



ААСР 2020: ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ НАИБОЛЕЕ УЯЗВИМЫ ПЕРЕД КОРОНАВИРУСОМ

На конгрессе Американской ассоциации по изучению рака (AACR), который проходит в виртуальном режиме, второй день открыла сессия «COVID-19 и рак». На сессии ученые из Китая, Италии, Испании, Франции и США представили последние результаты наблюдательных и регистровых исследований, изучающих течение и исходы коронавирусной инфекции у онкологических пациентов.

Ранее уже сообщалось, что больные раком имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19 и относятся к группе риска. Однако первые данные включали небольшое количество пациентов (N=18). Результаты новых исследований, представленные на AACR, были основаны на анализе существенно большей популяции.

Обобщая результаты этих исследований (таблица 1), можно сделать

несколько выводов. Во-первых, у онкологических больных риск смерти существенно выше, чем в общей группе инфицированных коронавирусом. Смертность среди онкологических пациентов колеблется в районе 11-35%. Во-вторых, в 70% случаев онкологическим больным требуется госпитализация, длительность которой составляет минимум 2 недели. В-третьих, метастазы в легкие и ECOG статус 2 и более могут

осложнять течение COVID-19. Наконец, проводимая противоопухолевая терапия, даже в случае ее завершения в течение последних 3 месяцев, может быть негативным фактором риска. Таким образом, новые данные подтверждают необходимость организации специальной помощи, предлагаемой профессиональными сообществами, для минимизации риска инфицирования коронавирусом онкологических пациентов с целью снижения частоты осложнений и общей смертности в этой группе.

Источники: доклады онлайн на конгрессе AACR 2020 (Li Zhang, et al.; Marina Chiara Garassino; Fabrice Barlesi, et al.; Carlos Gomez-Martin; Meng-Yuan Dai, et al.)

Результаты исследований были обобщены И.В. Тимофеевым.

RUSSCO В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 НАЧИНАЕТ РАЗМЕЩАТЬ НА СВОЕМ САЙТЕ ИНФОРМАЦИЮ ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ИХ СЕМЕЙ

В период распространения коронавирусной инфекции борьба с онкологическими заболеваниями требует более пристального внимания не только со стороны врачей, но и самих пациентов и членов их семей. Исходя из этого, Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) приняло решение размещать на своем сайте актуальную информацию и различные рекомендации, распространяемые специально для пациентов Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Вот некоторые из основных тем, рассмотренных в руководстве для пациентов, принятом Европейским сообществом медицинской онкологии (ESMO) в период пандемии COVID-19:

- Что такое COVID-19 и как эта пандемия повлияет на оказание онкологической помощи пациентам?
- Кто наиболее подвержен риску COVID-19?
- Профилактика COVID-19.
- Дополнительные профилактические меры для онкологических пациентов и учреждений здравоохранения.
- Каковы симптомы COVID-19?
- Тестирование на COVID-19.
- Влияние COVID-19 на терапию побочных эффектов противоопухолевого лечения.
- Влияние COVID-19 на паллиативную помощь.
- Влияние COVID-19 на визиты в клинику с целью последующего наблюдения.
- Забота о своем здоровье во время пандемии COVID-19.
- И другие, не менее актуальные и интересные пациентов темы.

RUSSCO надеется, что данные материалы позволят всем пациентам и членам их семей во время пандемии COVID-19 более эффективно и правильно лечиться и следить за своим здоровьем.

