ASCO 2019. БОЛЕВОЙ СИНДРОМ. С.3-9

ASCO: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЭРИТРОПОЭТИНОВ С.9

ПЕРВЫЕ НОВОСТИ ASCO 2019 С.11

ASCO: ПРОГРЕСС В БОРЬБЕ ПРОТИВ РАКА С.13

НОВОСТИ КОНГРЕССА ESTRO 38 С.18

RUSSCO
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
Официальная газета общества | Выпуск 06 • 2019

# ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ, РАЗРАБОТАННЫЙ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ «СКОЛКОВО», ВОШЕЛ В ФАЗУ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОЛОГИИ

**Министерство здравоохранения РФ выдало разрешение на проведение клинического исследования безопасности и предварительной эффективности алофаниба - первого российского таргетного препарата. Алофаниб будет изучаться у больных раком желудка, исчерпавших все стандартные методы лечения.**

«В первой фазе исследования примут участие 50 пациентов с раком желудка, пока отбор не объявлен. Однако скоро онкоцентры в Москве, Санкт-Петербурге, Омске и Ростове-на-Дону объявят о проведении тестирования нового лекарства, - сообщил на пресс-конференции в офисе агентства Интерфакс старший вице-президент Фонда «Сколково» по инновациям Кирилл Каем. - Резидент «Сколково» компания «Русфармтех» получила значимые результаты, отличные оценки экспертов и финансирование. Препарат подходит к стадии клинических исследований. Пациенты ждут препарат», - сказал г-н Каем.

Разработчик алофаниба - российская компания "Русские фармацевтические технологии" ("Русфармтех", Санкт-Петербург). Компания создала инновационный препарат в России при поддержке фонда "Сколково". Алофаниб является первым в мире из класса аллостерическим ингибитором рецептора фактора роста фибробластов (FGFR2)

Раковые клетки многих опухолей, в том числе рака желудка, содержат на своей поверхности рецептор FGFR2. Когда он активируется, происходит деление клетки, рост опухоли и распространение метастазов. В отличие от существующих ингибиторов, работающих внутри клетки, алофаниб блокирует часть рецептора, которая находится снаружи и скручивает рецептор, препятствуя его активации. Такой механизм позволяет воздействовать на рецептор вне зависимости от появления различных изоформ FGFR (моноклональные антитела теряют при этом эффективность) и вне зависимости от появляющихся мутаций, делающих клетку устойчивой к терапии (ингибиторы тирозинкиназы теряют при этом эффективность). Данный механизм действия был признан инновационным и запатентован компанией "Русфармтех" в России, странах ЕАЭС, США, Европейском союзе, Японии и Китае.

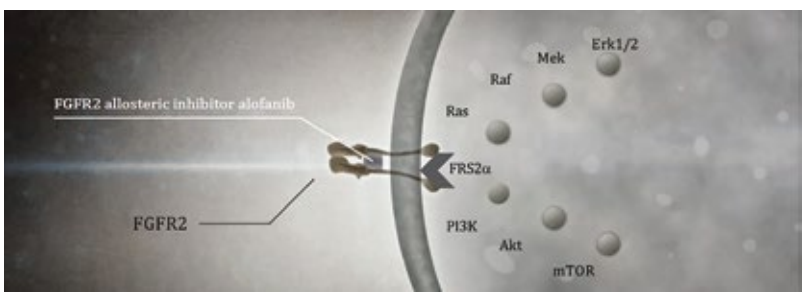



***Иллюстрация механизма действия***
*Связываясь с внешней частью рецептора фактора роста фибробластов 2 типа на опухолевой клетке, алофаниб скручивает рецептор и препятствует его активации. Опухолевая клетка не делится*

Доклинические результаты, опубликованные в известных международных журналах European Journal of Cancer, Medicinal Chemistry и Investigational New Drugs, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения препарата в клинических исследованиях. В настоящее время стартует расширенное клиническое исследование 1b фазы у больных метастатическим раком желудка.

"Рак желудка является актуальной медицинской и социальной проблемой в России, - говорит профессор Сергей Тюляндин, председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора по научной работе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. - Традиционно в структуре заболеваемости эта опухоль занимает 4-е и 6-е место у мужчин и женщин, соответственно. Каждый год выявляется более 37.000 новых случаев рака желудка. К сожалению, при появлении метастазов лечебные опции крайне ограничены и продолжительность жизни этих пациентов составляет около 1 года".

Научно-исследовательская организация "Русские фармацевтические технологии" была создана в апреле 2012 года группой ученых с целью открытия, изучения и коммерциализации новых лекарственных препаратов и инновационных технологий их получения, а также новых способов лечения в онкологии и других областях медицины. Первым и главным проектом стала разработка аллостерического ингибитора рецептора фактора роста фибробластов 2 типа - алофаниба. С 2012 года компания является резидентом Фонда "Сколково". Доклинические исследования были реализованы при грантовой поддержке Фонда.

Разработка таргетных препаратов, целенаправленно воздействующих на мишень в опухоли, активно поддерживается фондом "Сколково", отмечает старший вице-президент фонда "Сколково" по инновациям Кирилл Каем: "Появление новых классов ингибиторов может привести к кардинальным изменениям и повлиять на продолжительность жизни пациентов, что наблюдается сейчас при раке легкого, раке молочной железы, раке почки и других опухолях. Первый российский таргетный препарат алофаниб успешно завершил цикл расширенных доклинических исследований согласно международным требованиям и будет изучаться на первом этапе у больных раком желудка. Грантовый комитет Фонда принял решение о дальнейшей поддержке проекта".

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ ОНКОЛОГИИ

# INTERNATIONAL PALLIATIVE CARE WORKSHOP (IPCW)

Владивосток, 12-14 сентября 2019

Vladivostok, 12-14 September 2019

Проводится
Organised by

ASCO

www.asco.org

При поддержке
In partnership with

Российское общество клинической онкологии
RUSSCO

www.rosoncoweb.ru

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЭПОХУ ОПИОИДНОЙ ЭПИДЕМИИ

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- Признать тот факт, что пациенты с онкологическими заболеваниями, принимающие опиоидные препараты, находятся в группе риска возникновения побочных эффектов и немедицинского употребления опиоидов (НМУО).
- Уметь распознавать признаки НМУО.
- Овладеть базовыми методами быстрого распознавания/скрининговой оценки онкологических пациентов, которые находятся в группе высокого риска НМУО.
- Освоить тактику ведения пациентов с признаками НМУО, в том числе своевременно направлять таких пациентов к специалистам по лечению боли или по оказанию паллиативной помощи.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент в Соединенных Штатах отмечается беспрецедентный в истории опиоидный кризис. Согласно последней информации Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) количество смертей по причине передозировки опиоидных препаратов увеличилось на 45,2% в период с 2016 по 2017 гг.[1] В ответ на растущую угрозу было предпринято несколько беспрецедентных мер в отношении назначения опиоидов, в том числе послание главы системы здравоохранения, призывающее всех врачей США ограничить назначение опиоидных препаратов,[2] новые рекомендации CDC по назначению опиоидных препаратов,[3] и новые требования к проверке базы данных программы контроля учетных препаратов (prescription drug monitoring program databases – PDMP) прежде, чем назначить пациенту опиоиды.[4] По понятным причинам перечисленные ограничения во многом смягчены для пациентов с онкологическими заболеваниями. Тем не менее, одним из нежелательных последствий этих ограничительных мер стал ограниченный доступ онкологических пациентов к опиоидным анальгетикам.[5] Ограничительные меры привели к недостатку опиоидных препаратов,[6] а также к затягиванию получения предварительного разрешения от страховых компаний на применение опиоидов. Кроме того, изменился и порядок назначения опиоидных препаратов пациентам с онкологическими заболеваниями: эквивалентная суточная доза морфина (morphine equivalent daily dose – MEDD), которую может назначить онколог до направления в службу поддерживающей терапии, снизилась за 6 лет с 78 до 40 мг.[7]

Боль – это один из самых частых и самых пугающих симптомов, возникающих у онкологических больных; он встречается у 30% - 50% пациентов, получающих лечение по поводу онкологического заболевания, и у более чем 70% пациентов на поздних стадиях онкологических заболеваний.[8,9] Опиоиды по-прежнему являются основным видом поддерживающей терапии, поскольку обладают быстротой действия и эффективностью в лечении умеренно выраженного и тяжелого болевого синдрома,[10] у них отсутствует эффект насыщения, и они не оказывают прямого разрушительного воздействия на функции органов. Тем не менее, все опиоиды обладают наркогенным потенциалом. Недавно проведенное исследование выявило небольшой рост числа случаев смерти, связанных с опиоидами, у онкологических пациентов в период с 2006 по 2016 гг.; однако вероятность смертельного исхода при применении опиоидов у онкологических больных в 10 раз ниже, чем у пациентов, не страдающих онкологическими заболеваниями. Это утверждение согласуется с ранее проведенным исследованием Организации по делам ветеранов.[11,12] Тем не менее, появляется все больше свидетельств того, что онкологические пациенты, получающие опиоидные препараты, могут подвергаться более высокому риску немедикаментозного употребления опиоидов (НУО)[13-15], чем полагалось ранее.[16] НМУО – это употребление опиоидных препаратов без медицинского назначения или употребление их иным, чем это было назначено врачом, образом. При НМУО возникает девиантное поведение с рядом характерных черт (схема 1). Недавно проведенный комплексный обзор продемонстрировал, что, по крайней мере, один из пяти пациентов с онкологическим заболеванием находится в группе риска НМУО.[13] Таким образом, несмотря на то, что в настоящее время ограничения назначения опиоидов для пациентов с онкологическими заболеваниями ослаблены, на фоне наблюдаемого нами опиоидного кризиса и все большего числа данных, говорящих о НМУО среди онкологических больных крайне необходимо, чтобы врачи-онкологи взяли на себя ответственность по снижению риска злоупотребления даже в тех случаях, когда есть веские причины для назначения этих препаратов (например, для купирования болевого синдрома на фоне онкологического заболевания).

**СХЕМА 1. Примеры девиантного поведения при немедицинском употреблении опиоидов**

- Пациент досрочно просит выписать новый рецепт на опиоидные препараты (пациент самостоятельно повысил себе дозу опиоидов)
- Пациент отказывается использовать другие препараты
- Пациент делится опиоидными препаратами с друзьями/членами семьи
- Пациент просит назначить конкретный препарат
- Пациент пытается взять рецепт на опиоидные препараты у нескольких врачей
- Пациент использует препараты, которые не были ему назначены
- Пациент использует опиоидные препараты по иным показаниям, чем было назначено лечащим врачом (например, при тревожности или бессоннице)
- Член семьи выражает обеспокоенность по поводу того, как пациент использует опиоидный препарат
- Выявление несоответствий при подсчете препарата
- Сопутствующее злоупотребление запрещенными наркотическими препаратами
- Конфликты с членами семьи/медицинским персоналом
- Подделка рецептов
- Пациент сообщает о «потере или краже» препаратов
- Пациент продает или крадет рецепты на наркотические препараты

К сожалению, сложно заранее предсказать, кто из пациентов, которым были назначены опиоидные препараты, находится в группе повышенного риска возникновения НМУО. В 2005 г. в качестве универсальных профилактических мер был разработан метод 10 шагов для оценки и контроля поведения пациентов с хроническим болевым синдромом,[17] который с тех пор становится все более популярным и применяется при различных патологиях, в том числе и в случае онкологических пациентов.[18-20] Суть этих мер заключается в упреждающем подходе с целью выявления и контроля пациентов, которые находятся в группе риска злоупотребления опиоидами, в четком разграничении ситуаций, при которых рекомендуется и не рекомендуется назначать опиоиды, а также в установлении реалистичных ожиданий в отношении купирования болевого синдрома.

Эффективное применение универсальных профилактических мер является сложной задачей в онкологии, поскольку в настоящий момент не существует оптимальных способов и инструментов для выявления и контроля пациентов, также не определены временные границы и частота их применения. Существует лишь несколько практических рекомендаций по использованию опиоидных анальгетиков с целью достижения баланса между эффективностью препаратов и безопасностью их назначения. Кроме того, соблюдение сложной процедуры требует увеличения ресурсов и больших временных затрат со стороны врачей, которые и без того перегружены. В данной статье мы рассмотрим необходимые элементы для адекватного купирования болевого синдрома у онкологических больных и предложим несколько практических рекомендаций по следующим вопросам: (1) скрининговой оценке всех пациентов с онкологическими заболеваниями, которым необходима терапия опиоидными препаратами; (2) последующий мониторинг пациентов в зависимости от уровня риска НМУО; (3) о том, когда следует привлечь к лечению междисциплинарную команду специалистов в области поддерживающей терапии и/или паллиативной помощи.

*ТАБЛИЦА 1. Рекомендации по опиоидной терапии при наиболее частых болевых синдромах у онкологических больных*

| Ожидаемая длительность опиоидной терапии | Примеры болевых синдромов | Рекомендации по опиоидной и адъювантной терапии |
|---|---|---|
| Кратковременная | Острая постоперационная боль | Опиоиды в/в или эпидурально, пероральные опиоиды немедленного высвобождения в режиме «по требованию» |
| | | При выписке ограничить длительность приема опиоидов от нескольких дней до недели |
| | | Адъювантная терапия препаратами типа габапентина и неопиоидными анальгетиками в рамках программы ускоренной реабилитации после хирургического вмешательства |
| | Острая кишечная непроходимость | Парентеральные опиоиды в режиме «по требованию» |
| | Острый патологический перелом | В зависимости от состояния и плана лечения может потребоваться инфузия опиоидов |
| Ограниченная | Мукозит, вызванный химио- или лучевой терапией | Парентеральные или пероральные опиоиды немедленного высвобождения в режиме «по требованию» |
| | | В начале может потребоваться непрерывное введение опиоидных препаратов (в/в или трансдермально) |
| | | Частота мониторинга для модификации дозы опиоидов и его влияние на отмену |
| Длительная | Боль в области неоперабельных костных метастазов | Опиоиды с замедленным высвобождением после начального периода лечения опиоидами немедленного высвобождения |
| | | Могут потребоваться адекватно высокие дозы |
| Эпизодическая | Нейропатия, вызванная химиотерапией | Рекомендуется дулоксетин, затем габапентоиды |
| | | Опиоиды не являются препаратами первой линии |
| | Фибромиалгия | Неопиоидные анальгетики и адъювантрая терапия (антиконвульсанты, антидепрессанты) |
| | Костно-мышечная боль | |

*Сокращения: в/в - внутривенно*

## ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Боль при онкологических заболеваниях включает в себя несколько разнообразных синдромов, терапия которых часто требует применения опиоидных препаратов либо самих по себе, либо в комбинации с адъювантной терапией. Однако предполагаемая длительность терапии опиоидными препаратами может быть очень разной: от эпизодического применения до длительного лечения. В таблице 1 приведены наиболее частые болевые синдрому у онкологических больных, предполагаемая длительность терапии опиоидными препаратами, а также рекомендуемые схемы лечения с перечислением вида опиоидного анальгетика, препаратов адъювантной терапии и неопиоидных анальгетиков. В недавнем исследовании было показано, что спустя год после радикального хирургического вмешательства риск начала длительного применения опиоидных препаратов и ежедневного применения опиоидных препаратов составляет примерно 10%. Уровень риска зависел от того, какое последующее лечение получали пациенты. Он был выше у тех пациентов, которые получали адъювантную химиотерапию и адъювантную лучевую терапию.[21] Известно, что определенные виды болевого синдрома, как, например, периферическая нейропатия, возникшая после химиотерапии, особенно резистентны к терапии опиоидами, поэтому при их лечении рекомендуются такие препараты, как дулоксетин, габапентиноиды и нортриптилин. При болях в костях рекомендуется назначать нестероидные противовоспалительные препараты, если к ним нет противопоказаний.

Боль – это субъективный симптом, поэтому врачи должны полагаться на субъективные жалобы пациентов при

*Продолжение на стр. 5*

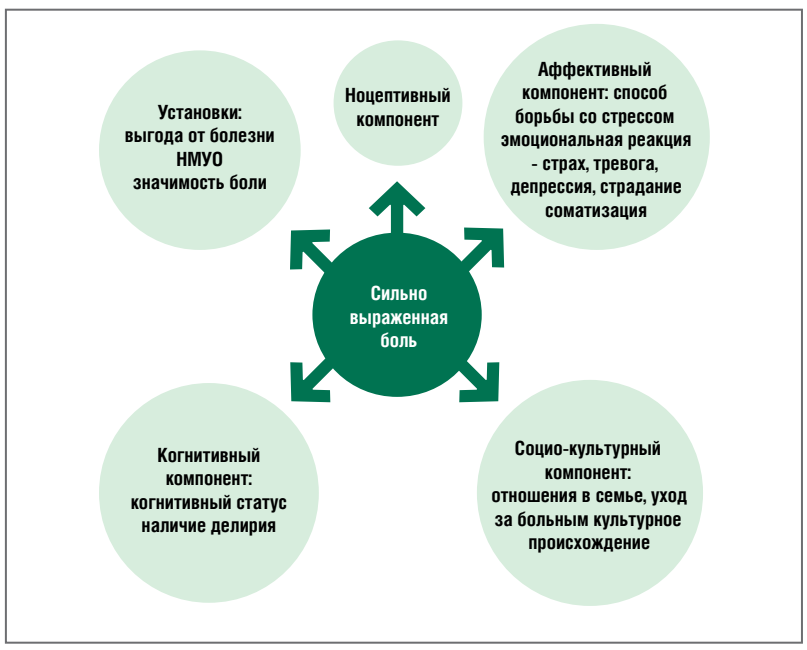



***РИСУНОК 1.** Потенциальные факторы, способствующие усилению выраженности боли у онкологических больных*

Линпарза
олапариб
капсулы 50 мг

# ВОЗЬМИТЕ ПОД КОНТРОЛЬ

## BRCA-ассоциированный рак яичников с препаратом Линпарза

Первый в своем классе PARP-ингибитор, применение которого значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с наличием мутации *BRCA1/2*[1]

Поддерживающая терапия препаратом Линпарза **статистически значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования** у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией *BRCA1/2* до **11,2 месяца** в сравнении с 4,3 месяца при использовании плацебо и **снижает риск прогрессирования на 82%** (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10-0,31; p<0,0001)[1]

**Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, капсулы 50 мг (ЛП-003716 от 11.07.2016 с изменениями от 07.08.2017) с учетом изменения 1.**

**Регистрационный номер:** ЛП-003716 от 11.07.2016. **Торговое наименование:** Линпарза. **Международное непатентованное наименование:** олапариб. **Лекарственная форма:** капсулы 50 мг. **Показания к применению: поддерживающая монотерапия при платиночувствительном рецидиве серозного эпителиального рака яичников, маточных труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с наличием герминальной (наследственной) мутации гена BRCA и/или соматической мутации гена *BRCA* (возникшей в клетках опухоли) у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащий режим химиотерапии. Противопоказания:** повышенная чувствительность к олапарибу или любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени средней и тяжелой степени; дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A и ингибиторами P-gp. **Способ применения и дозы:** внутрь по 400 мг (8 капсул) 2 раза в сутки (суточная доза 800 мг). Пациентки должны начать поддерживающую терапию препаратом Линпарза не позднее 8 недель после завершения курса химиотерапии, содержащей препарат платины. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования основного заболевания. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациенток смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней CTCAE представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). *Нарушения метаболизма и питания:* нечасто – снижение аппетита. *Нарушения со стороны нервной системы:* нечасто – головная боль, головокружение. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, рвота, диарея; нечасто – боль в верхней части живота, стоматит. *Общие нарушения и реакции в месте введения:* часто – утомляемость (включая астению). *Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований (приведена частота отклонений результатов лабораторных исследований, а не отмеченных нежелательных реакций):* очень часто – анемия (снижение концентрации гемоглобина), лимфопения (снижение количества лимфоцитов), часто – нейтропения (снижение абсолютного количества нейтрофилов), тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов), нечасто – повышение концентрации креатинина в крови. Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии, и затем – периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии или снижения дозы препарата и/или дополнительного лечения.

**Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию.**

1. Ledermann, J. et al. 2014. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. Lancet Oncol. 15(8), pp.852-856.

LYN_RU-4512 Дата одобрения: 07/09/2018 Дата истечения: 07/09/2020

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

*Начало на стр. 3*

принятии решения о схеме лечения. Выраженность болевых ощущений зависит не только от ноцептивного компонента, на нее напрямую влияют такие факторы, как способность пациента переносить боль, уровень стресса, то, насколько онкологическое заболевание пациента доставляет ему страдания, поддержка членов семьи, наличие или отсутствие делирия и поведенческие установки относительно опиоидов.[22-24] Таким образом, помимо оценки самой боли важно также установить сопутствующие обстоятельства, влияющие на выраженность боли, такие как наличие дополнительных физических или психологических факторов стресса, наличие или отсутствие делирия или соматоформного расстройства, а также факторов риска и факторов, препятствующих успешному купированию боли (рис. 1).

### Первичная диагностика когнитивных расстройств и делирия

Когнитивные нарушения или делирий возникают приблизительно у 30% онкологических больных, получающих поддерживающую или паллиативную терапию, и более чем у 60% пациентов, которым диагноз не был поставлен ранее.[25,26] Употребление опиоидных препаратов является основной причиной возникновения делирия, особенно при нарушении функции почек или дегидратации. Перед наступлением смерти делирий у онкологических больных развивается более чем в 80% случаев.[25,27,28] Как следствие нередко возникает расторможенность и усиление симптоматики, что часто принимают за проявление болевого синдрома.[26] Гипоактивный делирий может остаться незамеченным медицинским персоналом, если не проводится объективной диагностики.[26,29,30] По этой причине рекомендуется ранняя диагностика делирия, желательно, чтобы это происходило до проведения детального обследования. Утвержденными методами для распознавания когнитивных нарушений и делирия являются Краткая шкала оценки психического статуса и Шкала оценки тяжести делирия больницы Memorial, соответственно.[31-33]

*Общий скрининг: стратификация риска возникновения НМУО*

Были выявлены определенные факторы риска, которые ассоциируются с возникновением НМУО и злоупотреблением психоактивных веществ (ЗПВ), в частности, более молодой возраст (младше 40 лет), наличие в анамнезе пациента или в семейном анамнезе психических расстройств или ЗПВ, а также злоупотребление алкоголем или курение.[34-36] Наличие одного или нескольких факторов риска еще недостаточно для того, чтобы утверждать, что пациент находится в группе высокого риска НМУО; поэтому необходимо использовать дополнительные диагностические методы. Все методы оценки можно разделить на три большие категории (таблица 2), которые помогают установить следующее: (1) злоупотребление психоактивными веществами и психические расстройства в целом, (2) стратификацию риска НМОУ до назначения терапии опиоидными препаратами и (3) мониторинг риска возникновения НМОУ во время терапии опиоидными препаратами. Общий скрининг включает в себя раннее выявление пациентов, которые могут находиться в группе высокого риска НМУО, посредством расспроса всех пациентов о наличии у них в анамнезе, а также в семейном анамнезе случаев злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами и о случаях психического расстройства,34 а также применение сринингoвых методов диагностики злоупотребления алкоголем и/или психоактивными веществами и специфических методов оценки риска возникновения опиоидной зависимости.

### Злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами в анамнезе

Злоупотребление алкоголем является самым распространенным фактором риска НМУО; он встречается у 10% - 27% пациентов на поздних стадиях онкологических заболеваний[37-41] и часто бывает упущен лечащим врачом.[40] Опросник CAGE (Cut Down, Annoyed, Guilty, Eye-Opener – «бросить-раздражение-вина-похмелье») является утвержденным методом и простым инструментом скринингового выявления злоупотребления алкоголем.[42] В исследованиях было показано, что положительный результат по шкале CAGE (≥ 2 баллов из 4) ассоциируется со злоупотреблением и других психоактивных веществ (например, с курением или употреблением нелегальных наркотиков), приемом опиоидных препаратов в более высокой дозе и в течение более длительного времени, с поведением, характерным для НМУО, с отклонением в результатах тестов на наличие наркотиков в моче (ТНМ) и с безответственным хранением опиоидных препаратов.[14,35,39,40,43-47] Так, например, пациенты с раком головы и шеи, у которых в анамнезе есть алкоголизм, после прохождения лучевой терапии применяли опиоидные препараты дольше, чем пациенты, у которых в анамнезе не было данного расстройства (261 день против 93 дней; p = ,008).[45] Опросник CAGE/ AID (Adjusted to Include Drugs – адаптированный тест, включающий диагностику наркотической зависимости) является адаптацией оригинального опросника CAGE, в который также вошли вопросы об использовании нелегальных наркотиков.[47,48]

***ТАБЛИЦА 2.*** *Три основных категории методов выявления злоупотребления психоактивными веществами в целом, психологического стресса, стратификации риска НМУО и мониторинга на предмет НМУО на фоне приема опиоидных препаратов*

| Примеры методов оценки для каждой категории | |
|---|---|
| **До назначения опиоидной терапии: стратификация риска НМУО** | |
| Злоупотребление психоактивными веществами в целом | CAGE, CAGE/AID |
| Психологический стресс | ESAS, DT |
| Выявление риска НМУО | ORT, SOAPP |

*Сокращения: CAGE – опросник для выявления злоупотребления алкоголем (Cut Down, Annoyed, Guilty, Eye-Opener Tool - «бросить-раздражение-вина-похмелье»); CAGE/AID – адаптированный тест CAGE, включающий диагностику наркотической зависимости (Adjusted to Include Drugs); ESAS – Шкала оценки симптомов Эдмонтона (Edmonton Symptom Assessment Scale); DT – метод измерения уровня стресса (distress thermometer); ORT – Шкала оценки риска злоупотребления опиоидами (Opioid Risk Tool); SOAPP – Шкала оценки употребления опиоидов у пациентов с болевым синдромом (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain); НМУО – немедицинское употребление опиоидов; PDMP – программа контроля учетных препаратов (prescription drug monitoring program); THM – тест на наркотики в моче.*

### Психологический стресс и психические расстройства в анамнезе

Тревожное расстройство и депрессия часто встречаются у онкологических больных, страдающих болевым синдромом.[49,50] Если эти симптомы не были вовремя выявлены и пациенты не получали лечения, они могут усиливать проявления боли и запускать порочный круг, в котором боль усиливается, возникает тревожность, повышается доза опиоидных препаратов и бензодиазепинов, нарушается когнитивная функция.[51,52] Мультисимптомные оценочные шкалы, такие, как, например, Шкала оценки симптомов Эдмонтона, позволяют выявить стресс, связанный с тревожностью, депрессией и снижением общего благополучия.[53] Быстрым методом скрининга с возможностью широкого применения может служить «термометр стресса», опросник, состоящий из одного вопроса и измеряющий уровень стресса у пациентов с онкологическими заболеваниями .[54-57]

Методы оценки риска злоупотребления опиоидами, такие как Шкала оценки риска злоупотребления опиоидами (Opioid Risk Tool – ORT)[58], опросник Screener и Шкала оценки употребления опиоидов у пациентов с болевым синдромом (Opioid Assessment for Patients with Pain – SOAPP),[59] были утверждены для использования у пациентов с болевым синдромом, не связанным с онкологическим заболеванием, а также успешно применялись у онкологических больных.[47,60-63] Как ORT, так и SOAPP являются опросниками, которые заполняет сам пациент; они содержат пять и 14 вопросов, соответственно. Опросник SOAPP несколько раз обновлялся, в настоящее время существует краткая версия опросника (SOAPP-short form), содержащая пять вопросов, обновленная версия (SOAPP-revised), содержащая 24 вопроса, и версия SOAPP-8 (содержит 8 вопросов). В недавно проведенном исследовании было показано, что у пациентов с положительным результатом по шкале CAGE вероятность иметь положительный результат по опроснику SOAPP составляет [2,3,47] Было выявлено, что положительный результат по опроснику SOAPP у пациентов с онкологическими заболеваниями встречается в 29%, 27% и 34% случаев у пациентов, получающих лечение в клинике боли, в клинике поддерживающей терапии и в центре неотложной терапии, соответственно.[47,62,63]

На рисунке 2 приведен обзор рекомендаций по проведению общего скрининга всех онкологических больных, который должен проводиться перед назначением опиоидной терапии, при этом схема мониторинга состояния пациентов зависит от стратификации риска НМУО.

Скрининг на предмет НМУО применяется однократно и занимает менее 5 минут. Важно помнить, что опросники, которые применяются для скрининга, заполняются самими пациентами, а значит, результат заполнения зависит от того, насколько пациент был честен во время заполнения опросника.

***Информирование пациентов о рисках, связанных с применением опиоидов, об их хранении и утилизации***

Все пациенты, получающие терапию опиоидными препаратами, должны быть информированы о пользе и рисках применения опиоидов, альтернативных методах лечения, побочных эффектах опиоидных препаратов и о непреднамеренном риске злоупотребления и зависимости. С самого начала лечения врач должен объяснить пациенту и членам его семьи, что опиоидные препараты не должны быть единственным видом лечения и что они должны сочетаться с другими методами лекарственной и нелекарственной терапии для адекватного купирования боли. Кроме того, пациентов следует обучить тому, как безопасно применять опиоидные препараты, как правильно их хранить и утилизировать. Все это способствует снижению риска возникновения НМОУ.[64] Если подобная тактика просвещения будет внедряться на уровне лечебных учреждений, это будет способствовать снижению риска неблагоприятных последствий применения опиоидных препаратов. Кроме того, программа возврата препаратов может помочь снизить доступ к рецептурным опиоидным препаратам лицам, целью которых является злоупотребление или их распространение. Если планируется кратковременный или ограниченный по времени курс терапии опиоидными препаратами, например, в случае мукозитов, возникших как следствие трансплантации стволовых клеток или после лучевой терапии по поводу рака головы и шеи, следует заранее разработать схему постепенной отмены опиоидов.

***РИСУНОК 2.*** *Рекомендаци по общему скринингу пациентов, получающих опиоидную терапию*

*Сокращения : ESAS – Шкала оценки симптомов Эдмонтона (Edmonton Symptom Assessment Scale); CAGE – адаптированный тест CAGE, включающий диагностику наркотической зависимости; SOAPP/ORT – Шкала оценки употребления опиоидов у пациентов с болевым синдромом (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain)/ Шкала оценки риска злоупотребления опиоидами (Opioid Risk Tool); PDMP – программа контроля учетных препаратов (prescription drug monitoring program); THM – тест на наркотики в моче*

### Рекомендации по назначению опиоидов

Доза опиоидных препаратов и длительность терапии выбираются индивидуально для каждого пациента с учетом различных клинических факторов (например, подход будет различным в зависимости от того, был ли у пациента опыт лечения опиоидными препаратами в прошлом и есть и толерантность к опиоидной терапии, характеристика болевого синдрома также будет влиять на выбор схемы лечения). Каждый онколог не должен испытывать сомнений при назначении сильнодействующих опиоидных препаратов, поскольку их начальная доза всегда одинакова, она определяется, исходя, прежде всего, из соображений безопасности, а не выраженности боли. Например, в самом начале терапии опиоидными препаратами пациенту следует назначить минимальную стартовую дозу опиоидного анальгетика немедленного высвобождения в режиме приема «по требованию». Если ожидается, что пациенту потребуется длительное лечение, то следует назначать опиоиды с замедленным высвобождением исходя из того, какое количество опиоидного препарата немедленного высвобождения принимает пациент. Примерно 70% лиц, злоупотребляющих рецептурными опиоидными препаратами в Соединенных Штатах, получают их от друзей или родных, и только 5% приобретают их у дилеров или незнакомых людей.[65] Таким образом, при назначении опиоидных анальгетиков врач должен выписать ровно такое количество препарата, которое требуется для купирования болевого синдрома.

Для всех назначаемых опиоидных препаратов риск злоупотребления возрастает по мере повышения дозы.[66] Пациенты, которые получают высокие дозы опиоидных препаратов (MEDD > 100 мг/сут) имеют повышенный риск смерти от передозировки.[12] Было показано, что оксикодон имеет больший наркогенный потенциал, чем стандартно назначаемые опиоиды (такие, как морфин и гидрокодон),66 в то время как бупренорфин, частичный агонист опиоидных рецепторов, и тапинтадол, опиоидный анальгетик, обладающий двойным действием, являясь одновременно агонистом мю-рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина, имеют сравнительно низкий наркогенный потенциал.[67,68] Пациенты с ЗПВ, как правило, предпочитают использование пероральных опиоидных препаратов немедленного высвобождения или быстродействующие опиоиды, вводимые внутривенно, по сравнению с опиоидными препаратами с замедленным высвобождением,[69] поскольку первые обеспечивают более выраженный эффект

*Продолжение на стр. 6*

*Начало на стр. 5*

эйфории[70,71]. Данные препараты несут больший риск злоупотребления опиоидами и смерти от передозировки.[72] Ингаляционные опиоиды также быстрее всасываются в кровь и проникают через гематоэнцефалический барьер, что приводит к более быстрому наступлению эффекта и возникновению эйфории, чем пероральные и трансдермальные опиоиды.[73,74] Напротив, опиоиды замедленного высвобождения ассоциируются с более низким риском фатальных и нефатальных передозировок, особенно в течение первых 2 недель терапии.[75] Помимо повышенного риска в начальной стадии опиоидной терапии пациенты также находятся в группе риска передозировки опиоидных препаратов после снижения толерантности к опиоидам (например, после госпитализации, во время которой пациент не получал опиоидных препаратов).

*Формы опиоидных препаратов, препятствующие злоупотреблению*

Формы опиоидных препаратов, препятствующие злоупотреблению (abuse-deterrent opioid formulations – ADF) – это особые формы опиоидов, обладающие такими свойствами, которые препятствуют манипуляциям с препаратом с целью злоупотребления (например, когда пациент пытается раскрошить таблетку, чтобы затем ввести препарат внутривенно или вдыхать его). Однако ни одна из разработанных с этой целью форм опиоидов не способна помешать пациенту принять большую дозу препарата внутрь. В настоящее время существует 10 видов опиоидов в форме ADF, которые одобрены к применению.[76] Препараты в форме ADF являются дорогостоящими и, несмотря на то, что Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США поощряет их разработку, страховые компании предпочитают, чтобы врачи назначали существующие препараты-генерики не в форме ADF. В 2015 г. 96% опиоидных препаратов, в основном немедленного высвобождения, которые был выписаны пациентам в Соединенных Штатах, были препаратами, не являющимися ADF.[77] Препараты в форме ADF часто используются в поэтапной терапии, когда сначала назначают не-ADF препараты, а при возникновении проблем рассматривают переход на терапию ADF. Использование препаратов ADF в качестве метода снижения риска злоупотребления рецептурными опиоидами в настоящий момент не разработано детально. В постмаркетинговых исследованиях, в которых сравнивали обычный оксиконтин и его обновленную форму, прием препарата в форме ADF, которую невозможно было раскрошить, снижал, но не исключал полностью риск непреднамеренного и намеренного злоупотребления.[78-80]

***Мониторинг побочных эффектов и НМУО***

Наиболее частыми побочными эффектами опиоидов являются запоры, тошнота, зуд и седативный эффект. Серьезные нежелательные явления включают нейротоксичность, вызванную опиоидами (НВО), и угнетение дыхания. НВО включает разнообразные симптомы, в частности, выраженную заторможенность, когнитивные расстройства, делирий, галлюцинации, миоклонус и опиоидную гиперальгезию, которые могут проявляться по одиночке или в комбинации. Сопутствующий прием седативных препаратов, таких как бензодиазепины, антигистаминные средства и габапентиноиды, могут усиливать токсичность опиоидов. По этой причине врачу следует выяснять, не применяет ли пациент перечисленные группы препаратов, и рекомендовать по возможности уменьшать их дозу или полностью прекращать их прием. Лечение побочных эффектов включает симптоматическую терапию (например, слабительные средства при запорах), снижение дозы опиоидных препаратов или, если возможно, изменение способа их введения. При НВО рекомендуется периодическая смена опиоидных препаратов.

