят и о том, что такое гормонопозитивный статус в принципе. Известно, что при 1% и выше опухоль считается гормоночувствительной. Но на самом деле за последний год в этом вопросе произошли определенные изменения, потому что была выделена промежуточная группа с сомнительной гормоночувствительностью. Это было отмечено в немецких рекомендациях, которые выделили три группы: истинно позитивная (больше 10%), истинно негативная (0%) и сомнительная (1–9%). При этом британские рекомендации пишут, что биологические характеристики опухоли с низкой экспрессией стероидных гормонов по течению ближе к гормононегативному РМЖ, и этому есть доказательства. Во-первых, течение болезни (безрецидивная, общая и опухоль-специфическая выживаемость) существенно отличается. Во-вторых, ответ на ХТ у этих женщин лучше, чем у пациентов с высоким статусом гормональных рецепторов, – он практически идентичен тройному негативному раку, а риск рецидивов низкой экспрессии такой же, как у больных с гормононегативным раком. Поэтому в 2019 г. на голосовании в Лиссабоне эту группу выделили как отдельную. Пациентки с положительной, но низкой экспрессией стероидных рецепторов (1–9%) – это группа, которая должна обсуждаться отдельно, и в качестве опций для этой группы нужно рассматривать не только эндокринную терапию.

В первый год у каждой пятой пациентки, которая получала CDK4/6-ингибиторы, наступает рецидив болезни. Происходит это потому, что опухоль ведет себя очень хитро и меняет, мутирует рецептор, чтобы уйти от заблокированного сигнала. Причины кроются в механизмах приобретенной гормонорезистентности: амплификации и мутации гена ESR1. Среди первичных опухолей частота встречаемости данной мутации всего 3%, но при метастатической болезни частота встречаемости мутации ESR1 возрастает в разы (от 20 до 50%, по данным различных источников), особенно у больных с полученной ранее эндокринотерапией ингибиторами ароматазы в анамнезе.

В настоящий момент проводится немало исследований с новыми молекулами, направленными на преодоление резистентности при мутации ESR1. В недалеком будущем мы узнаем, действительно ли эти препараты помогут преодолеть резистентность или нет. А что делать сейчас? Такой вопрос был задан на панели голосования в Лиссабоне. К сожалению, эксперты решили, что пока мы не готовы к определению мутации в рутинной практике, знания наши слишком размыты, требуются дополнительные исследования.

На самом деле сейчас у нас немного знаний о том, что делать после прогрессирования на CDK4/6-ингибиторах. Можем ли мы оставить ту же гормонотерапию и поменять CDK4/6-ингибитор? Другой вариант – оставить тот же CDK4/6-ингибитор и поменять эндокринный препарат. Можем вообще придумать новую схему или пойти путем химиотерапии.

И.В. Колядина обратила внимание присутствующих и на такой аспект: «Если мы проведем тестирование и мутация ESR1 будет обнаружена, можем ли мы продолжать гормонотерапию? Мне кажется, что нет. Сейчас у нас нет ни одной таргетной опции, которая бы доказывала, что мы можем эффективно лечить таких пациенток. И скорее всего ESR1-мутация должна быть вынесена как очередное показание для проведения химиотерапии. Таким образом, возможно, в рекомендации добавятся еще и такие показания, как низкая экспрессия рецепторов эстрогенов и наличие ESR1-мутации».

Какой препарат выбрать для химиотерапии? Можно назначить эрибулин. Будет ли он работать после CDK4/6-ингибиторов? Для ответа на этот вопрос можно обратиться к ретроспективному наблюдательному исследованию EMPOWER из реальной клинической практики.

Проводился анализ амбулаторных карт из системы OPEN (Oncology Provider Extended Network), включающей более 7000 онкологов, работающих в разных регионах США. Срез данных – с февраля 2015 г. по сентябрь 2018 г.

Критерии включения – пациенты с HR-позитивным, HER2-негативным мРМЖ, получавшие лечение любыми ингибиторами CDK4/6, которым после отмены ингибиторов CDK4/6 было начато лечение эрибулином. Исключались больные, получавшие любые



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

EMPOWER: эффективность и безопасность эрибулина после терапии ингибиторами CDK4/6 в рамках реальной клинической практики США

- ЧОО составила 26,7% в третьей линии ХТ³
- На момент среза данных 63,7% пациентов на третьей линии ХТ находились на терапии эрибулином³
- Медиана ВБП в третьей линии ХТ не была достигнута³
- ЧОО на терапии эрибулином в регистрационном исследовании EMBRACE и исследовании 301 составила 12,0 и 11,0% соответственно¹⁻³