| Исследование | Китай | Китай | Международный регистр больных с торакальными опухолями (TERAVOLT) | Франция, Институт Густав Русси | Испания |
|--|--|--|--|---|---|
| N | 22 | 105 | 200 | 137 | 63 |
| Мужчины | – | 72% | 70,5% | 42% | – |
| Распространенный рак | – | – | 73,5% | 58,5% | 82% |
| Превалирующие симптомы COVID-19 | – | Лихорадка, сухой кашель, | Лихорадка, кашель, одышка, усталость | Лихорадка, сухой кашель, усталость | Лихорадка, кашель, усталость одышка, диарея |
| Осложнения COVID-19 | – | – | Пневмония, ОРДС, сепсис, полиорганная недостаточность | – | Дыхательная недостаточность, ОРДС |
| Частота госпитализаций, % | – | – | 76% | 75% | 72,4% |
| Количество пациентов на ИВЛ, % | 35,7% | 21% | 2,5% | 22% | – |
| Продолжительность госпитализации | 18,4-29,4 дней | – | – | 12 дней | 14,8 дней |
| Противовирусная терапия (антиретровирусные препараты, гидроксихлорокин и т.п.) | 71,4% | 1,43% | – | 45% | 94% |
| Иммунологическая терапия (анти-ИЛ-6 антитело, плазма, иммуноглобулины) | 39,3% | 0% | – | 10% | 0 |
| езависимые факторы, влияющие на течение COVID-19 (риск ИВЛ, смерти) | Легочные уплотнения на первой КТ. | | | | |
| Время от момента окончания противоопухолевой терапии ≤14 дней | Гематологические опухоли, рак легкого, метастазы в легкие, диссеминированный процесс | Ни один из факторов не оказался значимым, в т.ч. противоопухолевая терапия | Статус ECOG >1 (дополнительные факторы – наличие химиотерапии в течение последних 3 месяцев, гематологические опухоли) | Статус ECOG ≥2, метастазы в легких, билатеральное поражение легких, нейтропения (<500 клеток) | Статус ECOG ≥2, метастазы в легких, билатеральное поражение легких, нейтропения (<500 клеток) |
| Смертность | 28,6% | 11,43% | 34,6% | 14,6% | 25% |

ПРОФИЛАКТИКА НЕЙТРОПЕНИИ Г-КСФ В УСЛОВИЯХ COVID-19



Гладков Олег Александрович
клиника «ЗВИМЕД»,
Челябинск

Коронавирус (COVID-19) является высоко контагиозным инфекционным заболеванием, сопровождающимся высокой смертностью [1]. Пандемия во всем мире привела к серьезным последствиям, изменив привычный образ жизни людей, течение ряда хронических заболеваний, нарушив работу медицинских учреждений, а в ряде стран приняла масштабы национального бедствия. В этих условиях правительствами, медицинскими сообществами пострадавших стран были приняты беспрецедентные меры по локализации инфекции и выработаны рекомендации для профилактики, лечения не только пациентов с коронавирусной инфекцией, но и больных с рядом хронических заболеваний, в том числе злокачественными новообразованиями в условиях пандемии [2, 3]. Основные положения организации проведения противоопухолевого лечения в условиях широкого распространения коронавируса (COVID-19) затрагивают вопросы, связанные с организацией противоэпидемических пред-

приятий, формирование групп риска пациентов, объема оказываемой медицинской помощи и лечебного процесса (ASCO). Кроме того, уже разработаны рекомендации по лечению отдельных нозологий [2, 3].

С целью снижения риска развития тяжелых осложнений внесены предложения по изменению показаний для проведения лекарственной противоопухолевой терапии среди которых можно выделить следующие [2, 3]:

1. В некоторых ситуациях (например, ранние стадии рака молочной железы), где неoadъювантная терапия была доступна, но рутинно не использовалась, предлагается рассмотреть вопрос о ее проведении вместо хирургии или просто для отсрочки хирургического лечения. Риск опухолевой прогрессии при откладывании хирургии следует соотносить с потенциальным увеличением нагрузки на госпитальные ресурсы, риски развития COVID-19. Однако неoadъювантная терапия потребует визиты в клинику и увеличит контакты пациента с медперсоналом, повысит иммуносупрессию.
2. Адъювантная химиотерапия у больных с высоким риском развития рецидива после хирургических вмешательств относится к высокому приоритету проведения лечения, соответственно возрастают требования к ее проведению в условиях пандемии.
3. Существуют особые группы риска, где необходимостью является проведение химиотерапии пациентам (например, распространенный мелкоочаговый рак легкого) с высоким приоритетом возрастной группе старше 70 лет, с сопутствующей пато-

логией, имеющих высокий риск тяжелых осложнений и смерти в условиях пандемии коронавируса.