Большинство онкологических больных, которым была назначена опиоидная терапия, соблюдают назначенный режим лечения и следуют разработанному плану купирования болевого синдрома.81 Тем не менее, приблизительно 20% пациентов входят в группу риска НМУО, у них выше вероятность возникновения девиантного поведения, примеры которого приведены на схеме 1. У одного и того же пациента могут в разных сочетаниях наблюдаться различные виды девиантного поведения, которые ассоциируются с НМУО, например, пациент просит досрочно выписать новый рецепт на опиоидные препараты (пациент самостоятельно повысил дозу опиоидов), пациент сообщает о потере или краже препаратов, пациент пытается взять рецепт на опиоидные препараты у нескольких врачей, пациент не соблюдает режим терапии.44 Химическое снятие напряжения – это использование препаратов не в соответствии с врачебными рекомендациями с целью справиться с физическим или эмоциональным стрессом.82-84 Часто такие пациенты обладают плохой переносимостью стресса и имеют склонность к соматоформным расстройствам. Ключевым в данном случае является склонность пациента самостоятельно без необходимости назначать себе медикаментозное лечение для борьбы со стрессом, часто при этом применяя завышенные дозы препаратов, что повышает вероятность возникновения делирия. Часто НМУО можно установить при наблюдении за пациентом, если отмечаются подобные поведенческие паттерны, а также при помощи вспомогательных диагностических методов, таких как применение ТНМ или проверки базы данных программы учета рецептурных препаратов (PDMP). Девиантное поведение, характерное для НМУО, также ассоциируется с высоким риском ЗПВ, степень выраженности которого может быть легкой, умеренной и тяжелой, что устанавливается на основании 11 диагностических критериев.[85]

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ НМУО

Если было установлено, что пациент относится к группе высокого риска НМУО, то в этом случае требуется более тщательная диагностика и мониторинг состояния больного. При этом стоит рассмотреть вариант направления пациента к специалистам в области лечения боли или паллиативной терапии. В исследованиях с участием онкологических больных было показано, что более молодой возраст, наличие тревожного расстройства или депрессии, сниженная способность справляться со стрессом, а также злоупотребление психоактивными веществами или алкоголизм в анамнезе имеют выраженную корреляцию с положительным результатам по шкале SOAPP.[14,47] Таких пациентов рекомендуется направлять на психотерапию и на лечение к узким специалистам. Прежде чем назначить опиоидные препараты, врачу следует провести проверку в государственной базе данных PDMP, а также, возможно, попросить пациента пройти ТНМ.

Программы PDMP призваны получать и отслеживать информацию о назначениях и выдаче учетных препаратов, которая поступает в государственные электронные базы данных.[86] Эти базы данных, информация которых доступна для авторизованных

*Продолжение на стр. 7*

# ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ AVERT И CASSINI

Одновременно в The New England Journal of Medicine были опубликованы результаты двух больших исследований – AVERT и CASSINI, которые оценивали эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов на примере апиксабана и ривароксабана у онкологических больных.

В рандомизированном двойном слепом исследовании CASSINI принимали участие больные с умеренным и высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по данным шкалы Khorana (сумма баллов более 2). Они были рандомизированы в группы ривароксабана 10 мг внутрь ежедневно или плацебо, лечение продолжалось 180 дней, обследование – каждые 8 недель. Первичными конечными точками были объективно зарегистрированные тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен верхних конечностей или смерть от венозной тромбоэмболии в течение 180 дней наблюдения. Главной конечной точкой со стороны нежелательных явлений считали эпизод большого кровотечения.

Всего в исследовании приняли участие 1080 больных, однако у 49 (4,5%) по данным скрининга уже был зарегистрирован состоявшийся тромбоз и они не были рандомизированы (n=841). Тромбоз венозных сосудов был зарегистрирован у 25 из 420 больных (6,0%) в группе ривароксабана и у 37 из 421 (8,8%) в группе плацебо (отношение рисков 0,66; P=0,10) за 180 дней. За весь период исследования тромбоз был зарегистрирован у 11 больных (2,6%) в группе ривароксабана и у 27 (6,4%) в группе плацебо (ОР 0,40). Эпизоды больших кровотечений были отмечены у 8 из 405 больных (2,0%) в группе ривароксабана и у 4 из 404 больных (1,0) в группе плацебо (ОР 1,96).

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании – AVERT – оценивали эффективность и безопасность апиксабана (2,5 мг дважды в сутки) в отношении тромбопрофилактики у похожих амбулаторных онкологических больных (сумма баллов по Khorana более 2), которые только начинали получать химиотерапию. Первичные конечные точки были такими же – объективно подтвержденный тромбоз венозных сосудов в течение 180 дней и эпизод большого кровотечения.

В анализ были включены 563 пациента. Тромбоз венозных сосудов был зарегистрирован у 12 из 288 больных (4,2%) в группе апиксабана и у 28 из 275 больных (10,2%) в группе плацебо (ОР 0,41; P<0,001). Эпизоды значительных кровотечений были отмечены у 10 больных (3,5%) в группе апиксабана и у 5 (1,8%) – в группе плацебо (ОР 2,00; P=0,046).

«Оба этих исследования показали значительное преимущество прямых пероральных антикоагулянтов в отношении профилактики ВТЭО с небольшой встречаемостью эпизодов больших кровотечений, – пишет Giancarlo Agnelli из Internal Vascular and Emergency Medicine-Stroke Unit, University of Perugia (Италия). – Результаты в отношении кровотечений вполне обнадеживающие, учитывая, что в других исследованиях апиксабана и ривароксабана у неонкологических больных эти показатели были выше».

Тем не менее, эксперт заостряет внимание на том, что смертность среди пациентов, которые получали антикоагулянты или плацебо, значительно не различалась. Также, по его мнению, в обоих исследованиях значительно не хватало больных наиболее распространенными видами рака – колоректальным, раком молочной железы и простаты. Во многом так произошло, потому что шкала Khorana не покрывает должным образом некоторые вида рака. То же самое справедливо и в отношении рака легкого, который составляет 13% всех видов рака и на счету которого 24% всей онкологической смертности в США. Наконец, шкала вовсе не учитывает режим химиотерапии.

«Если шкалу Khorana придумали для того, чтобы ограничить количество больных, нуждающихся в лечении, то результаты относительно скромные, – пишет Giancarlo Agnelli. – В самом деле, если сложить результаты двух исследований, то абсолютная разница во встречаемости ВТЭО между группами активного препарата и плацебо в первичном intention-to-treat анализе составляет 2,5% (40 человек). Это количество лишь немногим отличается от других исследований, где не применяли какой-либо показатель риска в качестве входного критерия. Он также выше, чем обычно наблюдаемый риск в группах больных раком легкого, колоректальным раком, раком поджелудочной железы и у больных, получающих химиотерапию на основе препаратов платины».

Тем не менее, эксперт подтверждает, что исследования AVERT и CASSINI показали, что профилактика ВТЭО прямыми пероральными антикоагулянтами у амбулаторных онкологических больных была эффективной и безопасной. Более подробные данные мы можем получить только из исследований, которые будут изучать данные препараты у больных конкретными видами рака.

***Источники:***


1. *Marc Carrier, Karim Abou-Nassar, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 711-719.*
2. *Alok A. Khorana, Gerald A. Soff, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 720-728.*
3. *Giancarlo Agnelli. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 781-783.*

*Начало на стр. 6*

пользователей, содержат сведения о количестве и дате выдачи опиоидов и других учетных препаратов, а также о том, кто их назначил и в какой аптеке пациент их получил. Эта информация особенно важна в случае, когда пациент пытается получить опиоидные препараты у нескольких врачей и в разных аптеках, кроме того базы данных позволяют получить сведения о выдаче других учетных препаратов (например, бензодиазепинов), которые ассоциируются с повышенным риском злоупотребления опиоидами. На момент августа 2018 г. в каждом штате США, за исключением штата Миссури, действовала широкомасштабная рабочая программа PDMP. Требования PDMP и исключения для врачей, выписывающих препараты, могут различаться в зависимости от штата. Врач должен ознакомиться с требованиями программы, действующей в конкретном штате. В настоящее время не установлено, насколько PDMP позволили напрямую снизить общее количество смертей среди населения, кроме того, не было получено однозначных данных о снижении количества назначений опиоидных препаратов и о снижении их употребления после внедрения PDMP.[87,88]

### Тест на наличие наркотиков в моче

Главной целью проведения ТНМ является удостовериться в том, что пациент принимает назначенные ему опиоиды, а также выявить возможное употребление препаратов, которые не были назначены, таких как опиоиды, бензодиазепины и нелегальные наркотики. Отсутствие следов назначенных пациенту опиоидов в моче говорит о несоблюдении режима лечения, в том числе есть вероятность, что пациент отдает препараты членам семьи и друзьям либо продает их с целью получения прибыли. Тем не менее, нормальный результат ТНМ не позволяет утверждать, что пациент не использует опиоиды в ненадлежащих целях, таких как борьба со стрессом, тревожностью или бессонницей. В настоящий момент не существует стандартных универсальных рекомендаций по применению ТНМ у онкологических больных, и они применяются недостаточно широко даже специализированными службами, например, клиниками боли и клиниками поддерживающей и паллиативной терапии.[14,15,37,61] В случае, когда ТНМ применялся с целью контроля пациентов, в отношении которых было подозрение НМУО, патологические результаты ТНМ, в том числе в случаях употребления опиоидов и бензодиазепинов без медицинского назначения, использования нелегальных наркотиков или отсутствия следов опиоидов, которые были назначены пациенту, встречались в 43% - 59% случаев.[14,15,37,61] При сравнении результатов спонтанного применения ТНМ (у онкологических пациентов вне зависимости от риска возникновения НМУО) сравнивались с результатами целенаправленного применения ТНМ (при подозрении на НМУО), аномальные результаты прохождения ТНМ встречались намного чаще в группе целенаправленного применения тестов по сравнению с выборкой, где этот тест применялся спонтанно (43,2% против 27,8%; p = ,01).[89] Мы рекомендуем, чтобы ТНМ проводился до назначения опиоидов тем пациентам, чье поведение может свидетельствовать о НМУО, или которые находятся в группе риска НМУО на основании данных общего скрининга (рис. 2).

Если планируется проведение ТНМ, необходимо выяснить, какие виды тестов на наркотики в моче есть в наличии. Существует два вида ТНМ: скрининговый тест на основе иммуноанализа и контрольный тест. Большинство скрининговых иммунологических тестов проверяют наличие следов амфетаминов, кокаина, марихуаны, фенциклидина и опиатов. Однако, в числе опиатов, которые может определить данный вид тестов, находятся только кодеин, морфин и 6-моноацетил-морфин (метаболит героина); таким образом, тест может показывать отрицательный результат у пациентов, которым были назначены полусинтетические (оксикодон, гидроморфон) и синтетические (метадон, фентанил) опиоиды. Контрольный ТНМ часто необходим для количественного определения отдельных выявленных опиоидов и их метаболитов, таким образом, они более информативны в случае онкологических пациентов, которым было назначено более одного опиоидного препарата. Недостатком контрольного ТНМ является то, что получение результата занимает длительное время в отличие от быстрых результатов при скрининговом иммунологическом тесте. Результаты ТНМ следует интерпретировать с осторожностью, это должен делать специалист, который знаком с метаболизмом опиоидов. Прежде чем назначать ТНМ, необходимо расспросить пациента о том, какие опиоидные препараты он применяет и когда был последний прием, тщательно задокументировав его ответ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛИ ПРЕДСТАВЛЕНЫ НА КОНГРЕССЕ ASCO 2019 В ВИДЕ УСТНОГО ДОКЛАДА

На ASCO 2019 были представлены результаты российского рандомизированного исследования II фазы, посвященного изучению нового режима профилактики тошноты и рвоты (ТиР) у пациентов, которым проводится высокоэметогенная химиотерапия. В рамках исследования было проведено прямое сравнение оланзапина и апрепитанта в качестве средства первичной профилактики ТиР. Оланзапин - препарат, который в течение многих лет использовался в практике врачей-психиатров, его мощная противорвотная активность стала известна относительно недавно. Его седативные эффекты ограничивали использование препарата в клинической практике.

В проведенное исследование включались пациенты, которым была назначена высокоэметогенная химиотерапия с использованием цисплатина, доксорубицина или других препаратов. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу оланзапина, в дозе 5 мг один раз в дни 0-4 (начало приема – за 1 день до химиотерапии в вечернее время), или в группу апрепитанта в стандартной дозе. Все пациенты получали ондансетрон в дозе 16 мг в первый день и дексаметазон в дозе 8 мг в дни 1-3. Первичной конечной точкой был полный контроль тошноты (отсутствие тошноты или необходимости в использовании дополнительных противорвотных препаратов) в течение 0-120 часов после химиотерапии. Полный ответ и выраженность седативного эффекта были ключевыми вторичными конечными точками исследования.

В исследование было включено 93 пациента. Сформированные группы были хорошо сбалансированы по основным демографическим характеристикам, медиана возраста больных составила 49 лет, большинство пациентов (95,6%) было женского пола.

Первичная конечная точка исследования была достигнута. Полный контроль тошноты был достигнут у 44% пациентов в группе оланзапина по сравнению с 24% в группе апрепитанта (OR 2,51; p = 0,039). Полный ответ был достигнут у 74,4% и 54% пациентов, соответственно (p = 0,041). Различий в выраженности нежелательной седации отмечено не было.

«Тошнота и рвота – частые осложнения противоопухолевой терапии. Использование стандартных режимов её профилактики позволяет снизить риск развития рвоты, но большинство пациентов по прежнему испытывают тошноту. Кроме того, апрепитант – который по действующим рекомендациям должны получать все больные, которым назначена высокоэметогенная химиотерапия, в реальности малодоступен для наших пациентов. В рамках нового исследования для изучения была выбрана самая низкая доза оланзапина - 5 мг 1 раз в день, а график приема препарата был составлен таким образом, чтобы минимизировать возможное негативное влияние седативного эффекта оланзапина на повседневную жизнь наших пациентов. Выбранная стратегия была успешной – исследование показало преимущество оланзапина перед апрепитантом, при этом не было отмечено значимого повышения риска нежелательных явлений, что является очень важным аспектом.

Это первое российское рандомизированное исследование, которое было удостоено представления на конгрессе ASCO. Надеюсь, что полученные результаты смогут изменить жизнь наших пациентов к лучшему», - прокомментировал результаты автор исследования Алексей Румянцев (НМИЦ им. Н.Н. Блохина, Москва).

Это первое исследование, профинансированное грантом Фонда поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд).

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С НМУО

Если онкологический больной демонстрирует поведение, характерное для НМУО, медицинские работники должны обсудить эту проблему с пациентом в спокойной манере, объяснив больному и его родным, что врача в первую очередь волнует безопасность пациента. Очень важно воздерживаться от употребления осуждающих, негативно окрашенных выражений, таких как «стремление добыть наркотики» или «наркоман». Естественно, что пациент может демонстрировать сильные эмоции в адрес медицинских специалистов, если его начнут убеждать, что он должен изменить свои привычки, например, снизить дозу или прекратить прием назначенных опиоидов. Общение, при котором медицинский работник демонстрирует эмпатию и сочувствие, будет давать лучший клинический результат. В идеале таких пациентов следует направлять на консультацию междисциплинарной команды специалистов, которые работают в области поддерживающей и/или паллиативной терапии или к команде специалистов по лечению боли, у которых есть опыт применения комплексных методов лечения.[90] В зависимости от имеющихся ресурсов в междисциплинарную команду специалистов могут входить врач, медсестра, фармацевт, психолог и социальный работник. Такой командный подход, при котором решения принимаются на основе группового обсуждения и ответственность делится между всеми членами команды, является крайне благоприятным при оказании комплексной помощи пациенту. Он позволяет составлять структурированный план лечения, целью которого является снижение риска злоупотребления опиоидами, просветительская и психологическая работа с пациентом, чтобы помочь ему справиться со стрессом. Крайне важным является тщательно документировать все возникающие сомнения и результаты обследований, которые были проведены, а также четкий план контроля состояния пациента, чтобы у всех членов команды была информация о состоянии и проблемах больного. К сожалению, это делается далеко не всегда, как было показано в одном из исследований. Исследование показало, что специалисты в области паллиативной терапии подозревали ненадлежащее использование психоактивных препаратов с целью борьбы со стрессом у 18% пациентов; при этом только для 4% этих пациентов данные подозрения были внесены в медицинскую документацию. Одной из проблем является то, как можно сформулировать эти опасения так, чтобы не использовать осуждающих выражений и при этом донести свои опасения по поводу серьезного вреда здоровью, который может нанести поведение, способствующее НМУО, до пациента и членов его семьи. Клиника поддерживающей терапии на базе Онкологического центра М.Д. Андерсона при Техасском университете применила инновационный подход, создав на своей базе гуманитарную оперативную многопрофильную команду специалистов (Compassionate High-Alert Team), которая призвана помогать онкологическим больным с НМУО. Внедрение подобной инновации с привлечением гуманитарной оперативной многопрофильной команды специалистов позволило значительным образом снизить применение опиоидных препаратов у пациентов без усиления выраженности болевого синдрома.[90]

### Снижение вреда здоровью при использовании опиоидов в случаях НМУО

Более высокие дозы опиоидных препаратов ассоциируются с увеличением рисков. Снижать дозу опиоидов следует, по возможности, с максимальным привлечением видов терапии без использования опиоидов. В том числе можно рассматривать интервенционные методы лечения, такие как проводниковая блокада. Тем не менее, для многих пациентов на поздних стадиях онкологических заболеваний продолжение опиоидной терапии является необходимостью. В этом случае целью должно быть снижение рисков длительного применения опиоидных препаратов. Одним из методов является установление ограничений, в частности, требование, чтобы лечение всех проявлений болевого синдрома назначал только один врач и/или только одна клиника, требования соблюдения режима терапии, установление достаточно частого контроля с более частыми визитами пациента в клинику, проверка базы PDMP до назначения любых опиоидных препаратов, проведение промежуточных ТНМ и ограничение использования быстродействующих опиоидов немедленного высвобождения. Также по возможности следует избегать назначения ингаляционных и внутривенных опиоидных препаратов. Периодическая смена опиоидных препаратов позволяет снизить дозу опиоидов, поскольку существует перекрестная толерантность. Назначение опиоидов (таких, как метадон или бупренорфин) целесообразно в случае пациентов, которым необходимы опиоидные препараты длительного действия. Эти виды опиоидных препаратов показали свою эффективность у пациентов с онкологическими заболеваниями, а кроме того были одобрены для лечения опиоидной зависимости. Метадон должны назначать только врачи, имеющие соответствующую квалификацию, поскольку для данного препарата отмечается беспрецедентное число случаев фатальных передозировок по сравнению с другими опиоидами .[91]

### Просветительская работа с пациентами

Помимо предоставления пациенту общей информации, как это обсуждалось выше, необходимо просвещать из в более широком смысле. Просвещение должно включать в себя, в том числе, вовлечение пациента в процесс лечения, способствующее его уверенности в том, что он сможет справиться с болью. Примерами подобных методов могут служить дневник пациента, где тот отмечает выраженность боли, выдача списка вопросов пациенту, выдача контейнеров для таблеток, наличие телефонного номера, по которому пациент может позвонить для консультации, подобранные упражнения по методу когнитивно-бихевиоральной терапии и разработка индивидуального плана лечения боли.[92]

***Способы борьбы с психологическим стрессом и лечение сопутствующих психических расстройств***

Поскольку проявления психологического стресса у онкологических боль-

*Продолжение на стр. 9*

# КИТРУДА®

## Открывает эру PD-1-ингибиторов в России[1]

**Для терапии пациентов с:**

- меланомой
- НМРЛ в 1 и 2 линии
- уротелиальным раком
- раком головы и шеи
- раком желудка
- классической лимфомой Ходжкина

**Препарат Китруда® показан для лечения пациентов[2]:**

- с неоперабельной или метастатической меланомой
- с распространенным НМРЛ в 1 линии в монотерапии при экспрессии PD-L1≥50%* и в комбинации с химиотерапией препаратом платины и пеметрекседом при неплоскоклеточном НМРЛ
- с распространенным НМРЛ во 2 линии при экспрессии PD-L1≥1%**
- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой в 1 линии при невозможности терапии цисплатином и во 2 линии
- с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи во 2 линии
- с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводножелудочного перехода в 3 линии при положительной экспрессии PD-L1 (CPS ≥1%)***
- с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии

*при отсутствии мутаций EGFR и/или ALK. **и у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины или после лечения препаратами при наличии мутаций EGFR и/или ALK. ***при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu.

**Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® (SSI длинная версия) в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-010818**
Торговое название: Китруда®. МНН – пембролизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг).
Показания к применению: Меланома - для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) - в качестве терапии 1-ой линии у пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥50%, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с химиотерапией препаратом платины-пеметрекседом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ. Для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1, к ранее получавших терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. Рак головы и шеи - для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) - для лечения пациентов с рефрактерной кЛХ или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. Уротелиальная карцинома - для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которым невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. Рак желудка - для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥1). У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu. Противопоказания: Повышенная чувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет. Беременность. Период грудного вскармливания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций. Особые указания. У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. Применение в период беременности и кормления грудью: Данные о применении пембролизумаба у беременных женщин отсутствуют. Нет данных о секреции пембролизумаба в грудное молоко. Пембролизумаб противопоказан в период грудного вскармливания. Применение у детей: Эффективность и безопасность препарата Китруда® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют. Побочное действие: Безопасность препарата Китруда® изучалась у 3830 пациентов с распространенной меланомой, НМРЛ, кЛХ или уротелиальной карциномой. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10%) при применении препарата Китруда® : утомляемость (21%), зуд (16%), сыпь (13%), диарея (12%) и тошнота (10%). Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 9,0%, гипертиреоз – 3,5%, пневмонит – 3,6%, колит – 1,9%, гепатит – 0,6%, гипофизит – 0,5%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые инфузионные реакции -0,2%. РУ выдано на ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия; ONCO-1209684-0044; 08-2018.

**Список литературы:**
1. Государственный реестр лекарственных средств. http://www.grls.rosminzdrav.ru, доступ 27/08/18;
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Китруда® (пембролизумаб)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
За дополнительной информацией обращайтесь:
ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7 Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msd.ru.
ONCO-1212514-0083; 08-2018

MSD

*Начало на стр. 7*

ных могут существенно различаться, часто специалисту бывает сложно достоверно оценить уровень стресса у конкретного пациента. Поэтому необходимо, чтобы случай каждого пациента рассматривала команда междисциплинарных специалистов, в которой психолог и/или социальный работник играли бы важнейшую роль. Пациенты с сопутствующими психическими расстройствами также должны находиться под контролем специалистов в области психиатрии. Тесное взаимодействие членов команды и совещания членов междисциплинарной команды позволят делиться информацией между членами команды, облегчая таким образом командную работу по лечению пациентов.

Существует множество свидетельств того, что оказание психологической помощи пациентам на поздних стадиях онкологических заболеваний с целью облегчения боли, например, применение методов когнитивно-бихевиоральной терапии, гипноз[93] и релаксация методом визуализаций[94], оказывают благоприятное воздействие. Гипноз все чаще используют для симптоматического лечения у онкологических пациентов. Было показано, что применение данной методики способствует уменьшению выраженности боли, возникшей вследствие диагностических процедур и хирургических вмешательств, а также боли на фоне мукозита, возникшего при трансплантации гематопоэтических клеток. Гипноз для лечения боли у пациенток с раком молочной железы на поздней стадии может служить эффективным методом в рамках поддерживающей групповой терапии.[95,96] Тактика лечения, включающая участие пациента, в том числе, с применением элементов когнитивно-бихевиоральной терапии, релаксации методом визуализации и других методов, требующих непосредственного участия в процессе, с успехом применялась для обучения больных навыкам управления болью и улучшала состояние пациентов на поздних стадиях онкологических заболеваний.[97]

### Назначение ингаляционного налоксона

Согласно рекомендациям CDC по лечению хронической боли у неонкологических больных, пациентам, у которых в анамнезе были случаи лекарственной передозировки, случаи ЗПВ, получающим опиоиды в дозах MEDD ≥ 50 мг/сут или одновременно принимающим бензодиазепины, рекомендуется выдавать налоксон. Согласно последним полученным данным мы рекомендуем прежде всего выписывать налоксон наряду с опиоидами тем онкологическим больным, которые находятся в группе высокого риска НМУО, имеют в анамнезе злоупотребление психоактивными веществами, получают высокие дозы опиоидов (MEDD > 100 мг), имеют сопутствующие психические расстройства, получают сопутствующую терапию бензодиазепинами, страдают заболеваниями дыхательной системы (например, хронической обструктивной болезнью легких, ночным апноэ, находятся на кислородной терапии) или имеют почечную или печеночную недостаточность.[98,99] Результаты нерандомизированного исследования показали, что пациенты, которым был выписан налоксон, намного реже попадали в центры оказания неотложной помощи, и им не требовалось изменения дозы опиоидных препаратов.98 При назначении налоксона следует использовать такие средства, как автоматические напоминания в рамках электронной системы медицинской документации (например, при достижении пороговых доз опиоидных препаратов) и проводить образовательную работу с пациентами.[100] Не менее важно проводить разъяснительную работу, рассказывая о правилах применения налоксона, с лицами, осуществляющими уход за пациентом.

### НЕХВАТКА ОПИОИДОВ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В качестве меры борьбы с опиоидной эпидемией Управление по борьбе с наркотиками предложило снизить уровень производства всех опиоидных препаратов на 25% в 2016 г., после чего последовали дальнейшие сокращения на 20% в 2017 и в 2018 гг.101 Данная мера, а также проблемы с производством в фармацевтических компаниях 102 привели к возникновению дефицита некоторых видов опиоидов для парентерального введения, в том числе, в феврале 2018 г. немедленно возник резкий дефицит трех наиболее распространенных опиоидных препаратов для парентерального введения: морфина, гидроморфона и фентанила.6 Дефицит парентеральных форм опиоидных препаратов в феврале 2018 г. ударил по онкологическим центрам и больницам на всей территории Соединенных Штатов, что неблагоприятно отразилось на оказании повседневной помощи и лечении пациентов. В нашем центре после возникновения недостатка опиоидных препаратов онкологические больные испытывали большие трудности в борьбе с болью спустя сутки после консультации в отделении поддерживающей терапии.103 Мы не ожидаем, что проблема с дефицитом опиоидных препаратов может разрешиться в ближайшем будущем, поэтому больницам следует внедрять меры по уменьшению неблагоприятных последствий недостатка опиоидов для лечения пациентов. В числе этих мер должна быть готовность к как можно скорейшему переходу на трансдермальные или пероральные и/или энтеральные формы опиоидных препаратов, наличие электронной системы медицинской документации с функцией своевременного оповещения о том, что конкретного опиоидного препарата в настоящее время нет в наличии; также система должна подсказывать возможность использования альтернативных опиоидных препаратов и осуществлять пересчет дозы согласно принятому в данном лечебном учреждении коэффициенту пересчета. Кроме того, следует ограничить расход опиоидов, переупаковав препараты исходя из наиболее часто назначаемых дозировок в отделениях клиники и снабдив каждое отделение шприцами или флаконами соответствующего калибра/объема.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неотъемлемой частью эффективного лечения боли у онкологических больных является признание того факта, что эта проблема имеет динамический и сложный характер, поэтому необходима комплексная оценка и многоплановый подход (рис. 1). Доступные в настоящее время опиоидные препараты, полученные 80 - 220 лет назад, по-прежнему остаются наиболее эффективным средством терапии большинства видов болевых синдромов, возникающих при онкологических заболеваниях. К сожалению, до сих пор не было открыто новых методов лечения, которые могли бы заменить эти препараты с вековой историей применения, будучи при этом более эффективными и безопасными. В свете продолжающейся эпидемии случаев передозировки опиоидов и все новых данных о риске НМУО у онкологических больных крайне важным является скрининг всех пациентов для оценки уровня риска злоупотребления опиоидами и возникновения неблагоприятных последствий. В каждом онкологическом центре должна быть принята стратегия и выделены ресурсы для эффективного и пациент-ориентированного взаимодействия, в том числе вне клиники, с пациентами и их родными. Постоянная просветительская работа, непрерывный контроль, своевременное выявление и адекватное лечение НМУО позволят медицинским работникам оптимизировать соотношения риска и пользы и обеспечить безопасное применение опиоидных препаратов у онкологических больных.

# ASCO И ASH ОБНОВИЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЭРИТРОПОЭТИНОВ

ASCO и American Society of Hematology (ASH) выпустили обновление клинических рекомендаций по использованию эритропоэтин-стимулирующих агентов (ЭСА) для коррекции анемии у онкологических больных. Новые рекомендации опубликованы в Journal of Clinical Oncology и Blood Advances.

«Настоящее обновление вызвано нарастающей обеспокоенностью относительно применения ЭСА у онкологических больных, – комментирует **Alejandro Lazo-Langner**, сопредседатель панели экспертов ASCO/ASH. – Появилась новая информация, которая вызывает вопросы в отношении безопасности, эффективности и способа использования ЭСА. Настоящее обновление поясняет в основном именно эти вопросы».

Панель экспертов проанализировала результаты различных рандомизированных клинических исследований и метаанализов, которые были опубликованы в период с 2010 по 2018 гг. Они пришли к выводу, что добавление препаратов железа к ЭСА улучшает гемопоэтический ответ и снижает потребность в трансфузиях эритроцитарной массы. Обзор литературных данных в отношении биоаналогов эритропоэтинов также показал, что различные биоаналоги эритропоэтина-альфа имеют похожую эффективность и безопасность по сравнению с оригинальными препаратами, хотя данные относительно их применения у онкологических больных довольно ограничены.

Согласно настоящему обновлению, ЭСА показаны больным, которые получают некуративную миелосупрессивную химиотерапию, у которых отмечено снижение гемоглобина более 10 г/дл. ЭСА не следует назначать больным, анемия которых не связана с применением цитостатиков, за исключением некоторых миелодиспластических синдромов. Целевой уровень гемоглобина при применении ЭСА может быть минимальным – таким, который помогает избежать трансфузий эритроцитарной массы. Препараты железы могут применяться совместно с ЭСА независимо от уровня железа в крови. Поскольку ЭСА повышают риск тромбоэмболических осложнений, в частности, тромбоэмболии легочной артерии, эксперты настаивают на том, что решение о назначении этих препаратов должно быть клинически обоснованным.

# ВЫЯВЛЕНЫ БИОМАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В исследовании, опубликованном в Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, было показано, что у больных ранним РМЖ с более высокими уровнями сульфатной формы дегидроэпиандростерона до начала химиотерапии ниже риск развития специфического поражения доменов центральной нервной системы, которые отвечают за ясность мышления и беглость речи.

В исследовании приняла участие 81 пациентка с ранним раком молочной железы. Пациенты ранее не получали химио- или лучевую терапию и им была назначена куративная химиотерапия. Для оценки когнитивный нарушений у больных оценивали субъективные и объективные показатели когнитивных функций до, во время и после химиотерапии. В анкетах оценивали ясность мышления, концентрацию внимания, память, беглость речи, функциональные помехи и многозадачность. В то же время компьютеризированный нейропсихологический тест использовали для оценки скорости обработки информации, времени реакции, памяти и внимания каждого пациента. Пациенты также заполнили серию анкет для оценки симптомов усталости, симптомов тревоги и качества жизни, связанного со здоровьем. Исследователи оценивали сывороточные уровни дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфатной формы (ДГЭАС) – нейростероидов, которые регулируют развитие мозговой ткани. Эти показатели оценивали до начала химиотерапии.

В исследовании было показано, что уровни ДГЭАС до начала химиотерапии связаны с нарушениями субъективных когнитивных доменов вербальных функции (беглости речи) (рассчитанное отношение рисков 0,27) и ясности мышления (рассчитанное ОР 0,25). Уровни ДГЭА не были связаны с нарушениями ни в одном из когнитивных субдоменов.

**Toh Yi Long**, главный автор исследования, говорит следующее: «Наши данные предполагают, что больные, у которых изначально были более высокие уровни ДГЭАС, имеют более низкий риск развития субъективных когнитивных нарушений. Тем не менее, необходимо проверить эти данные и эффект ДГЭА и ДГЭАС на специфические домены когнитивных функций и валидировать эти данные на независимых когортах».

Когнитивные нарушения у онкологических больных, также широко известные как «химический мозг» (chemobrain), были отнесены к осложнениям заболевания и его лечения. Именно поэтому исследовательская группа начала поиск потенциальных биомаркеров, чтобы лучше понять причины развития этого состояния.

«Химический мозг» может быть временным или постоянным состоянием, некоторые больные говорят о проблемах с памятью и концентрацией внимания спустя месяцы после завершения своего лечения по поводу рака. Исследователи надеялись найти способы выявления пациентов с повышенным риском развития таких симптомов на основе стандартизированного количественного биомаркера. В будущем это поможет предпринимать соответствующие профилактические меры для того, чтобы смягчить побочные эффекты и помочь улучшить качество жизни пациентов в долгосрочной перспективе.

***Источники:***

*1. Toh YL, Shariq Mujtaba J, Bansal S, Yeo A, Shwe M, Lau AJ, Chan A. Prechemotherapy Levels of Plasma Dehydroepiandrosterone and Its Sulfated Form as Predictors of Cancer-Related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer Receiving Chemotherapy. Pharmacotherapy 2019, 39: 553-563.*

*2. The ASCO Post. New Biomarkers Associated With Cancer-Related Cognitive Impairment Identified. Posted: April 29, 2019.*

ИБРАНСА®
палбоциклиб | 125 мг капсулы

# СТАНДАРТ ТЕРАПИИ HR+ HER2- МРМЖ[1-6]

ПРЕ-/ПЕРИ-[‡] И ПОСТМЕНОПАУЗА[7]

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ[7-9]

ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ[7]

УПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИЕЙ ПОД КОНТРОЛЕМ ОАК[7]

**PALOMA-2[8]**
Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (N=666)

**ИБРАНСА® + ингибитор ароматазы**
у больных в постменопаузе в 1-й линии терапии[8]
**27,6 месяца мВБП[10]**

**PALOMA-3[9]**
Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы (N=521)

**ИБРАНСА® + фулвестрант**
после прогрессии на предшествующей терапии[9]
**в 2 раза снижает риск прогрессирования,[9] улучшая продолжительность[11] и качество жизни[12]**

ОАК = общий анализ крови; мВБП = медиана выживаемости без прогрессирования

[‡]Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты ЛГРГ[7]

**Список литературы: 1.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf **2.** Hope S. Rugo et al. J Clin Oncol 34:3069-3103. **3.** F. Cardoso et al. Annals of Oncology 29: 1634–1657, 2018. **4.** Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюляндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 113–144 https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-08.pdf. **5.** Рекомендации Российского общества Онкомаммологов http://breastcancersociety.ru/rek/view/289. **6.** Рекомендации Ассоциации Онкологов России http://oncology-association.ru/clinical-guidelines. **7.** Инструкция по применению лекарственного препарата Ибранса (палбоциклиб) для медицинского применения, ЛП-003878 от 25.07.2018. **8.** Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. **9.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **10.** Rugo H.S. et al. Breast Cancer Research and Treatment https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4. **11.** Turner, et al. N Engl J Med 2018 DOI:10.1056/NEJMoa1810527 **12.** Harbeck N. et al. Annals of Oncology 27: 1047–1054, 2016.

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБРАНСА®

**Регистрационный номер:** ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав** 1 капсула содержит: *Активное вещество:* палбоциклиб 75мг, 100мг, 125мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Ибранса в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-): - в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию. У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона – рилизинг гормона (ЛГРГ). **Противопоказания:** - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); - беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, а также у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени и с тяжелым нарушением функции почек. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Способ применения и дозы:** препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с летрозолом 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла или с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). **Перед применением необходимо внимательно изучить инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Побочное действие:** Следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): очень часто - инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота, диарея, рвота, запор; сыпь; алопеция; утомляемость часто – нечёткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия, увеличение АЛТ, увеличение АСТ. **Передозировка:** Антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 5.10.2016).