Параметры	Третья линия ХТ (n = 135)
Наилучший ответ на терапию эрибулином, n (%)	
Полная регрессия	0 (0,0%)
Частичная регрессия	36 (26,7%)
Стабилизация	37 (27,4%)
Прогрессирование	14 (10,4%)
Неизвестно	48 (35,6%)
ЧОО, n (%)	36 (26,7%)
Нежелательные явления при терапии эрибулином, %	
Нейтропения	23,0%
Фебрильная нейтропения	0,7%
Периферическая полинейропатия	11,1%
Диарея	12,6%

ХТ – химиотерапия; ЧОО – частота объективного ответа; ВБП – выживаемость без прогрессирования

ингибиторы CDK4/6 в качестве адъювантной терапии или в рамках клинического исследования. В исследовании EMPOWER были выделены три группы пациентов, получавшие эрибулин. Одна из групп соответствовала зарегистрированным показаниям к применению эрибулина в США, поэтому данные только этой группы были представлены И.В. Колядиной, а именно третья линия ХТ мРМЖ. Пациенты получали эрибулин после предшествующего лечения ингибиторами CDK4/6, предшествующей терапии антрациклинами/таксанами и двух линий химиотерапии по поводу лечения метастатического рака. Количество пациентов в представленной группе – 135, что составило 34,2% от всей популяции пациентов, входивших в это исследование.

Выводы, которые можно сделать по результатам исследования EMPOWER

- Предшествующая терапия ингибиторами CDK4/6, по всей видимости, не оказывает негативного влияния на действие эрибулина (в то же время данные являются незрелыми – у значительной части пациентов ответ на терапию не был проанализирован и цензурирован при анализе данных).
- Наблюдаемая частота объективного ответа (26,7%) (таблица) в группе пациентов, получавших эрибулин в третьей линии терапии мРМЖ, более чем в два раза превышала показатели ЧОО, полученные в регистрационном исследовании EMBRACE (12,0%) и исследовании 301 (11,0%); данная оценка является достаточно кон-

сервативной, и ее значения не будут меньше при доступности дополнительных данных анализа¹⁻³.

- Медиана ВБП в группе пациентов, получавших эрибулин в третьей линии ХТ, не была достигнута³.
- Частота нейтропении и периферической нейтропатии не превышала частоты, зарегистрированной в рамках исследования EMBRACE (52 и 35% соответственно) или исследования 301 (54,2 и 27,4% соответственно), однако для подтверждения этого вывода требуется полный анализ завершенных данных.

Наверное, назначение эрибулина будет еще одной опцией лечения пациенток с прогрессированием на эндокринотерапии, причем потенциально конкурентоспособной опцией при наличии ESR1-мутаций. Потому что для химиотерапии по большому счету неважно, мутирован рецептор эстрогена или нет. А сейчас эта мутация является ключевым механизмом формирования резистентности.

Заключение

Подводя итог симпозиума, профессор Жуков заявил, при постепенной эволюции того или иного метода простых решений не бывает, и специалисты, которые пишут клинические рекомендации, не в состоянии предложить однозначные подходы для каждой клинической ситуации. Задача врачей заключается в том, чтобы аккумулировать знания и принимать решения о том, как лечить каждого конкретного пациента, на основе полученной информации и клинического опыта. [НОП \[2030\]](#)

¹ Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377. P. 914–923.

² Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. P. 594–601.

³ Mougalian S.S., Feinberg B.A., Wang E. et al. Observational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy // Future Oncol. 2019. Vol. 15. № 34. P. 3935–3944.



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:
**СОБИРАЕМ
АНАЛИЗИРУЕМ
ДЕЛИМСЯ**



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



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



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

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



news@nop2030.ru

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСТАНДИ®

Регистрационный номер: ЛП-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Энзалаутамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения.** Кстанди® показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалаутамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказан у женщин и детей. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратной энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдали нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточности класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. **Способ применения и дозы.** Дозы. Рекомендуемая суточная доза Кстанди® составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. **Способ применения.** Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалаутамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение всего дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозой. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается токсичность 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом энзалаутамид, особенно беременным и женщинам детородного возраста. **Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8.** По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалаутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалаутамида следует повысить до первоначального уровня. **Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста.** Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс А, В, С по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекции дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. **Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. **Дети.** Применение энзалаутамида у детей не изучено. Поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертензия. Другие важные нежелательные реакции включают падения, неопластические переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов, получавших энзалаутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзалаутамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

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

* Сообщение, полученные в пострегистрационный период.

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

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

³ Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в костах.