В связи с тем, что использование химиотерапии в большинстве случаев обладает выраженным иммуносупрессирующим эффектом, особенно актуальным стало использование гемопоэтических колониестимулирующих факторов. Хорошо известно к настоящему времени, что первичная профилактика G-CSF снижает вероятность наступления фебрильной нейтропении на 49%, способствуя снижению смертности [4]. Кроме того, профилактическое применение G-CSF, минимизируя риск фебрильной нейтропении, позволяет не перегружать отделения интенсивной терапии и госпитали в условиях пандемии [5]. Было предложено:

1. Изменить подход к использованию G-CSF не только для всех тех пациентов, кому используются режимы химиотерапии с высоким риском фебрильной нейтропении (>20%), но и для промежуточного риска (10-20%).
2. Расширить профилактическое использование не только для пациентов, у кого была отмечена на предшествующем цикле химиотерапии фебрильная нейтропения, но и рекомендовать их более широкое применение у пациентов без факторов риска. Главной целью является минимизация дней госпитализации больных.
3. С целью предупреждения риска инфицирования COVID-19, за счет частых визитов в амбулаторные подразделения клиник, рассмотреть самостоятельное ежедневное введение филграстима или использовать пролонгированные формы филграстима (через 24-72 часа после

проведения химиотерапии) [2].

Следует обратить внимание на то, что врач может не назначать или прервать назначение G-CSF в случае появления респираторной инфекции, респираторных симптомов, в случае подозрения или подтверждения коронавируса COVID-19 с целью предупреждения увеличения легочного воспаления или гипотетического риска увеличения воспалительных цитокинов, ассоциированных с ухудшением течения болезни [5].

Преимущество пролонгированных форм G-CSF в сравнении с филграстимом, по данным метаанализа, заключается в снижении частоты фебрильной нейтропении на 34% [4]. В настоящее время на территории РФ зарегистрированы 3 пролонгированные формы филграстима, успешно доказавшие свою эффективность: пэгфилграстим (Рош), липепгфилграстим (Тева), эмпэгфилграстим (Биокад) [6, 7, 8].

В условиях эпидемии COVID-19 указанные лекарственные средства являются препаратами выбора для проведения профилактики фебрильной нейтропении, так как, во-первых, позволяют обеспечить минимальную продолжительность пребывания в стационаре и уменьшить количество амбулаторных посещений, во-вторых, за счет уникального механизма клиренса пролонгированных препаратов нейтрофилами исключается феномен увеличения легочного воспаления за счет чрезмерного роста числа лейкоцитов и провоспалительных цитокинов, в-третьих, уменьшается вероятность развития фебрильных нейтропений, способных увеличить число случаев госпитализации в круглосуточ-

ные стационары и, в условиях пандемии COVID-19, повысить частоту летальных исходов.

Литература:

1. www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses.
2. ASCO: COVID-19 Patient Care Information. 02.04.2020.
3. Coronavirus Update of ESMO. 03.04.2020.
4. Cooper K, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011, 11: 404.
5. NCCN Hematopoietic Growth Factors Short – Term Recommendations Specific to Issues with COVID-19 (SARS-CoV-2), 2020.
6. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, Siena S, Lalisang RI, Samonigg H, Clemens MR, Zani V, Liang BC, Renwick J, Piccart MJ; International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy *Ann Oncol*. 2003 Jan; 14(1): 29-35.
7. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lippegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013 Aug 14;13: 386. doi: 10.1186/1471-2407-13-386.
8. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная онкология*. 2015; 17 (2): 45-52.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЭПОХУ ПАНДЕМИИ COVID-19: АДАПТАЦИЯ И МОДИФИКАЦИЯ



Шейко Андрей Владимирович
ГБУЗ ВО «Областной
клинический онкологический
диспансер»,
Владимир

Лучевая терапия, как один из базовых методов в лечении онкологических больных, должна стать более гибким инструментом в руках онкологов вследствие произошедших критических изменений в мировом здравоохранении из-за новой коронавирусной инфекции.

Учитывая высокий риск летального исхода у онкологических пациентов в случае инфицирования COVID-19 и нарастающий кадровый дефицит радиотерапевтических служб, возникающие в условиях самоизоляции трудности с техническим обслуживанием и ремонтом аппаратуры, возникла экстренная необходимость в новой расстановке приоритетов при проведении лучевой терапии и минимизации рисков передачи коронавирусной инфекции в процессе лечения. Далее приведены краткие свод-

ные практические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Американского общества радиотерапевтов (ASTRO) по лучевой терапии в период пандемии COVID-19 [1,2].