Pfizer Oncology

ООО «Пфайзер Инновации»:
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00 Факс: +7 (495) 287 53 00

PP-IBR-RUS-0065
29.03.2019

# ASCO 2019: КОМБИНАЦИЯ ГЕМЦИТАБИНА И НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛА В АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ APACT

Согласно данным независимых экспертов, комбинация наб-паклитаксела с гемцитабином не имеет значительного преимущества перед монотерапией гемцитабином у больных, которые получали эти препараты в качестве адъювантной химиотерапии после резекции по поводу рака поджелудочной железы. По оценке исследователей безрецидивная (БВ) и промежуточные общая выживаемость (ОВ) были лучше у больных, которые получали комбинированную схему (отношение рисков 0,82 в обеих группах).

В этом открытом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 866 больных. У всех пациентов был морфологически верифицированный рак поджелудочной железы, по поводу которого на первом этапе лечения они были прооперированы. Кроме того, в исследование включали больных со статусом ECOG не менее 0/1, уровень CA 19-9 после операции у них не превышал 100 МЕ/мл. Стратификацию проводили на основании краев резекции (R0/R1), метастатического поражения лимфоузлов (ЛУ+/–) и географического региона. Больные были рандомизированы 1:1 в две группы. В первой группе пациенты получали адъювантную химиотерапию по схеме наб-паклитаксел 125 мг/м2 + гемцитабин 1000 мг/м2 в/в кап дни 1, 8, 15 каждые 28 дней, во второй - гемцитабин 1000 мг/м2 в/в кап дни 1, 8, 15 каждые 28 дней. Лечение начинали не позднее 12 недель после операции. Первичной конечной точкой была БВ по оценке независимых экспертов. Вторичными конечными точками были ОВ и безопасность.

Медиана наблюдения составила 38,5 месяцев. Медиана возраста больных составила 64 года (34 - 86), у большинства больных был ECOG 0 (60%), ЛУ+ (72%). Две трети больных завершили весь объем назначенного лечения (66% в группе комбинации, 71% в группе монотерапии). Медиана БВ по оценке независимых экспертов (439 событий) составила 19,4 месяца в группе комбинации и 18,8 месяцев в группе монотерапии гемцитабином (отношение рисков 0,88; P = 0,1824). Медиана БВ по данным исследователей (571 событие) составила 16,6 месяцев против 13,7 месяцев (ОР 0,82; P = 0,0168). Промежуточная медиана ОВ (427 событий) составила 40,5 месяцев в группе комбинации и 36,2 месяца в группе монотерапии (ОР 0,82; P = 0,045). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и более степени в группе наб-паклитаксел+гемцитабин были нейтропения (49% против 43%) и слабость (10% против 3%). Смерти, имеющие отношение к получаемой терапии, были зарегистрированы в обеих группах (2 пациента в каждой). .

Авторы исследования полагают, что комбинация наб-паклитаксела с гемцитабином может быть методом выбора в качестве адъювантной терапии для тех больных, которым не подходит FOLFIRINOX. Кроме того, есть надежды, что более зрелые данные по ОВ покажут дополнительные преимущества комбинированного режима.

*Источники:*

*1. Margaret A. Tempero, Michele Reni, Hanno Riess, Uwe Pelzer, Eileen Mary O'Reilly, Jordan Michael Winter, Do-Youn Oh, Chung-Pin Li, Giampaolo Tortora, Heung-Moon Chang, Charles D. Lopez, Josep Tabernero, Eric Van Cutsem, Philip Agop Philip, David Goldstein, Jordan Berlin, Stefano Ferrara, Mingyu Li, Brian D. Lu, Andrew Biankin. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4000)*

# ASCO 2019: СНИЖЕНИЕ ДОЗОИНТЕНСИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ И ОСЛАБЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА ЭФФЕКТИВНЕЕ СТАНДАРТА. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ GO2

Снижение дозоинтенсивности химиотерапии первой линии у пожилых и ослабленных больных метастатическим раком пищеводно-желудочного перехода показало, что самые низкие дозы химиотерапии менее токсичны и не хуже в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), чем стандартные режимы. При анализе возраста, общего состояния и выраженности астении у больных было выявлено, что выигрыш в лечении был зарегистрирован даже у более молодых и крепких пациентов.

В этом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 514 больных раком пищеводно-желудочного перехода. Больных включали в исследование только при условии, что они не могли выдержать полные дозы режимов химиотерапии с включением эпирубицина, оксалиплатина и капецитабина в силу своего возраста или ослабленности, но им подходили режимы на основе оксалиплатина и капецитабина. Исследователи оценивали качество жизни, выраженность симптомов, функциональные шкалы, сопутствующие заболевания и выраженность астении. Больных рандомизировали 1:1:1 в три группы. В первой группе пациенты получали химиотерапию в полных дозах (оксалиплатин 130 мг/м2 д. 1 + капецитабин 625 мг/м2 внутрь дни 1-21 – цикл 21 день), в остальных двух – в редуцированных дозах (80% и 60% соответственно). Больные, у которых было снижение СКФ до 30-50 мл/мин или уровень билирубина превышал верхнюю границу нормы в 1,5-2 раза, получали 75% от изначальной дозы капецитабина. Лечение продолжали в течение 9 недель, после чего его вопрос о его продолжении рассматривали на основе клинического статуса. Равноэффективность лечения (non-inferiority) оценивали на основании ВБП через 12 месяцев (отношение рисков 1,34).

При оценке результатов равноэффективность лечения была показана для всех трех групп больных: при сравнении группы с редукцией доз до 80% отношение рисков составило 1,09; при оценке группы с редукцией до 60% отношение рисков составило 1,10. Больные в группе с наименьшими дозами (60%) менее всех страдали от токсичности. Такое лечение показало себя наиболее сбалансированным с точки зрения клинического преимущества, переносимости, качества жизни и оценки больных. При оценке больных по возрасту, общему статусу и выраженности астении, редукция доз до 60% была эффективна даже у более молодых и более крепких больных. Не было выявлено ни одной подгруппы, которая бы выигрывала от более интенсивного лечения.

На сегодняшний день это наиболее крупное рандомизированное клиническое исследование, которое прицельно изучает пожилых и ослабленных больных с распространенным раком пищеводно-желудочного перехода. По мнению авторов, эти результаты должны найти свое отражение в клинической практике: наименьшие дозы препаратов оказались не хуже стандартного режима в отношении ВБП и лучше переносились.

«Предыдущие исследования паллиативной химиотерапии для рака пищевода и желудка не включали пожилых или ослабленных больных, - говорит автор исследования Peter S. Hall из University of Edinburgh (Великобритания). – Мы надеемся, что наши результаты помогут больным сделать осознанный выбор в пользу менее интенсивной химиотерапии, чем полностью от нее отказаться. Они будут информированы, что низкодозная химиотерапия дает преимущество и позволяет больным поддерживать то же качество жизни, замедляя прогрессирование болезни».

*Источники:*

*1. Peter S Hall, Daniel Swinson, Justin S. Waters, Jonathan Wadsley, Stephen Falk, Rajarshi Roy, Tania Tillett, Jonathan Nicoll, Sebastian Cummings, Simon Aird Grumett, Konstantinos Kamposioras, Angel Garcia, Christine Allmark, Helen Marshall, Sharon Ruddock, Eszter Katona, Galina Velikova, Russell D. Petty, Heike I. Grabsch, Matthew T. Seymour. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4006)*

*2. Jo Cavallo. 2019 ASCO: Reduced Chemotherapy Dosages in Elderly Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. The ASCO Post. Posted: 5/15/2019 5:15:12 PM*

# ASCO 2019: АКТИВНАЯ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И MFOLFOX ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

Больным распространенным холангиоцеллюлярным раком (ХЦР), которые в первой линии получали химиотерапию по схеме гемцитабин+цисплатин, в качестве второй линии лечения можно предложить химиотерапию по схеме mFOLFOX в сочетании с активной симптоматической поддержкой. В исследовании 3 фазы было показано, что данный метод клинически значимо увеличивает показатели полугодичной и годичной общей выживаемости (ОВ).

В этом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 162 пациента с метастатическим ХЦР, которые ранее в первой линии получали химиотерапию по схеме гемцитабин+цисплатин. Они были рандомизированы 1:1 в две группы. Больные в первой группе получали активное симптоматическое лечение + mFOLFOX, во второй – только симптоматическую поддерживающую терапию. Стратификацию проводили на основе сывороточного уровня альбумина (менее и более 35 г/л), чувствительности к препаратам платины (рассчитанной на основе ответа на первую линию с цисплатином) и распространенности болезни (местнораспространенный ХЦР или метастатический). В исследование включали больных со статусом ECOG 0-1, адекватными гематологическими показателями, сохранной функцией почек и печени, а также без нарушений желчеотток. Первичной конечной точкой была ОВ. Расчетная медиана ОВ для группы активной симптоматической терапии составила 4 мес. Медиана возраста больных составила 65 лет (26-84), было включено 80 мужчин (49%) и 82 женщины (51%). Первичная локализация опухоли внутри печени была у 72 (44%) больных, снаружи – у 45 (28%), в желчном пузыре – у 34 (21%) и в ампуллярной части – у 11 (7%). Изначальные характеристики были хорошо сбалансированы между группами, за исключением чувствительности к препаратам платины (симптомная терапия + mFOLFOX 27 больных (33%); только симптомная терапия – 34 больных (42%)). После 150 событий ОВ рассчитанное отношение рисков составило 0,69 (p = 0,031). Полугодовая медиана ОВ составила 6,2 мес.: 50,6% и 25,9% для больных, получавших mFOLFOX и симптомное лечение соответственно. Годичная медиана ОВ составила 5,3 мес.: 35,5% и 11,4% соответственно. Нежелательные явления 3-4 ст. значительно не различались между двумя группами больных, за исключением слабости и нейтропении, которые более часто встречали в группе mFOLFOX.

Авторы исследования предполагают, что mFOLFOX в сочетании с активной симптоматической поддержкой может стать стандартом второй линии химиотерапии у больных ХЦР, которые ранее получали гемцитабин и цисплатин.

*Источники:*

*1. Angela Lamarca, Daniel H. Palmer, Harpreet Singh Wasan, Paul J. Ross, Yuk Ting Ma, Arvind Arora, Stephen Falk, Roopinder Gillmore, Jonathan Wadsley, Kinnari Patel, Alan Anthoney, Anthony Maraveyas, Justin S. Waters, Claire Hobbs, Safia Barber, David Ryder, John Ramage, Linda M Davies, John A. Bridgewater, Juan W. Valle. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/ gemcitabine (CisGem) chemotherapy. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4003)*

# ASCO 2019: АТЕЗОЛИЗУМАБ + НАБ-ПАКЛИТАКСЕЛ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ТНРМЖ. ФИНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IMPASSION130

В исследовании IMpassion130 оценивали эффективность комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселом в первой линии терапии по поводу метастатического тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). По данным первичного анализа было показано, что данная комбинация увеличивает ВБП как в общей популяции больных, так и у больных с экспрессией PD-L1+ по сравнению с плацебо. Данные по общей выживаемости (ОВ) были готовы лишь частично. В настоящий момент исследователи проанализировали данные по ОВ, и они полностью подтверждают ранее полученные результаты.

В этом рандомизированном двойном-слепом исследовании 3 фазы принимали участие больные метастатическим ТНРМЖ, которые не получали ранее лечение по поводу метастатической болезни. Средний возраст больных составил 55-56 лет, 60% имели статус ECOG 0, 63% получали нео/адъювантную химиотерапию. Стратификацию проводили на основе полученных ранее таксанов,

наличия метастазов в печени и статуса опухоли по PD-L1 (положительный – более 1%). Пациентки были рандомизированы 1:1 в группы атезолизумаб 840 мг дни 1, 15 (или плацебо) + наб-паклитаксел 100 мг/м2 в дни 1, 8, 15 каждые 28 дней до прогрессирования.

Первичными конечными точками были ВБП и ОВ во всей популяции и отдельно в популяции пациентов PD-L1(+).

На момент оценки данных (январь 2019), 9% больных в группе атезолизумаба продолжали получать лечение, в группе монохимиотерапии таких было 3%. Напомним, промежуточные данные ОВ для всей популяции составили 21,3 мес. в группе атезолизумаба и 17,6 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,84; p=0,0840), в популяции PD-L1(+) – 25,0 мес. против 15,5 мес. соответственно (ОР 0,62; p=0,0035).

Окончательный анализ ОВ лишь подтвердил намеченную тенденцию: не было продемонстрировано статистически значимых различий в общей популяции, в популяции больных PD-L1+ выигрыш составил 7 мес.: медиана ОВ в группе наб-паклитаксела составила 25,0 мес., в группе плацебо – 18,0 мес. (ОР 0,71). Новых нежелательных явлений не было выявлено.

| | Атезолизумаб + наб-пактаксел | Плацебо + наб-паклитаксел |
|---|---|---|
| Общая популяция, события/больные, n/n (%) | 255/451 (57%) | 279/451 (62%) |
| ОР (95% ДИ), p | 0,86 (0,72, 1,02); 0,078 | — |
| Медиана ОВ (95% ДИ), % | 21,0 (19,0, 22,6) | 18.7 (16,9, 20,3) |
| 2-летняя ОВ (95% ДИ), % | 42 (37, 47) | 39 (34, 44) |
| Медиана наблюдения, мес | 18,5 | 17,5 |
| Популяция PD-L1+, события/больные, n/n (%) | 94/185 (51%) | 110/184 (60%) |
| ОР (95% ДИ), p | 0,71 (0,54, 0,93) | — |
| Медиана ОВ (95% ДИ), % | 25,0 (19,6, 30,7) | 18,0 (13,6, 20,1) |
| 2-летняя ОВ (95% ДИ), % | 51 (43, 59) | 37 (29, 45) |

*Источники:*

*1. Peter Schmid, Sylvia Adams, Hope S. Rugo, Andreas Schneeweiss, Carlos H. Barrios, Hiroji Iwata, Veronique Dieras, Volkmar Henschel, Luciana Molinero, Stephen Y. Chui, Amreen Husain, Eric P. Winer, Sherene Loi, Leisha A. Emens. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) . J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1003)*

# ASCO 2019: АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НЕ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

В исследовании 3 фазы было показано, что адъювантная лучевая терапия на весь головной мозг не имеет преимущества перед динамическим наблюдением у больных с олигометастатическим поражением головного мозга на фоне меланомы, которые получили локальное хирургическое лечение.

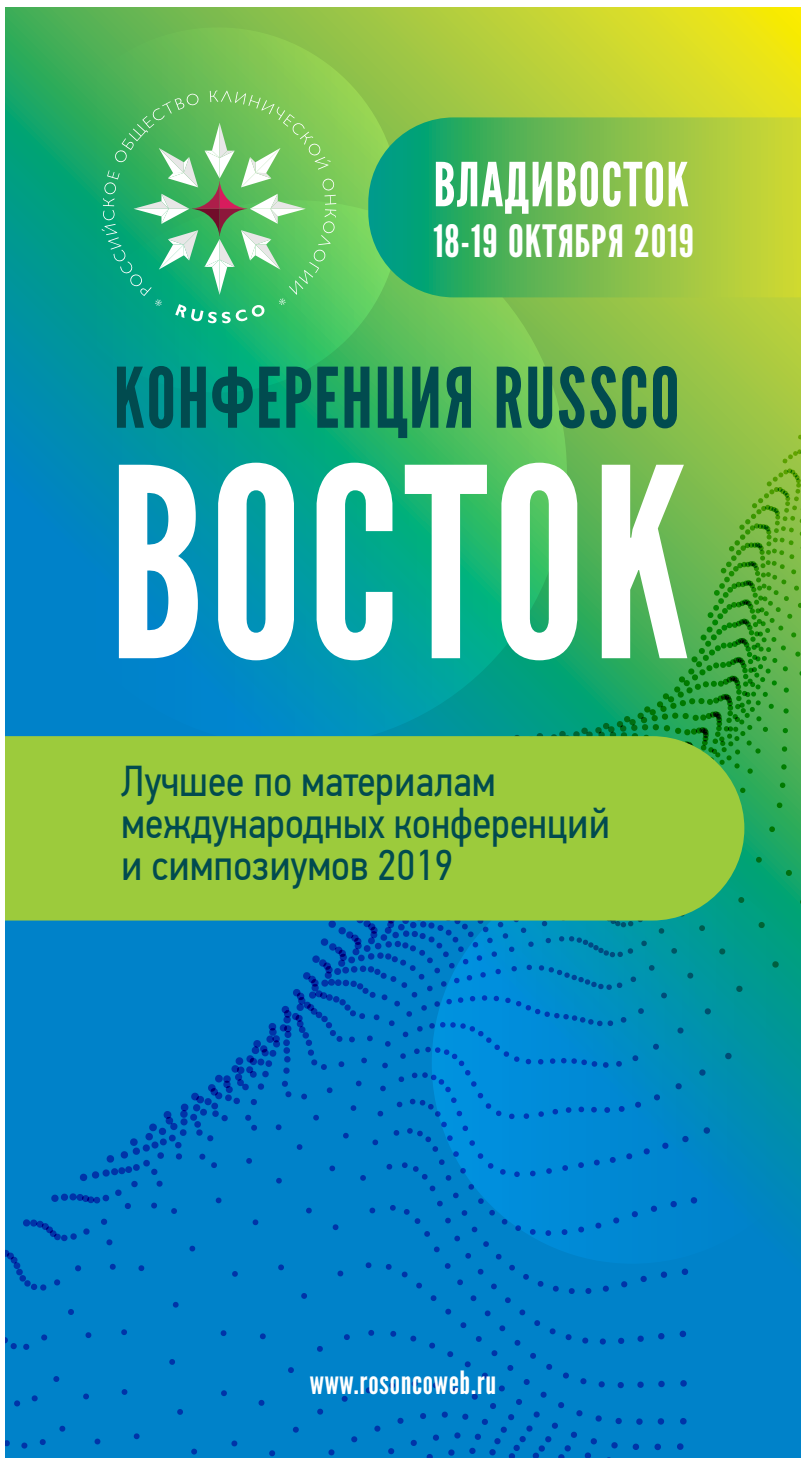
В этом рандомизированном исследовании 3 фазы приняли участие 207 больных с олигометастатическим (1-3) поражением головного мозга на фоне меланомы. Все они получили локальное хирургическое лечение. Больные были рандомизированы в две группы, 107 больных динамически наблюдались после оперативного лечения, 100 больных получили лучевую терапию на весь головной мозг. Первичной конечной точкой было отдаленное интракраниальное прогрессирование в течение 12 мес. после рандомизации. Вторичными конечными точками были местные рецидивы, общая выживаемость (ОВ) и общее качество жизни. Допускалось применение лекарственной терапии. Ее влияние анализировалось отдельно.