Судороги. В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали энзалаутамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В несравнительном исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасполагающими факторами их развития 1,6% пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2%) пациентов, получавших энзалаутамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзалаутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что энзалаутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов ГАМК-рецепторов. **Ишемическая болезнь сердца.** В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших энзалаутамид плюс АДТ, по сравнению с 1,3% пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** **Влияние других препаратов на энзалаутамид.** **Ингибиторы CYP2C8.** Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалаутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола АUC энзалаутамида увеличился на 326%, тогда как C_{max} энзалаутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалаутамида плюс несвязанного активного метаболита АUC увеличилась на 77%, в то время как C_{max} снизилась на 19%. Во время лечения энзалаутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзила) или применять их с осторожностью. Если пациентам необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалаутамида следует снизить до 80 мг один раз в день. **Ингибиторы CYP3A4.** Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалаутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазола (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, АUC энзалаутамида увеличилась на 41%, в то время как C_{max} не изменилась. На сумму несвязанного энзалаутамида плюс несвязанный активный метаболит, АUC увеличилась на 27%, тогда как C_{max} снова осталась без измене-

ний. При совместном применении энзалаутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Индукторы CYP2C8 и CYP3A4.** После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола АUC энзалаутамида и активного метаболита снижались на 37%, в то время как C_{max} оставалась неизменной. При одновременном применении энзалаутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекции дозы не требуется. **Влияние энзалаутамида на другие препараты.** **Индукция ферментов.** Энзалаутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образование которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C9, CYP1C19 и уридин-5'-дифосфат глюкорозилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1В1). Исследования *in vivo* показали, что энзалаутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2B6. Однако при применении энзалаутамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению АUC мидзолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению АUC S-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению АUC омега-3 (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клиническом исследовании у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди® (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м² в/к в каждые 3 недели). АUC доцетаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (ГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767; 1,02)), тогда как C_{max} снизилась на 4% [ГО = 0,963 (90% ДИ: 0,834; 1,11)]. Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большое значение для пациента и коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме сделать не так просто, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повреждения печени после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, но не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксицилин); противоопухолевые агенты (например, кабезитаксел); антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин, клопидогрел); бета-блокаторы (например, бисопролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); противорвотные средства (например, дизепат, мидзолам, золидем); иммуносупрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омега-3); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симастати); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалаутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалаутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалаутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалаутамида (5,8 суток), влияние на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалаутамида. При прекращении лечения энзалаутамидом может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты CYP2C8 и CYP1A2.** Энзалаутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в АUC или C_{max} кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглиитазола (субстрат CYP2C8). АUC пиоглиитазола увеличилась на 20%, в то время как C_{max} снизилась на 18%. АUC и C_{max} кофеина снизились на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяют совместно с энзалаутамидом, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина.** Данные *in vitro* показывали, что энзалаутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалаутамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалаутамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного прегнан-рецептора (pregnan-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колихицин, дабигатан этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалаутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. **Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеры органических катионов человека 1 (OCT1).** На основе данных лабораторных исследований нельзя исключить ингибирование BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. **Препараты, удлиняющие интервал QT.** В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, должно быть тщательно оценено одновременное применение Кстанди® вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и др. **Влияние пищи на прием энзалаутамида.** Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалаутамида. В клинических исследованиях Кстанди® применялся независимо от приема пищи. **Особые указания.** **Риск развития судорог.** Применение энзалаутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. **Синдром задней обратной энцефалопатии.** В ходе применения пациентами препарата Кстанди® были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или нес сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обратной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе. **Одновременное применение с другими лекарственными средствами.** Энзалаутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалаутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалаутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большое значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарином и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди® используется совместно с антикоагулянтом, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокумарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). **Почечная недостаточность.** С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалаутамида в этой группе пациентов не изучено. **Тяжелая печеночная недостаточность.** У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что возможно связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). **Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания.** В исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдали нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале NYHA с исключенными кардиологической ассоциацией (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди® таким пациентам. **Андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT.** У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинять интервал QT, врачи перед назначением Кстанди® должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Применение с химиотерапией.** Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди® с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалаутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно; однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключать. **Вспомогательные вещества.** Кстанди® содержит сорбитол (E420). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. **Реакции гиперчувствительности.** При применении энзалаутамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. **Контрацепция для мужчин и женщин.** Нет данных, присутствует ли энзалаутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалаутамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.



энзалутамид

Энзалутамид – первый и единственный* зарегистрированный в РФ лекарственный препарат, одобренный для лечения пациентов с КРРПЖ, независимо от наличия метастазов¹

ЕСТЬ МЕТАСТАЗЫ? НЕТ МЕТАСТАЗОВ? НАЗНАЧЬТЕ КСТАНДИ®

Не ждите, когда начинается прогрессирование на фоне АДТ,- назначьте вашим пациентам с КРРПЖ лекарственный препарат Кстанди®, независимо от наличия метастазов¹⁻³.



АО «Аstellас Фарма»
Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16
Тел.: +7 (495) 737-07-56

*- по данным www.grfs.rosminzdrav.ru по состоянию на 01.09.2019 г.

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

XTD_2019_0004_RU_SEPT_2019_1_Borges

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

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди® (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на www.grfs.rosminzdrav.ru.