- Для каждого пациента необходима тщательная оценка соотношения риск-польза.
- Лучевая терапия при условии соблюдения максимальной эпидемической безопасности проводится в случае необходимости оказания неотложной помощи или в ситуациях, требующих быстрого начала лечения (компрессия спинного мозга, кровотечение, первичные опухоли с высокими значениями соотношения α/β: опухоли головы и шеи, легкого, женских половых органов). Дозные предписания и режимы фракционирования при этом должны быть адаптированы

к сложившимся экстраординарным условиям.

- К практическому использованию принимаются рекомендации даже без I-II уровней доказательности.
- Предпочтение должно отдаваться режимам гипофракционирования с использованием простых методов планирования.
- Решение о режиме и методе лучевой терапии принимается индивидуально для каждого конкретного случая.
- В случае подтверждения наличия у пациента COVID-19 необходимо оценить биологические особенности опухоли, выраженность симптомов и ожидаемую токсичность лечения; сбалансировать риски между прогрессией опухолевого заболевания и осложненным течением COVID-19; рассмотреть клинический сценарий «чем меньше, тем лучше».

Ранее RUSSCO уже сообщало о некоторых изменениях в лучевой

терапии рака молочной железы в условиях пандемии. Ниже приведены прочие рекомендации по модификации режимов фракционирования в условиях вынужденной адаптации к высоким рискам распространения COVID-19 [3-8]:

- **Глиобластома:**
- Индекс Карновского 100-80, возраст >65-60 лет: лучевая терапия в режиме 2,67 Грей (Гр) до 40,05 Гр + темозоломид (в случае метилирования промотера MGMT).
- Индекс Карновского <60: лучевая терапия в режиме 5,0 Гр до 25,0 Гр без темозоломида.
- Индекс Карновского <50, возраст >70 лет: темозоломид в монорежиме (в случае метилирования промотера MGMT) или поддерживающая терапия.
- Все возрастные группы с хорошим общим состоянием: облучение первичной опухоли, в особенности в случае отсрочки лечения темозоломидом из-за высокого риска развития вирусной пневмонии.
- **Менингиома:**
- WHO grade I: наблюдение или лу-

«ОПЕРИРОВАТЬ ТУПЫМ СКАЛЬПЕЛЕМ»: КРИТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ

Пандемия COVID-19 принесла смерть и разрушение в каждый уголок мира. Она изменила наши жизни, не только в личных аспектах, но и в значительной степени в профессиональных. Радиационные онкологи не стали исключением, большинство из нас почувствовали, что необходимо пересмотреть рутинную практику в период явной или надвигающейся пандемии.

Радиационная онкология – это уникальная дисциплина, базирующаяся на постоянном развитии технологий и тщательно спланированных клинических исследованиях, которые способны обеспечить максимальный баланс безопасности и эффективности для достижения наилучших показателей локального контроля и выживаемости без ущерба качеству жизни. Рутинная клиническая практика лучевых терапевтов может значительно варьировать в разных странах мира, отчасти из-за местных традиций, передающихся от прежних поколений врачей. COVID-19 привнесла целый спектр руководств и рекомендаций, одни из них сформулированы группами врачей, другие – ведущими онкологическими сообществами. Обзор этих рекомендаций чрезвычайно ценен и важен – он демонстрирует различия мнений и практики и заставляет врачей пересмотреть их собственные подходы. Подобные ментальные задачи необычайно полезны в нашей специальности.

Давайте рассмотрим всего один пример – международные рекомендации в отношении стереотаксической лучевой терапии для лечения I стадии НМРЛ. Недавно опубликованные на сайте RUSSCO рекомендации в отношении SBRT при НМРЛ I стадии отсылают нас к недавней публикации Combs et al. в журнале «Radiation Oncology» 2020 года, которая представляет собой объединенный опыт 10 радиационных онкологов из Германии, Швейцарии и Австрии в период пандемии [1]; в ней авторы предлагают следующие режимы для SBRT: 3 фракции по 15 Гр, 8 фракций по 7,5 Гр и 34 Гр за 1 фракцию. Эти схемы опирались на данные ретроспективного анализа результатов лечения 582 больных в период с 1998 по 2011 годы, опубликованного в 2013 году. Средняя биологически эквивалентная доза (БЭД), полученная этими больными, составила 84,4 Гр, обеспечивая 3-летнюю выживаемость без прогрессирования в 79,6%. Среди тех больных, чья БЭД была выше 106 Гр, этот показатель увеличивался до 92,5% [2].