Медиана возраста больных составила 62 года, 67% были мужчины, у 61% были единичные метастазы в головном мозге в среднем около 2 см в диаметре, 67% больных имели экстракраниальные очаги болезни на момент рандомизации. В течение года интракраниальное прогрессирование было зарегистрировано у 54 (50,5%) больных в группе наблюдения и у 42 (42%) в группе лучевой терапии (отношение рисков 0,71; p = 0,222). Не было выявлено значительных различий в частоте местных рецидивов (p = 0,100), ОВ (p = 0,861). Через 12 месяцев 53% больных из группы наблюдения и 59% больных из группы лучевой терапии были живы. Значительных различий в общем качестве жизни не было выявлено (p = 0,083). Динамическое наблюдение имело преимущество на каждом этапе оценке когнитивных функций больных (каждые 4 месяца). Через 4 месяца в группе динамического наблюдения зарегистрировали улучшение данных оценки когнитивных функций на 20,9%, в то время как в группе лучевой терапии отметили отрицательную динамику в 2,7%.

Авторы исследования считают, что им удалось продемонстрировать, что лучевая терапия на весь головной мозг не улучшает результаты выживаемости у больных с метастазами меланомы в головной мозг. По их мнению, эти данные дополнительно подтверждают общемировую тенденцию отказа от адъювантного лучевого лечения, которая появилась еще в момент проведения исследования.

***Источники:***

*1. Gerald Fogarty, Kari Dolven-Jacobsen, Rachael L. Morton, George Hruby, Anna K. Nowak, Janette L. Vardy, Katharine J. Drummond, Haryana M. Dhillon, Catherine Mandel, Richard A. Scolyer, Brindha Shivalingham, Mark R. Middleton, Bryan H. Burmeister, Serigne Lo, Claudius H. Reisse, Elizabeth J. Paton, Victoria Steel, Narelle C. Williams, John F. Thompson, Angela M. Hong. Phase 3 international trial of adjuvant whole brain radiotherapy (WBRT) or observation (Obs) following local treatment of 1-3 melanoma brain metastases (MBMs). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9500)*



**Новость подготовлена и предоставлена Фондом поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд)**

# АМЕРИКАНСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ASCO) ВЫПУСТИЛО 14-Й ЕЖЕГОДНЫЙ ОТЧЕТ О ПРОГРЕССЕ В БОРЬБЕ ПРОТИВ РАКА

Отчет ASCO Clinical Cancer Advances 2019 года выделяет наиболее значимые достижения клинических исследований прошлого года и определяет приоритетные области, в которые необходимо направить усилия для ускорения прогресса в борьбе против рака. Этот отчет составлен под руководством более 20 экспертов редакционной коллегии в различных разделах онкологии, а также в областях профилактики онкологических заболеваний, качества жизни, доступности медицинской помощи и биологии опухолей.

Согласно отчету, в США с 1992 года наблюдается снижение показателей общей заболеваемости и смертности от всех типов злокачественных новообразований. Продолжают улучшаться показатели 5-летней выживаемости: в настоящее время 2 из 3 пациентов живут 5 и более лет после постановки диагноза, а к 2026 году прогнозируется рост показателя на 31%, что означает увеличение числа пациентов, переживших рак, на более 4 миллионов в течение менее, чем 10 лет. Более 130 новых лекарственных препаратов или новых показаний одобрены FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) с 2006 года. Такой прогресс во многом обязан онкологическим исследованиям, включая достижения последнего года.

В этом году Достижением года ASCO называет прогресс в лечении редких опухолей. В США они определяются по показателю заболеваемости менее 6 случаев на 100 000, и на них приходится порядка 20% всех злокачественных опухолей, при этом определение и показатели заболеваемости отличаются в других странах мира. Исторически прогресс в этой области отставал от достижений в лечении часто встречающихся опухолей, однако 5 крупных исследований в прошлом году значительно продвинули достижения в лечении редких опухолей:

*1.* Новая комбинация таргетных лекарственных препаратов для лечения редкого, тяжело поддающегося терапии варианта рака щитовидной железы (анапластическая карцинома) обеспечила ответы на лечение у двух третей пациентов.

*2.* Сорафениб стал первым лекарственным препаратом, улучшившим выживаемость без прогрессирования при редком типе саркомы.

*3.* Новый радиофармацевтический препарат лютеций Lu 177-дотатат снизил риск прогрессирования болезни или смерти на 79% у пациентов с распространенными формами нейроэндокринных опухолей средней кишки в сравнении со стандартным лечением.

*4.* Трастузумаб – стандарт лечения HER2-положительного рака молочной железы – значительно снизил прогрессирование HER2-положительного серозного рака эндометрия (повышенная экспрессия гена HER2 наблюдается приблизительно в 30% случаев серозных опухолей тела матки).

*5.* Первая перспективная терапия (pexidartinib) редкой злокачественной опухоли суставов, чаще обнаруживаемой у молодых взрослых и известной как теносиновиальная гигантоклеточная опухоль, продемонстрировала уровень общих ответов 39,3% в сравнении с 0% в группе плацебо.

**Другие значимые достижения включают:**

- достижения в молекулярной диагностике: наиболее значимым названо исследование TAILORx, которое показало, что 70% женщин с гормонозависимым, HER2-негативным раком молочной железы без поражения лимфатических узлов могут избежать химиотерапии после оперативного лечения по результатам генетического теста, определяющего уровень экспрессии 21 гена;
- новые успехи таргетной терапии, включая внедрение лекарственных препаратов, которыезамедляют прогрессирование рака молочной железы и рака легкого;
- растущая область исследований кишечной микробиоты, определение специфических бактерий, возможно связанных с риском развития некоторых опухолей головы и шеи;
- дальнейшие успехи иммунотерапии: расширение применения при злокачественных опухолях, в которых ранее иммунотерапия была малоуспешна, новый одобренный FDA комбинированный режим иммунотерапии, улучшающий общую выживаемость пациентов с раком почки, исследуемый ингибитор PD-1 с перспективой использования при распространенных формах плоскоклеточного рака кожи, для лечения которого сейчас недостаточно других опций, отдаленные результаты применения адоптивной клеточной терапии (CAR-T), дающие более глубокое понимание преимуществ и рисков данного подхода в онкогематологии.

Отчет ASCO также выделяет приоритетные области для дальнейших исследований, которые направлены на нерешенные проблемы или помогут заполнить пробелы в знаниях в областях, наиболее значимых для улучшения оказания помощи пациентам и исходов лечения:

*1.* Определить стратегии наиболее эффективного прогноза ответа на иммунотерапию.

*2.* Лучше определять группы пациентов, которым показана послеоперационная (адъювантная) терапия.

*3.* Внедрить инновационные клеточные методы терапии в лечение солидных опухолей.

*4.* Увеличить исследования и разработку терапевтических подходов прецизионной медицины в педиатрической онкологии.

*5.* Оптимизировать лечение пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями.

*6.* Повысить равный доступ к участию в клинических исследованиях.

*7.* Снизить долгосрочные последствия лечения злокачественных новообразований.

*8.* Сократить ожирение и его вклад в онкологическую заболеваемость и исходы терапии.

*9.* Определить стратегии выявления и лечения предраковых состояний.

Отдельно в отчете отмечается распространенное в США заблуждение в отношении использования подходов альтернативной медицины для лечения онкологических заболеваний. Согласно национальному опросу мнений о раке (National Cancer Opinion Survey), проведенному ASCO в 2018 году, около 4 из 10 американцев или 39% (38% среди оказывающих помощь онкологическим больным и 22% пациентов) считают, что рак может быть вылечен применением только альтернативных методов лечения, таких как энзимо- или оксигенотерапия, диета, витамины и минералы. Опрос также показал, что более молодые люди (47% респондентов в возрасте от 18 до 37 лет и 44% участников в возрасте от 38 до 53 лет) более часто придерживаются таких взглядов.

С полным текстом отчета можно ознакомиться на сайте ASCO: *https://www.asco.org/cca*


**РакФонд запускает новый конкурс для поддержки клинических исследований**

РАКФОНД
Приближая день, когда рак будет побежден
rakfond.org

**Фонд поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) открывает прием заявок на участие в конкурсе клинических исследований в области онкологии.**

Цель программы – предоставить финансирование и другую поддержку ученым-онкологам, работающим в России, для стимулирования и продвижения клинических исследований мирового уровня.

Принимаются заявки на проведение рандомизированных клинических исследований в онкологии и смежных областях, включая профилактику, диагностику, мониторинг и лечение злокачественных новообразований, реабилитацию и качество жизни онкологических больных.

Призовой фонд включает финансирование от РакФонда в размере до 500 тысяч рублей на выполнение исследовательского проекта, а также доступ к онлайн-сервису для проведения клинических исследований Энроллми.ру и экспертную помощь в доработке статистического дизайна клинического исследования и обработке данных.

Результаты конкурса будут объявлены в сентябре 2019 года.

**Сбор заявок открыт до 1 июля 2019 года.**
**Необходима предварительная регистрация заявки на сайте до 20 июня 2019 года.**

Подробные условия участия в конкурсе и инструкции по подаче заявок размещены на сайте РакФонда: www.rakfond.org/rfp-2019-01-ru/

**Контакты:**
РакФонд: media@rakfond.org
По вопросам участия в конкурсе: grant@rakfond.org


# FDA В УСКОРЕННОМ ПОРЯДКЕ РАССМОТРИТ ЭРДАФИТИНИБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в ускоренном порядке рассмотрит одобрение эрдафитиниба – первого ингибитора киназ рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) для больных местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с мутациями генов FGFR3 или FGFR2, которые не ответили на платиносодержащую (в т.ч. нео- или адъювантную) химиотерапию.

Это решение основано на данных когортного исследования BLC2001 (NCT02365597). В нем приняли участие 87 больных распространенным уротелиальным раком, которые получили по крайней мере одну линию химиотерапии и имели определенную мутацию FGFR3 или химерные гены FGFR2 и FGFR3. Они получали эрдафитиниб 8 мг в день. У тех больных, у кого сывороточный уровень фосфата оставался ниже целевого уровня 5,5 мг/дл между 14 и 17 днем цикла, дозы были эскалированы до 9 мг в день. Таких больных было порядка 41%. Лечение продолжали до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО) по оценке независимого центрального комитета в соответствии с критериями RECIST 1.1. ЧОО составила 32,2%, полные ответы были в 2,3% случаев и частичные – в 29,9%. Медиана длительности ответа составила 5,4 мес. Среди больных, у которых были ЧОО, были и те, кто ранее не ответил на анти-PD-L1 и PD-1 лечение.

Эрдафитиниб может вызывать расстройство зрения. Тяжелая центральная ретинопатия или отслойка пигментного эпителия сетчатки, которые клинически проявляли себя как выпадение полей зрения, были зарегистрированы почти у четверти больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых заявили почти 40% больных, были стоматиты, слабость, диарея, сухость во рту, онихолизис, а также повышение содержания сывороточного фосфата, креатинина, АЛТ, алкалин фосфатазы и снижение содержания натрия тиосульфата.

Рекомендуемая дозировка эрдафитиниба составляет 8 мг внутрь ежедневно с возможностью эскалации дозы до 9 мг.

FDA рассмотрит документы в приоритетном порядке и уже присвоило препарату статус принципиально нового лекарственного средства. Однако в агентстве не исключают, что решение может измениться на основании данных последующих исследований.

Кроме этого, FDA также одобрило тест therascreen® FGFR RGQ RT-PCR Kit, разработанный компанией QIAGEN, использованный для диагностики мутации FGFR3.

***Источники:***


FDA website. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma. Last Updated: April 12, 2019.

QIAGWN website. QIAGEN launches first FDA-approved companion diagnostic using FGFR alterations to help guide the treatment of metastatic urothelial cancer. April 12, 2019.

Препарат для терапии пациентов с неоперабельным ГЦР

Терапия второй линии показала достоверное увеличение общей выживаемости в клиническом исследовании RESORCE[1]

## СТИВАРГА® (регорафениб)

# ПРОДОЛЖИТЬ ЛЕЧЕНИЕ, ЧТОБЫ ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак


1. Bruix J. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:56–66. Published Online December 5, 2016 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9.


**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®**
**Международное непатентованное наименование:** регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алопеция, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).
*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.
**Регистрационный номер:** ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 10.05.2018.
**Производитель**: Байер АГ, Германия.
*Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.*


L.RU.MKT.06.2018.0993



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


Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Стиварга®
(регорафениб) таблетки

# ПО СЛЕДАМ КРАМОЛЬНЫХ ВЫСТУПЛЕНИЙ ХИМИОТЕРАПЕВТА, ИЛИ ЧИТАЮТ ЛИ ГАЗЕТУ RUSSCO В FDA?

**Жуков Николай Владимирович**
**ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва**

Как мы уже писали ранее, онкологи, занимающиеся лекарственным лечением, достаточно долго испытывали «поражение в правах» при борьбе за ресурсы системы здравоохранения. Мало того, что в силу регулярности и «прозрачности» затрат на противоопухолевые лекарственные препараты химиотерапевты давно снискали славу основных разорителей бюджета. Вдобавок в связи с тем, что перед внедрением противоопухолевых препаратов в практику всегда требовалось проведение клинических испытаний, размер выигрыша от их использования всегда являлся общедоступной информацией. К сожалению, усредненный выигрыш зачастую был очень невелик, исчисляясь несколькими месяцами увеличения медианы или процентами n-летней выживаемости. И даже понимая, что многие (или хотя бы некоторые) пациенты выигрывают гораздо больше, чем средний показатель, врачи, занимающиеся лекарственным лечением, зачастую были в категории «оправдывающихся», доказывающих необходимость использования того или иного «дорогущего препарата, продлевающего жизнь на 3 месяца».

При этом новые хирургические и лучевые технологии чаще всего воспринимались на «ура», особенно если существовали и озвучивались теоретические предпосылки о том, почему новый метод должен быть лучше предыдущего. Точнее пучок излучения, острее скальпель, больше скоб в сшивателе, меньше разрез или прокол, больше степеней свободы у манипулятора и т.д. Кроме того, расходы на обеспечение локального лечения были всегда достаточно «размытыми»: никто (или почти никто) всерьез не считал, сколько же стоит хирургическая операция или сеанс облучения в целом – с учетом затрат на операционные, оборудование, эксплуатацию, расходные материалы, труд персонала и т.д. А расходы эти могли быть достаточно велики, особенно если речь идет о «высокотехнологичных» манипуляциях [rosoncoweb.ru/news/oncology/2018/04/09-1/].

Но даже если эти расходы и оценивались, то все негласно понимали – хирурги и лучевые терапевты работают «на излечение», их воздействие носит «одноразовый» характер, и поэтому любые затраты оправданы, а технологические новшества желанны, т.к. безусловно увеличивают шанс на полную победу над болезнью.

Беда в том, что, в отличие от лекарственного лечения, являющегося субъектом весьма жесткого регулирования, доказательств реальной пользы от «теоретических» преимуществ новых методов хирургии и лучевой терапии требовалось гораздо меньше или не требовалось вообще. Причем это касалось не только (и не столько) нашей страны, но и развитых стран с гораздо более длительной историей регулирования этого рынка. Для того чтобы то или иное техническое устройство или новых подход были зарегистрированы для клинического применения, было достаточно доказать, что оно не приносит непосредственного вреда (безопасно в использовании) и достигает неких заявленных «технических» целей (все той же ширины пучка, степеней свободы вращения манипулятора и т.д.). Доказательств же того, что оно превосходит предшествующие методики (оборудование) в отношении основных целей, которые очень жестко «спрашивают» с лекарственных препаратов, – выживаемость и/или качество жизни и/или улучшение переносимости лечения, не требовалось. Более того, не требовалось даже доказательств того, что новая методика НЕ ХУЖЕ, чем использовавшиеся ранее. Да, в последующем подобные исследования зачастую проводились, но это была добрая воля производителей или интерес медицинской общественности, но не их обязанность. При этом отсутствие явных преимуществ новой методики, которая уже активно использовалась в клинической практике к моменту окончания исследований, обычно никого не смущало и не приводило к отказу от нее.

Подобные парадоксы даже привели к тому, что производители медицинского оборудования и устройств, не связанные столь жестким регулированием, стали прибегать к рекламе, ориентированной на конечного потребителя, т.е. больного (direct-to-consumer promotion). Суть этого подхода заключается в том, что преимущества новых методик (явные, а чаще – гипотетические) излагаются в источниках информации, доступных для «широкой публики», в форме, ориентированной именно на нее. Рекламные кампании строились на том, что новая методика – точнее, современнее, технологичнее и, безусловно, должна присутствовать в передовых клиниках, находящихся на острие прогресса в медицине. Очевидно, что потенциальный потребитель воспринимал эту информацию на эмоциональном уровне, желая получить самое лучшее и современное. Но при этом не имея возможности оценить, является ли выигрыш «теоретическим, ожидаемым» (техника современнее, точнее, дороже) или действительно приводит к улучшению результатов, важных для него (продолжительность и качество жизни, цена лечения и т.д.). Увы, обычный обыватель (да и многие врачи) часто не в состоянии провести раздел между этими понятиями.