2. Hussain M et al. NEJM. 2018; 378: 2465-2474.

3. Beer TM et al. Eur Urol. 2017; 71: 151-4.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

реклама



КАБОМЕТИКС®

кабозантиниб

60 мг | 40 мг | 20 мг

КАБОМЕТИКС® – тройной удар* по распространенному ПКР¹

- ✓ ранее не леченный ПКР промежуточного и плохого прогноза[‡]
- ✓ распространенный ПКР после предшествующей анти-VEGF терапии



Краткая информация из инструкции по применению лекарственного препарата Кабометикс®

Регистрационный номер: ЛП-005558. **Торговое наименование:** Кабометикс® **МНН:** кабозантиниб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Лечение распространенного ПКР¹ у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом, не получавших ранее терапию, или у взрослых пациентов после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами (VEGF-таргетная терапия). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата, почечная и печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** При воспалительных заболеваниях кишечника; инфильтрации опухоли в ЖКТ; осложнении от предшествующей хирургической операции; артериальной тромбоэмболии в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния); венозной тромбоэмболии (включая легочную эмболию) в анамнезе (или у пациентов из группы риска возникновения такого состояния); артериальной гипертензии; при приеме препаратов, являющихся мощными ингибиторами CYP3A4; при приеме препаратов, являющихся субстратами P-гликопротеина; при одновременном применении ингибиторов MRP2; у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе; у пациентов, принимающих антиаритмические препараты; у пациентов с имеющимся заболеванием сердца, брадикардией или нарушениями водно-электролитного баланса; у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести; непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции. Не следует назначать пациентам, которые находятся в группе риска или имеют тяжелое кровотечение в анамнезе. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Кабометикс® составляет 60 мг один раз в день, внутрь. Воздержаться от приема пищи как минимум за 2 часа до приема и 1 час после приема препарата Кабометикс®. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития неприемлемой токсичности. При необходимости коррекции дозы рекомендуется уменьшить дозу сначала до 40 мг ежедневно, а затем до 20 мг в день. **Побочное действие:** Наиболее распространенными серьезными побочными реакциями в популяции с распространенным ПКР (≥1 % частоты возникновения) являются диарея, повышение

артериального давления, дегидратация, гипонатриемия, тошнота, снижение аппетита, эмболия, слабость, гипомагнемия, ладонно-подошвенный синдром. Очень часто (≥1/10) встречающиеся НЯ: анемия, гипотериоз, снижение аппетита, гипомагнемия, гипокальциемия, дисгевзия, головная боль, головокружение, повышение артериального давления, кровотечения, дисфония, диспноэ, кашель, диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор, боль в животе, диспепсия, боль верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром, сыпь, боль в конечностях, слабость, воспаление слизистой, астения, периферический отек, снижение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови. Часто (от ≥1/100 до <1/10) встречающиеся НЯ: абсцесс, тромбоцитопения, нейтропения, дегидратация, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипербилирубинемия, гипергликемия, гипогликемия, периферическая сенсорная нейропатия, шум в ушах, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, легочная эмболия, перфорация ЖКТ, свищ, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, боль в ротовой полости, сухость во рту, печеночная энцефалопатия, зуд, алопеция, сухость кожи, акнеформный дерматит, изменение цвета волос, мышечный спазм, боль в суставах, протеинурия, повышение активности ЩФ в крови, повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности амилазы, повышение концентрации липазы, повышение концентрации холестерина в крови, снижение количества лейкоцитов. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг, 60 мг. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®. Информация по лекарственному препарату представлена специалистам здравоохранения в соответствии с подпунктом 4 пункта 1 и пунктом 2 Статьи 74 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», чтобы предоставить пациентам информацию об эквивалентных лекарственных препаратах. Имеются противопоказания. Перед применением прочитайте инструкцию или проконсультируйтесь со специалистом.

* Кабозантиниб блокирует 3 основные мишени, ассоциированные с прогрессией опухоли^{1,2}:

VEGFR (рецептор фактора роста эндотелия сосудов), **MET** (рецептор фактора роста гепатоцитов) и **AXL** (рецептор специфического белка блокировки роста 6, или GAS6).

[‡] Прогноз по **IMDC** (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки)

[†] В исследовании CABOSUN был отмечен тренд к увеличению ОВ на фоне терапии кабозантинибом по сравнению с сунитинибом, статистическая достоверное различие не достигнуто³

ПКР – почечноклеточный рак; **ВБП** – выживаемость без прогрессирования; **ОВ** – общая выживаемость; **ЧОО** – частота объективных ответов.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кабометикс®, ЛП-005558 от 30.05.19. 2. Escudier B, Loughheed JC, Albiges L. Cabozantinib for the treatment of renal cell carcinoma. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(18): 2499–2504. 3. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018; 94: 115–25 + supplementary. 4. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016; 17(7): 917–27 + supplementary