Наибольшую поддержку и наиболее важный опыт по применению SBRT все же получен на основании международных проспективных данных. В исследовании RTOG 0236 по НМРЛ были набраны неоперабельные по медицинским



Тимур Митин
Университет Здоровья
и Науки Орегона,
Отделение радиационной
медицины, Портленд,
США

показаниям пациенты с периферическими опухолями T1-2 N0, которые получили 3 фракции по 18 Гр – и локальный контроль над опухолью составил 98% за 3 года [3]. Скандинавское исследование SPACE рандомизировало пациентов на 3 фракции по 15 Гр против конвенционального облучения в 35 фракций – и не выявило различия в локальном контроле, составившем 86% [4]. Рандомизированное исследование III фазы TROG 09.02 CHISEL подразумевало сравнение SBRT (3 фракции по 18 Гр или 4 по 12 Гр) с конвенциональным облучением (66 Гр за 33 фракции или 50 Гр за 20); локальный контроль за 2 года составил 89% в группе SBRT против 65% при стандартных режимах [5].

Два проспективных рандомизированных исследования 3 фазы по SBRT против операции у операбельных больных с I стадией НМРЛ STARS и ROSEL были закрыты раньше времени по причине медленного набора больных [6]. В обоих протоколах применялся режим 3 фракции по 18 Гр (БЭД – 151,2 Гр) на периферические опухоли. Совокупный анализ по прошествии 40 месяцев в среднем продемонстрировал 1 локальный рецидив среди 31 больного, получившего SBRT (3%), и более высокую 3-летнюю выживаемость у них же по сравнению теми, кто получил оперативное лечение (95% против 79%, p=0,037). На основании клинических данных проспективных исследований 54 Гр за 3 фракции рассматривается как стандартная доза для периферического НМРЛ I стадии; эта схема рекомендована SABR UK Consortium (www.sabr.org.uk, Version 6.1, January 2019). Подобный режим не подходит для большинства центрально расположенных опухолей: была отмечена выраженная токсичность в нескольких исследованиях по SBRT в вышеупомянутом режиме у больных с центральным НМРЛ, поэтому тщательный отбор больных и адекватное планирование SBRT – это ключевые моменты в лечении пациентов с I стадией НМРЛ.

Несмотря на географические и обусловленные традициями центров различия в практике, в настоящий момент все же именно 54 Гр за 3 фракции имеет наибольшую клиническую поддержку для периферического



Деньгина Наталья Владимировна
ГУЗ «Областной
клинический онко-
логический диспансер»,
Ульяновск

НМРЛ I стадии, нежели 45 Гр за 3 фракции, упомянутые в немецких рекомендациях 2020 года, на которые ссылается доктор А.В. Шейко. Имеет ли смысл снижать дозу в период COVID-19? Ведь хирурги не начинают работать менее острыми скальпелями на пике пандемии – и радиационные онкологи должны придерживаться той же стратегии. Если пациент может получить свои 3 фракции SBRT и не имеет противопоказаний к этому лечению, мы должны сделать так, чтобы каждая из этих 3 фракций привнесла максимальный вклад для поддержания наилучшего локального контроля.

Литература:

1. Combs SE, Belka C, Niyazi M, et al. First statement on preparation for the COVID-19 pandemic in large German Speaking University-based radiation oncology departments. *Radiation Oncology*. 2020.
2. Guckenberger, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage 1 non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol*. 2013 Aug; 8(8): 1050-8.
3. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010; 303(11): 1070-1076.
4. Nyman J, et al. SPACE – A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiation Oncology*. 2016 Oct; 12(1): 1-8.
5. Ball D, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. 2019 Apr; 20(4): 494-503.
6. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage 1 non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2015 Sep; 16(9): e427]. *Lancet Oncol*. 2015; 16(6): 630-637.

чаявая терапия в режиме 5 фракций × 5 Гр.

• WHO grade II: резекция + наблюдение.