Но потом вооруженный этим «знаниями» и желанием самого лучшего (как он этого понимает) пациент приходил в клиники с вопросом: «А есть ли у вас робот?», «А есть ли у вас четырехмерная методика облучения и ПЭТ/КТ?», «У вас томограф на 512 срезов?». Ответ «нет», даже аргументированный (что преимущества не доказаны, что обычные технологии более проверены), воспринимался как свидетельство технической отсталости клиники (мы же читали про то, что роботы и протонная терапия на острие науки), и пациент уходил в другую клинику. Где был робот (а лучше два). Если в РФ это пока может не восприниматься как большая беда, то для зарубежных клиник, живущих от числа больных, получающих в них лечение, это оборачивалось большими убытками. А значит выбор оказывался прост: или покупай робота (новые установки для лучевой терапии, ПЭТ/КТ и т.д.), или пациенты уйдут к другим, более «продвинутым» коллегам. И это при том, что в обеих клиниках (и тех, кто купил робота, и тех, кто его пока не купил), скорее всего, специалисты прекрасно понимали, что новая методика не имеет доказанных преимуществ, а закупки обусловлены именно эффективной рекламной кампанией среди пациентов и их родственников. Подобная ситуация обсуждается в зарубежной литературе уже достаточно давно и активно [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897330/, ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5856220/].

Получалась парадоксальная ситуация: для лекарственных средств клинические испытания с доказательством большей эффективности и безопасности должны были предшествовать внедрению в практику, а для новых методов локального лечения все происходило наоборот – сначала внедрение, потом испытания (да и то не всегда). В ряде случаев это приводило просто к ненужной трате ресурсов – когда преимущества новой, гораздо более дорогой методики перед ранее существовавшей либо вообще отсутствовали, либо явно не могли перекрыть прирост стоимости. Однако существовало подозрение, что рано или поздно, также как и с лекарствами (а мы хорошо знаем примеры, когда, несмотря на все теоретические предпосылки и данные предклиники, при проведении клинических испытаний новый препарат оказывался хуже, чем предыдущий вариант лечения), новая методика локального лечения окажется не лучше, а хуже, чем предыдущая. Только, в отличие от лекарственного лечения, узнаем мы об этом уже после ее внедрения в широкую рутинную практику.

Так, увы, и произошло в конце 2018 года, когда одновременно были опубликованы два исследования, показавшие значимо худшие результаты в отношении общей и безрецидивной выживаемости при использовании «минимально-инвазивной» хирургии (по сравнению с обычными открытыми операциями) при раке шейки матки [Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med. 2018 Oct 31. [Epub ahead of print]; Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. N Engl J Med. 2018 Oct 31. [Epubahead of print]].

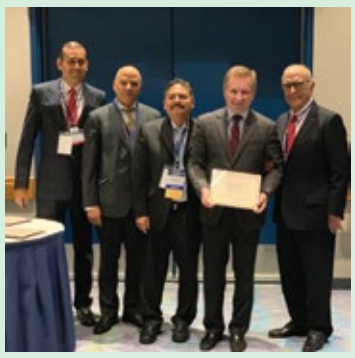
Мы уже писали об этом в газете RUSSCO, более того, с нашей точки зрения это явилось наиболее важным событием в онкологии за 2018 год.

Поводом для того, чтобы в более развернутом виде вернуться к этой теме, явилось то, что призыв, звучавший в конце нашей заметки «Теперь же появилось прямое доказательство того, что «революционные» хирургические (и, думаю, лучевые тоже) методики, как бы красиво и убедительно не звучали теоретические преимущества их применения, должны СНАЧАЛА тестироваться в рамках клинических исследований, а лишь затем внедрятся в клинику. А не наоборот…» оказался «услышан». Разумеется, мы далеки от мысли о том, что газету RUSSCO активно читают в США и даже в FDA, но так уж совпало.

Спустя примерно 2 месяца после публикации американский регулятор (FDA) сделал заявление: «... Сегодня мы предупреждаем пациентов и врачей о том, что применение роботизированных хирургических устройств для проведения любой операции, связанной со злокачественной опухолью, не было зарегистрировано нашим управлением, так как преимущества в выживаемости по сравнению с традиционной хирургией не установлены». FDA признало, что одобряло робот-ассистированную хирургию для некоторых типов операций, выполняемых у пациентов со злокачественными опухолями (гистерэктомия, простатэктомия и колэктомия), на основании краткосрочных (30-дневных) наблюдений за пациентами. При этом их безопасность и эффективность на основании оценки результатов, напрямую отражающих выигрыш пациента от лечения, таких как общая и безрецидивная выживаемость, не исследовались [fda.gov/medical-devices/surgery-devices/computer-assisted-surgical-systems].

Сразу после этого заявления (а в ряде случаев и до него) большинство американских клиник, начавших использовать робот-ассистированные операции для лечения рака молочной железы, мотивируя это теми самыми гипотетическими (но не доказанными) преимуществами в виде меньшей инвазивности, большей технологичности, точности и т.д., весьма быстро свернули их выполнение. Надеемся, что до получения однозначного подтверждения преимуществ (или хотя-бы отсутствия вреда) от их выполнения при сравнении со стандартной открытой хирургией [ecnmag.com/news/2018/12/new-jersey-hospital-halts-mastectomies-performed-robotic-assisted-surgical-system, cancerletter.com/articles/20190405_1/, www.app.com/story/news/health/2018/12/11/monmouth-medical-center-stops-doctors-bid-perform-robotic-breast-surgery/2213180002/, www.medscape.com/viewarticle/908823]. И еще больше надеемся, что эти настораживающие сигналы будут услышаны и нашими специалистами.

## НА КОНГРЕССЕ ASCO 2019 ПРОФЕССОР С.А. ТЮЛЯНДИН И ПРОФЕССОР В.М. МОИСЕЕНКО ВЫБРАНЫ ПОЧЕТНЫМИ ПРОФЕССОРАМИ ШКОЛЫ ЛАТИНСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ



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

**ОПДИВО® Рег. номер:** ЛП-004026. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб (nivolumab). **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, не зависимо от мутации в гене BRAF. В качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF. В качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) у взрослых после предшествующей аутоТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутоТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. Лекарственные взаимодействия: ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **Способ применения и дозы:** Препарат Опдиво® вводят в виде 60- или 30-мин внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: – в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, местнораспространённый или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространённый неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак: – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространённый почечно-клеточный рак: в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак легкого, метастатический колоректальный рак: в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; метастатический колоректальный рак: в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

**Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com**

[1] Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-190219.

1506RU1901870-01 March 2019

На правах рекламы

Bristol-Myers Squibb

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

ОПДИВО® (ниволумаб)

# ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ III СТАДИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

**Тюляндин Сергей Алексеевич**
**ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва**

Больным раком ободочной кишки III стадии рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии оксалиплатин-содержащими комбинациями в течение 6 месяцев. Включение оксалиплатина в схему адъювантной терапии достоверно улучшило отдаленные результаты лечения по сравнению с ранее стандартной терапией фторпиримидинами. Основной токсичностью оксалиплатина является сенсорная нейропатия, которая серьезно и надолго ухудшает качество жизни пациентов. Эта токсичность носит кумулятивный характер и зависит от суммарной дозы оксалиплатина. Учитывая кумулятивный характер нейротоксичности, представляются оправданными попытки уменьшить суммарную дозу оксалиплатина за счет уменьшения числа курсов адъювантной химиотерапии с 8 до 4.

Для решения этой задачи был создан консорциум IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Therapy), который организовал проведение 6 рандомизированных исследований в 12 странах [1]. В каждом из этих исследований изучалось возможность сокращения числа курсов и продолжительности оксалиплатин-содержащих комбинаций FOLFOX (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил струйно и инфузионно каждые 2 недели 12 курсов) или CAPOX (оксалиплатин и капецитабин каждые 3 недели 8 курсов) с 6 месяцев до 3 месяцев адъювантно. В исследования включались больные раком ободочной кишки III стадии после хирургического лечения. Основным критерием эффективности была безрецидивная выживаемость.

За период 2007-2013 гг. в 6 одновременно проводимых исследования были включены 12834 больных раком ободочной кишки III стадии. Хотя в основном больные в проводимых исследованиях были схожи по своим характеристикам, следует отметить некоторую вариацию ряда важных клинических факторов в проводимых исследованиях. Так, частота опухолей T4 варьировала от 12% до 30%, а N2 (более 4 пораженных метастазами лимфоузлов) – от 25% до 33%. Примерно 40% больных получали в качестве адъювантной терапии комбинацию CAPOX (8 и 4 курса) и 60% – комбинацию FOLFOX (12 и 6 курсов). Медиана времени наблюдения в различных исследованиях варьировала от 35 до 62 месяцев.

Ожидаемо 87% и 68% больных, получавших 3- и 6-месячную химиотерапию соответственно, закончили запланированное лечение в полном объеме. При медиане наблюдения 42 месяца 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 74,6% и 75,5% в группе трехмесячной и шестимесячной химиотерапии соответственно. Несмотря на разницу в 0,9% 3-летней безрецидивной выживаемости, не была подтверждена гипотеза о равной эффективности различной по продолжительности адъювантной химиотерапии (HR=1,07; p=0,11), но была подтверждена большая эффективность 6-месячной химиотерапии (p=0,045). Частота и выраженность побочных эффектов, в том числе обусловленной оксалиплатином нейротоксичности, была достоверно ниже в группе 3-месячной химиотерапии.

В таблице 1 приведены показатели 3-летней безрецидивной выживаемости для различных подгрупп больных в зависимости от режима, распространенности опухоли, группы риска и продолжительности адъювантной химиотерапии. Преимущество 6-месячной химиотерапии достигло статистической достоверности у больных, получавших FOLFOX, с опухолью T4 и высоким риском (T4 и N2). Не отмечено статистической разницы в эффективности проводимой адъювантной терапии различной продолжительности у больных, получавших CAPOX, с опухолью T1-3 и N1, низким риском (T1-3 N1).

Также был проведен анализ показателей безрецидивной выживаемости в зависимости от режима адъювантной терапии, ее продолжительности и группы риска (таблица 2). Очевидно, что у больных с низким риском можно ограничиться 3-месячным назначением комбинации CAPOX. У больных высоким риском назначение комбинации FOLFOX в течение 6 месяцев достоверно улучшает показатели 3-летней безрецидивной выживаемости. Объединение двух комбинаций демонстрирует, что у больных низким риском можно ограничиться 3-месячным проведением адъювантной терапии, в то время как при высоком риске следует отдать предпочтение 6-месячному лечению.

Результаты исследования IDEA были рассмотрены экспертами ASCO для разработки рекомендаций Общества по продолжительности адъювантной терапии больных раком ободочной кишки [2]. С учетом высокой частоты серьезной нейротоксичности при использовании 6-меячной адъювантной оксалиплатин-содержащей химиотерапии уменьшение числа курсов и продолжительности лечения без потери эффективности представляется крайне актуальной задачей. Тщательно спланированное и проведенное исследование IDEA не сумело доказать нехудшую (non-inferiority) безрецидивную выживаемость 3- и 6-месячной адъювантной химиотерапии. Однако, основываясь на подгрупповом анализе, сокращение числа курсов и продолжительности терапии можно рекомендовать больным с низким риском (T1-3 N1), в то время как для больных с высоким риском (T4 или N2) стандартом должна быть 6-месячная адъювантная химиотерапия. Сокращение продолжительности адъювантной химиотерапии достоверно снижает относительный риск развития серьезных (3-4 степени) нежелательных явлений на 34%, а риск нейротоксичности на 82%. Без сомнения, эти рекомендации должны быть скорейшим образом интегрированы в нашу клиническую практику.

***Таблица 1.*** *Безрецидивная выживаемость в разных подгруппах в зависимости от продолжительности терапии.*

| Группа | 3-летняя безрецидивная выживаемость | | |
|---|---|---|---|
| | Лечение 3 мес. | Лечение 6 мес. | HR |
| FOLFOX<br>CAPOX | 73,6%<br>75,9% | 76,0%<br>74,8% | HR=1,16*<br>HR=0,95 |
| N1<br>N2 | 79,7%<br>61,6% | 80,8%<br>61,8% | HR=1,07<br>HR=1,07 |
| T1-3<br>T4 | 79,0%<br>58,1% | 79,3%<br>61,4% | HR=1,04<br>HR=1,16* |
| Низкий риск<br>Высокий риск | 83,1%<br>67,2% | 83,3%<br>64,4% | HR=1,01<br>HR=1,12* |

** Разница статистически достоверна.*

***Таблица 2.*** *Безрецидивная выживаемость в зависимости от комбинации, продолжительности адъювантной терапии и группы риска.*

| Комбинация Группа риска | 3-летняя безрецидивная выживаемость | | |
|---|---|---|---|
| | Лечение 3 мес. | Лечение 6 мес. | HR |
| CAPOX<br>Низкий риск<br>Высокий риск | <br>85,0%<br>64,1% | <br>83,1%<br>64,0 | <br>HR=0,85<br>HR=1,02 |
| FOLFOX<br>Низкий риск<br>Высокий риск | <br>81,9%<br>62,7% | <br>83,3%<br>64,4% | <br>HR=1,10<br>HR=1,20* |
| CAPOX/FOLFOX<br>Низкий риск<br>Высокий риск | <br>83,1%<br>62,7% | <br>83,3%<br>64,4% | <br>HR=1,01<br>HR=1,12 |

** Разница статистически достоверна.*

**Литература:**

*1. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2018, 378: 1177-88.*

*2. Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage III colon cancer: ASCO clinical practice guideline. J Clin Oncol. Published online April 15, 2019.*

## НОВОСТИ RUSSCO КРАТКО

12-14 ноября в Москве в 23 раз пройдет Российский онкологический конгресс. Уже подтверждены совместные сессии с международными обществами: ASCO, ESMO, ASTRO, ESO, в которых примут участие ведущие иностранные специалисты.

Российский онкологический конгресс – крупнейшее национальное мероприятие в онкологии в Европе. В 2018 году более 5000 онкологов приняли участие в работе конгресса.

Конгресс проводится Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н.Н. Блохина и Российским обществом клинической онкологии под эгидой Ассоциации онкологов России.

На сайте RosOncoWeb открыт приём тезисов, а также заявок на лекции и доклады. Традиционно молодые онкологи, подавшие тезисы, участвуют в конкурсе Комитета молодых онкологов RUSSCO. Победители получают гранты на поездку на мероприятие ESMO.

На ежегодном конгрессе Американского общества радиотерапевтов (ASTRO, 15-18 сентября) состоится сессия RUSSCO, посвящённая вопросам паллиативной лучевой терапии. Сессия официально включена в программу мероприятия. Это первая сессия российского общества на конгрессе ASTRO.

Петровский Александр Валерьевич стал членом Правления RUSSCO. 20 мая на заседании Правления его члены единогласно проголосовали за включение Петровского А.В. в состав Правления.

Газета Российского общества клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул., д.25,
стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 6. 2019 – тираж 5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

# НОВОСТИ КОНГРЕССА ESTRO 38

**Деньгина Наталья Владимировна**
*Заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», кандидат медицинских наук, Ульяновск*

Очередной конгресс ESTRO состоялся в Милане в последние дни апреля 2019 года, и несмотря на неоднозначность впечатлений от научной программы, подобные мероприятия – это всегда радость от возможности встретить старых и новых друзей, послушать известных онкологов, освежить собственные представления о лечении наиболее распространнных и редких опухолей.

Программа конгресса 2019 года была во многом ориентирована на вопросы медицинской физики, планирования, контроля качества, технологического обеспечения и автоматизации в лучевой терапии, а также на радиобиологию и поиск предикторов чувствительности и токсичности лечения, нежели на чисто клинические проблемы. Не могу сказать, что ощутила восторг от всего услышанного, но некоторыми данными по вопросам, обсужденным на конгрессе, хотелось бы поделиться.

## Опухоли органов грудной клетки

Мезотелиома плевры – агрессивная злокачественная опухоль, считающаяся редкой, хотя есть данные о том, что ближайшие годы принесут нам всплеск заболеваемости мезотелиомой, как это, в частности, уже произошло в США; при этом назвать существующие принципы терапии оптимальными пока сложно. Операция и химиотерапия считаются основными методами лечения, а вот роль и место облучения до сих пор однозначно не определены. Ситуация становится более сложной, если удалить опухоль полностью не представляется возможным; такие больные получают лучевую терапию преимущественно с сугубо паллиативной целью для контроля за симптомами. Однако последние технические достижения в радиотерапии позволяют надеяться на более широкое применение метода, в том числе и для улучшения выживаемости. Проспективное мультицентровое исследование итальянских авторов, представленное в сессии «Late-breaking abstracts» [1], включало 108 больных злокачественной мезотелиомой плевры, которым в результате операции опухоль была удалена лишь частично, и впоследствии они получали химиотерапию. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в группу широкопольной лучевой терапии (им проводилось облучение всей половины грудной клетки со стороны поражения, с исключением интактного легкого, в дозе 50 Гр за 25 фракций плюс буст на зоны остаточной опухоли до 60 Гр) и группу паллиативного облучения (только на зону рубца и остаточной опухоли в дозе 20-30 Гр за 5-10 фракций). По истечении 2-летнего периода процент выживших больных в первой группе был двукратно выше по сравнению со второй (58% против 28%, p=0,003); факторами наилучшего прогноза оказались выполнение радикального облучения половины грудной клетки (HR=0,46) и эпителиоидная природа опухоли (HR=0,33). Без сомнения, облучение больших объемов было чревато более частыми (у 20% больных) осложнениями, включая 1 фатальный пневмонит, но, тем не менее, токсичность была расценена как приемлемая. Авторы предложили подобный вариант адъювантной терапии как новый стандарт лечения больных мезотелиомой плевры.