• Метастатическое поражение головного мозга:

• Количество метастазов 1-10 при хорошем общем состоянии: стереотаксическая радиохирургия 1×18 Гр или 1×20 Гр.

• Послеоперационное облучение: стереотаксическая радиохирургия на ложе опухоли (7 фракций × 5 Гр или однофракционно).

• При выявлении драйверных мутаций: ALK: таргетная терапия на первом этапе.

• Ожидаемая продолжительность жизни >3 месяцев: лучевая терапия в режиме 5 фракций × 4 Гр на весь объем головного мозга.

• При неудовлетворительном общем состоянии: наилучшая поддерживающая терапия на фоне высоких доз кортикостероидов.

• Опухоли головы и шеи (консенсус ASTRO-ESTRO):

• Максимально возможная отсрочка лечения – не более 4-6 недель, наибольший приоритет отдается первичным плоскоклеточным опухолям головы и шеи и послеоперационным случаям с неблагоприятными гистологическими признаками.

• Клинический сценарий на ранних этапах распространения COVID-19: продолжить стандартные схемы конкурентного химиолучевого лечения в радикальных дозах и классических режимах фракционирования, воздержаться от использования индукционной химиотерапии при местнораспространенном раке гортани.

• Клинический сценарий на поздних этапах распространения COVID-19 в условиях кадрового и технического дефицита радиотерапевтической службы: использовать гиподифракционирование (2,41-3,0 Гр за фракцию, 55 Гр / 20 фракций, 50 Гр / 16 фракций), рассмотреть продолжение конкурентной химиолучевой терапии с применением умеренного гиподифракционирования, отказаться от индукционной химиотерапии.

• Клинический сценарий в случае остановки деятельности хирургической службы и невозможности оперативного лечения на первом этапе: при раке языка T2N0M0 – радикальная лучевая терапия или ожидание операции не дольше 8 недель, при раке языка T3N2bM0 – радикальная химиолучевая терапия или ожидание операции не дольше 4 недель, при раке гортани T4aN2bM0 после трахеостомии – радикальное химиолучевое лечение, при раке придаточных пазух и полости носа – радикальное химиолучевое лечение.

• Рак легкого:

• НМРЛ I стадии: стереотаксическая радиотерапия (3×15 Гр, 8×7,5 Гр, 1×34 Гр).

• НМРЛ локализованный процесс: одновременная химиолучевая терапия, облучение в режиме 22-23 фракции × 2,5 Гр.

• НМРЛ локализованный процесс: последовательная химиолучевая терапия в режиме 18-20 фракций × 3 Гр.

• НМРЛ N+: только лучевая тера-

пия в режиме 15 фракций × 4 Гр.

• МРЛ локализованный: лучевая терапия в режиме 15 фракций × 2,67 Гр (до 40,05 Гр), от профилактического облучения головного мозга воздержаться.

• Рак пищевода:

• Выбор в пользу одновременного химиолучевого лечения вместо трехмодального подхода.

• Рассмотреть возможность использования еженедельной химиотерапии карбоплатин/паклитаксел вместо химиотерапии на основе цисплатин/фторпиримидины для снижения токсичности.

• При невозможности или противопоказаниях к химиолучевому лечению использовать гиподифракционированный режим лучевой терапии 50 Гр за 16 фракций для опухолей протяженностью до 5 см и 55 Гр за 10 фракций для опухолей протяженностью до 10 см.

• При необходимости проведения неоадьювантного лечения – использовать гиподифракционированный режим химиолучевой терапии 40 Гр за 15 фракций на фоне еженедельного введения карбоплатина/паклитаксела.

• С паллиативной и реканализационной целью рассмотреть режимы гиподифракционированной лучевой терапии в режиме 8 Гр однократно или 20 Гр за 5 фракций.

• Рак предстательной железы:

• Очень низкий риск, низкий риск, промежуточный риск с благоприятным прогнозом: отсрочить лучевую терапию до ослабления или снятия противоэпидемических ограничений.

• Промежуточный риск с неблагоприятным прогнозом, а также высокий риск и очень высокий риск: андрогенная депривация в течение 4-6 месяцев с последующей лучевой терапией в режиме 20 фракций по 3 Гр (60 Гр).