Профилактическое облучение головного мозга с исключением гиппокампа в настоящее время активно продвигается в практику в лечении больных раком легкого, хотя немалое количество вопросов остается в отношении целесообразности применения этой гораздо более сложной и затратной методики по сравнению с традиционной. С одной стороны, избегание облучения зоны головного мозга, отвечающей за мнестические функции, очень важно для поддержания качества жизни пациентов. С другой стороны – дает ли такое лечение, требующее применения продвинутых технологий облучения (IMRT, VMAT, ThomoTherapy), реальные преимущества? Не повысит ли недооблучение пусть даже ограниченного участка мозга риск прогрессирования и, следовательно, риск смерти от внутримозгового метастазирования? Несколько исследований III фазы проводятся по данной проблеме в настоящее время, результаты одного из них были представлены на ESTRO 38 также в качестве «late-breaking abstract» [2]. Голландские авторы рандомизировали 168 больных распространенным мелкоклеточным раком легкого в группы стандартного профилактического облучения головного мозга (PCI) или облучения с исключением гиппокампа (HA-PCI) в дозе 25 Гр за 10 фракций. Оценка нейрокогнитивных функций проводилась с помощью специальных тестов до начала облучения, а также спустя 4, 8, 12, 18 и 24 месяца. Ухудшение результатов тестов на 5 и более (из 36) пунктов расценивалось как явное снижение функций. При этом авторы обратили внимание и на возможное увеличение частоты и локализации метастазов после ограниченного облучения. Оказалось, что в ближайшие сроки (4 месяца) снижение когнитивных функций отмечалось в обеих группах у одинакового числа больных (PCI – 28% и HA-PCI – 29%), но в дальнейшем ситуация выглядела более предпочтительной для ограниченного варианта лучевой терапии (спустя 8 месяцев – 34% после PCI и 26% после HA-PCI), хотя различия были статистически недостоверны. Общая выживаемость за 18 месяцев в группах составила 54% и 53% после PCI и HA-PCI соответственно, и ни у одного больного не было зарегистрировано возникновение метастазов в необлученной зоне гиппокампа. Можно сделать вывод, что методика избегания облучения гиппокампа имеет право на безопасное применение, но явных преимуществ это не дает. Дождемся результатов параллельно идущих исследований.

## Рак прямой кишки

Очень интересное мультицентровое рандомизированное исследование II фазы CAO/ARO/AIO-12 от немецких авторов [3] касалось приобретающей все большую популярность «тотальной неоадъювантной терапии» (TNT) рака прямой кишки, когда и химиотерапия, и одновременная химиолучевая терапия полностью переносятся на предоперационный этап. Стратегия TNT имеет вариации, например, применение коротких курсов облучения с последующей интенсивной химиотерапией, или стандартное химиолучевое лечение с дальнейшим оперативным лечением (см. далее), или, как в данном исследовании, различная последовательность химиотерапии и химиолучевой терапии на предоперационном этапе. Триста шесть больных раком прямой кишки II-III стадии были рандомизированы либо в группу A (индукционная ХТ с последующим химиолучевым лечением), либо в группу B (наоборот, ХЛТ с консолидирующей ХТ); в дальнейшем пациенты шли на оперативное лечение через 123 дня после начала TNT, только, следовательно, в разные сроки после окончания облучения: в среднем через 45 дней для группы A и 90 дней для группы B. Схема химиолучевой терапии была следующей: 50,4 Гр за 28 фракций на фоне инфузии 5-фторурацила 250 мг/м2 в 1-14 и 22-35 дни плюс оксалиплатин 50 мг/м2 1, 8, 22 и 29 дни. Индукционная и консолидирующая ХТ проводились по схеме FOLFOX, трижды. Уже первые результаты, касающиеся токсичности, показали преимущество комбинации B: практически все пациенты смогли закончить полностью химиолучевое лечение и получить полнодозные режимы ХТ, тогда как в группе индукционной ХТ их процент был достоверно ниже, да и токсичность III-IV степени оказалась чаще встречаемой (37% против 27%). При этом более длительный интервал от окончания облучения до операции (на фоне проводимой химиотерапии) значительно повысил частоту полных патоморфологических регрессов (25% против 17%) без увеличения послеоперационных осложнений. Таким образом, только схема ХЛТ – консолидирующая ХТ – операция полностью удовлетворила предварительную статистическую гипотезу авторов в отношении увеличения частоты pCR; исследование будет продолжено в виде III фазы CAO/ARO/AIO-18 с целью сравнения данной схемы со стандартным химиолучевым лечением.

Упомянутый вариант TNT – короткий курс облучения с последующей интенсивной ХТ – был с энтузиазмом принят на вооружение после представления 3-летних результатов рандомизированного проспективного исследования польских авторов (K. Bujko et al [4]) в 2016 году, в котором было продемонстрировано явное достоверное преимущество в 3-летней общей выживаемости (71,6% против 63,0%, p=0,046) в пользу режима 5×5 Гр с последующими 6 курсами CAPOX или 9 курсами FOLFOX4 по сравнению с традиционным химиолучевым лечением и адъювантной химиотерапией. На 38 конгрессе ESTRO профессор Bujko представил уже 8-летние данные [5], которые многих слушателей вернули на прежние позиции, поскольку более длительный период наблюдения практически нивелировал разницу в результатах как в отношении общей выживаемости (48,8% против 48,6%, p=0,35), так и безрецидивной выживаемости (42,6% против 41,0%, p=0,64) и риска локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Частота поздних осложнений также оказалась одинаковой в обеих группах (21,5% в группе короткого курса облучения с ХТ против 21,2% в группе химиолучевой терапии). Авторы признают абсолютную адекватность этих двух подходов в лечении больных местнораспространенным cT4 или фиксированным cT3 раком прямой кишки, тем не менее, делая акцент на преимуществе интенсивной стратегии TNT в ближайшие 3-5-летние сроки после проведенного лечения.

За результатами французского исследования GRECCAR2 пристально следят те специалисты, которые склоняются к проведению органосохраняющего лечения больным с низкорасположенными опухолями прямой кишки. В случае хорошего ответа на неоадъювантную терапию локальная эксцизия остаточной опухоли с последующим активным наблюдением может стать достойной альтернативой экстирпации прямой кишки с теми негативными последствиями, которые она оказывает на качество жизни пациентов. Набор в проспективное рандомизированное исследование GRECCAR2 был завершен еще в 2012 году; 186 больных с низкорасположенными опухолями cT2/3 прямой кишки в случае хорошего ответа на проведенную химиолучевую терапию (остаточная опухоль не более 2 см) были рандомизированы в группу локальной эксцизии опухоли (LE) или тотальной мезоректумэктомии (TME). В случае обнаружения ypT2/3 в группе LE больные также шли на радикальную операцию (выяснилось, что подобный двухэтапный подход наименее предпочтителен по причине в три раза более частого развития осложнений и побочных эффектов), хотя проведение малого вмешательства допускалось и в группе TME по желанию больного и при отсутствии явных противопоказаний для этого. В итоге показатели 5-летней общей выживаемости оказались практически идентичны для 2 групп: 83,9% для LE против 82,5% для TME, без достоверной разницы, как и процент локальных рецидивов (7% в обеих группах) и отдаленных метастазов (18% и 19%). По представленным данным, органосохраняющее комплексное лечение при низкорасположенном раке прямой кишки при хорошем ответе на неоадъювантную терапию является приемлемой и безопасной опцией, вполне достаточной даже у больных с ypT2. Необходима более четкая оценка эффективности с применением МРТ, возможно, в комбинации с эндоскопическим ультразвуковым исследованием [6].

## Опухоли головы и шеи

Жевать или не жевать? Этим вопросом задались датские авторы, чтобы понять, влияет ли частота употребления жевательной резинки на уменьшение явлений ксеростомии после проведенного лучевого или химиолучевого лечения [7]. Пациенты с клинически явной ксеростомией в исследуемой группе жевали резинку без сахара и ароматизаторов 5 раз в сутки до и после еды; интенсивность слюноотделения и вязкость слюны оценивались лабораторными методами. Оказалось – надо жевать, ибо проявления сухости у активно жующих достоверно уменьшились по сравнению с теми, кто устранял сухость в полости рта лишь приемом жидкости и полосканием. Вероятнее всего, это связано с сокращением жевательных мышц и механическим прокачиванием слюны по склерозированным и суженным после облучения слюнным протокам, ибо прекращение употребления жвачки возвращало проявления ксеростомии практически к прежнему уровню. Интересно было бы узнать, предотвращаются ли подобные проблемы, если активно жевать во время курса лучевой терапии; эти данные представлены не были – хотя многие радиотерапевты дают такие рекомендации своим пациентам.

## Протонная терапия

В связи с открытием в России (свершившимся в Санкт-Петербурге и медленно надвигающимся в ФМБА в г. Димитровград Ульяновской области) центров протонной терапии вопрос о преимуществах этого метода лучевой терапии и об основных показаниях к его применению становится все более актуальным. Тема, правда, не нова, причем настолько, что еще, помнится, на конгрессе ESTRO 2008 года одна из сессий носила название «Через 10 лет вся лучевая терапия будет протонной – так ли это?». Минуло более 10 лет – но число протонных центров в мире остается практически прежним, их создание, да и сам метод настолько дорогостоящие, что при огромных затратах при их запуске и эксплуатации они окупают себя лишь в малом проценте случаев (курс протонной терапии в 5-10 раз дороже стандартного курса с применением фотонного облучения). По своей относительной биологической эффективности в отношении воздействия на опухолевые клетки протонный пучок мало отличается от фотонов, но его основное преимущество, заключающееся в максимально аккуратной

«доставке» дозы излучения, без существенного воздействия на окружающие ткани, в ряде ситуаций выглядит наиболее предпочтительным. Протонная терапия сохраняет актуальность, где-то уже творя реальные чудеса по данным клинических исследований, а где-то пока лишь создавая ажиотаж типа «уникальный метод лечения рака на любой стадии». Один из обзорных докладов по протонной терапии на ESTRO от французских авторов (Balosso J. et al) был ценен тем, что обозначил основные принципы отбора больных для протонной терапии, о которых должны знать радиационные онкологи. Наиболее предпочтительные ситуации для данного вида лечения следующие:

- когда разница в дозном распределении способна ощутимо отразиться на снижении токсичности и побочных эффектов и, следовательно, поддержании качества жизни;
- когда редукция интегральной дозы является критичной (рецидивные или вторичные опухоли после ранее проведенного облучения, особенно у молодых больных);
- когда есть необходимость ощутимо повысить дозу на радиорезистентных опухолях;
- когда ограничения по дозе на критических органах оставляют резерв лучевой терапии на будущее, при возникновении опухолей в той же анатомической зоне (например, рак прямой кишки после ранее пролеченного рака шейки матки или рак простаты после рака прямой кишки и т.д.);
- когда повторное облучение фотонами может быть эффективно в плане воздействия на опухоль, но чересчур токсично для окружающих тканей.

Определять показания к этому лечению должен квалифицированный радиотерапевт, имеющий достаточно глубокие познания в тонкостях метода. Необходимо иметь в виду и немалое число неопределенностей протонной терапии, например, отсутствие возможностей точно определить поглощенную дозу излучения в органе, плохо изученную проблему более высокой относительной биологической эффективности конечного участка пучка протонов за пределами GTV и др. Только клинические контролируемые исследования III фазы способны показать в сравнении преимущества и недостатки метода, но они, к сожалению, слишком дороги и потому малочисленны, да и оценка данных затруднена по причине возможной долговременности развития поздних побочных эффектов.

## Персонализированная лучевая терапия

Определение риска развития лучевых осложнений еще до начала облучения, по определенным биологическим маркерам – одно из направлений в персонализированной радиотерапии. Однако точных путей идентификации пациентов, которые рискуют пострадать от осложнений больше, чем другие (их около 5%), пока нет. Масштабный проект REQUITE, организованный Радиогеномным консорциумом в 2014 году, был призван определить наиболее надежные биомаркеры-предикторы лучевых осложнений, для чего в исследование были набраны почти 4,5 тысячи больных злокачественными опухолями, в плане лечения которых практически всегда стоит лучевая терапия: рак молочной железы (2069 пациенток), рак легкого (561) и рак простаты (1808). Набор завершен в 2018 году, и на данный момент – это самое крупное мультицентровое (8 стран, 26 центров) исследование по данной проблеме, первые результаты которого были обнародованы на конгрессе ESTRO 38. До начала лучевой терапии каждый пациент заполнил специальный опросник и у каждого взяты образцы крови для генетического анализа и определения SNPs – однонуклеотидных полиморфизмов. Кроме того, проводилось тестирование и на другие биомаркеры, которые считаются предикторами повышенной радиочувствительности тканей, в частности, RILA (radiation-induced lymphocyte apoptosis), заключающееся в измерении процента лимфоцитов, разрушенных ионизирующим излучением. Считается, что низкий процент RILA связан с более высоким риском выраженных лучевых осложнений, но никто не знает, почему. Возможно, состояние иммунной системы на момент начала облучения имеет немалое значение.

Первые находки проекта REQUITE:

- у курильщиков процент RILA низок – они всегда в зоне риска лучевых осложнений;
- RILA может стать предиктором долговременности присутствия таких осложнений, как нарушение мочеиспускания и поздние лучевые ректиты с кровоточивостью у больных раком простаты или развитие более грубого рубца на коже у больных раком молочной железы. Низкий RILA был четко связан с болевым синдромом в облученной молочной железе; возможно, развитие подобной боли имеет иные биологические механизмы, нежели другие осложнения, индуцированные облучением;
- анализ нескольких сотен больных показал, что развитие лучевых осложнений часто зависело от того, какие естественные предпочтения в отношении времени проведения сеанса облучения (утром или вечером) имел пациент. Вариации в генах PER3 и NOCT, связанных с предпочтениями вечернего лечения, приводили к развитию более выраженных осложнений, если пациенты лечились утром; у таких больных более часто возникали эпизоды острой диареи. Если эти данные подтвердятся, то простое тестирование на эти гены позволит определить наилучшее время суток для облучения и, возможно, избежать серьезных лучевых осложнений.

Работа, по сути, только начата, и, будем надеяться, новые интересные сведения и конкретные рекомендации ждут нас в будущем.

Есть ряд интересных данных конгресса, оставшихся «за кадром», в основном, обзорного, теоретического характера, которые сложно обозначить в одном сообщении, но возможность поделиться этими постоянно обновляемыми данными, уверена, еще представится.

## Литература:


1. *Minatel E, Trovo M, et al. Radical hemi-thoracic radiotherapy vs. palliative radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. ESTRO 38 Abstract book. OC-0500.*
2. *Belderbos J, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC. ESTRO 38 Abstract book. OC-0503.*
3. *Focas E, et al. Chemo-RT plus induction or consolidation chemotherapy for rectal cancer: a randomized phase 2 trial. ESTRO 38 Abstract book. OC-0501.*
4. *Bujko K, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Annals of Oncology, May 2016, Volume 27, Issue 5, p.834-842.*
5. *Bujko K, et al. 5×5 Gy and consolidation chemotherapy vs chemoradation for rectal cancer: a phase III study. ESTRO 38 Abstract book. OC-0274.*
6. *Vendrely V, … Rullier E. Organ preservation after chemoradiotherapy for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR2 study. ESTRO 38 Abstract book. OC-0273.*
7. *Kaae JK, et al. A randomized phase III trial for alleviating radiation-induced xerostomia with chewing gum. ESTRO 38 Abstract book. OC-0269.*
8. *West C. Analysis of biomarkers for late radiotherapy toxicity in the REQUITE project ESTRO 38 Abstract book. SP-0639.*

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РФ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ НМРЛ EGFRm[1]

# Назначение ТАГРИССО® в первой линии терапии НМРЛ EGFRm увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования

# до 18,9 vs 10,2 мес.

при применении современного стандарта терапии ИТК EGFR (p<0,0001)[1,2]

ТАГРИССО®
осимертиниб


**1.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб) ЛП-004492 от 11.05.2018. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a458 0b6-f188-4c78-baae-ca2fd4b840eb&t= (дата обращения 17.05.2018).
**2.** Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125.


## Краткая инструкция по медицинскому применению

**Регистрационный номер:** ЛП-004492. **Международное непатентованное название:** осимертиниб (osimertinib). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Состав:** *Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 40 мг содержит:* Действующее вещество: осимертиниба мезилат* 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. *Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 80 мг содержит:* Действующее вещество: осимертиниба мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо® следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линии); мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR. *Дозы:* Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. *Способ применения:* Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **Показания к применению:** Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют).Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо противопоказан. Совместное применение мощных индукторов CYP3A (например, фенитоин, рифампицин, и карбамазепин). **С осторожностью:** интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетан, эфавиренз, модафинил), нарушение функции печени легкой степени тяжести. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо отражает опыт его применения у 1142 пациентов НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях III фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух исследованиях, проводимых в одной группе (вторая или последующие линии терапии в исследованиях AURAex и AURA 2) и в одном исследовании I фазы (первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести в обоих исследованиях составили 9,7% и 0,9%, соответственно. 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо® в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA** (AURA 3, AURA ex, AURA 2 и AURA 1): *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – интерстициальная болезнь легких, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,5%. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%, очень часто – стоматит, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,2%. *Нарушения со стороны органа зрения:* нечасто – кератит, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,1%. *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* очень часто – сыпь, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,9%, очень часто – сухость кожи, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,1%, очень часто – паронихия, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,3%, очень часто – зуд, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,1%. *Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований* (результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE) (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений):нечасто - удлинение интервала QTc (0,9%), очень часто – снижение количества тромбоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,6%, очень часто – снижение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 1,5%, очень часто – снижение количества лимфоцитов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 7,2%, очень часто – снижение количества нейтрофилов, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 4,1%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA** (степень определяли по CTCAE): *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, стоматит - любая степень – 29%, Степень 3 и выше – 0,7 %. *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1 %, сухость кожи – любая степень – 36 %, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 35%, степень 3 и выше – 0,4 %, зуд - любая степень – 17 %, степень 3 и выше – 0,4%. *Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований:* Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 51%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 72 %, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов-любая степень – 63%, частота нежелательных реакций 3–4 степени – 0,6%, снижение количества нейтрофилов -любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3** (степень определяли по CTCAE): *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. *Нарушения со стороны органа зрения:* кератит – любая степень– 1,1%, степень 3 и выше – 0%. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, Степень 3 и выше – 0%. *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. *Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований:* Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27 %, степень 3 и выше – 2,2%.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). **Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1., тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. **Дата утверждения:** 11.05.2018.

Если вам стало известно о нежелательных явлениях, другой информации по безопасности или случаях неэффективности при использовании препаратов нашей компании, пожалуйста, **в течение 24 часов свяжитесь с сотрудниками подразделения по безопасности лекарственных препаратов 7 (495) 799 56 99 (доб. 2580)** или отправьте всю известную вам информацию на электронный адрес: AdverseEvents.ru@AstraZeneca.com.

TAG-RU-4072-20/05/2018


ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru


AstraZeneca