• Адьювантная/сальважная группа: выжидательная тактика, или АДТ, или лучевая терапия в режиме 52,5 Гр за 20 фракций.

• Облучение лимфатических узлов: только при наличии подозрительных очагов по данным КТ или МРТ.

• Рак мочевого пузыря:

• Мышечно-инвазивный (cT2-4aN0): лучевая терапия в режиме 20×2,75 Гр.

• Рак прямой кишки:

• Неоадьювантный режим (cT3-4): лучевая терапия в режиме 5×5 Гр.

• Паллиативная лучевая терапия:

• Метастазы в кости: при болевом синдроме – лучевая терапия в режиме 8 Гр однократно, при сохранении болевого синдрома – повторно 8-10 Гр через 6 недель, или 20 Гр за 5 фракций, или 21 Гр за 3 фракции.

• Опухоли головы и шеи: лучевая терапия в режиме Quad-shot: 14 Гр за 4 фракции (2 в день 2 дня подряд), перерыв на 4 недели – всего до 3 циклов.

• Кровотечение: лучевая терапия в режиме 8 Гр за 1 фракцию.

• Олигометастатический процесс: при возможности – отсрочить лу-

Продолжение на стр. 4

Начало на стр. 3

чевую терапию на несколько недель (в особенности в случае гормоночувствительных опухолей), или стереотаксическая радиотерапия (1-5 фракций), при компрессии спинного мозга – срочная стереотаксическая радиотерапия 16-24 Гр за фракцию.

- Компрессия спинного мозга: лучевая терапия в режиме 8 Гр однократно в срочном порядке при невозможности хирургического лечения.

Рекомендации по возобновлению и продолжению лучевой терапии после вынужденного двух-трехнедельного перерыва вследствие урагана Мария в Пуэрто-Рико в 2017 году, предложенные президентом ESTRO Умберто Рикарди в качестве методической помощи радиационным онкологам в эпоху пандемии COVID-19, представлены ниже [9]:

- **Немелкоклеточный рак легкого:**
- Местнораспространенный процесс, послеоперационный курс (низкий уровень влияния разрыва в лечении): возобновить терапию по возможности. Данные пациенты, как правило, уже получили или получают химиотерапевтическое лечение, поэтому риск репопуляции опухоли у данной группы пациентов ниже, нежели тот же риск у первичных больных.
- Местнораспространенный первичный процесс (высокий уровень влияния разрыва в лечении): возобновить терапию раньше, чем у адьювантных больных. В группе одновременного химиолучевого лечения – возобновить лечение в стандартном фракционировании, в случае длительного разрыва в лечении – добавить еще один курс химиотерапии во время запланированного перерыва. В группе только лучевой терапии (или последовательного химиолучевого лечения): рассмотреть гипофракционированные режимы $\leq 2,53$ Гр за фракцию до 63,25 Гр без химиотерапии и без использования высококонформных технологий. В случае использования IMRT или IGRT – рассмотреть режим 60 Гр за 15 фракций без химиотерапии. Данные режимы рассмотреть в первую очередь для высокоагрессивных распространенных опухолей.

- **Мелкоклеточный рак легкого:**
- Локальная стадия (очень высокий уровень влияния разрыва в лечении): возобновить терапию как можно быстрее с возможным переходом на режим облучения два раза в день. Рассмотреть переход на следующие режимы химиолучевого лечения: 40 Гр за 15 фракций, 40 Гр за 16 фракций, 42 Гр за 15 фракций или 39,9 Гр за 15 фракций. Потенциальным преимуществом данных режимов является возможность точного соблюдения дозных ограничений (спинной мозг <36 Гр, V18 $<37\%$). Данные режимы безопасны для пациентов, прервавших лечение после получения лишь нескольких фракций.
- Распространенная стадия (очень высокий уровень влияния разрыва в лечении): если вследствие вынужденного перерыва отсроче-



ны профилактическое облучение всего головного мозга или консолидирующая лучевая терапия на первичный очаг, решение принимается индивидуально для каждого конкретного случая.

- **Опухоли головы и шеи:**
- 1 неделя лечения (~10 Гр) с последующим перерывом на 2-3 недели (высокий уровень влияния разрыва в лечении): туморицидный эффект от 10 Гр можно считать утраченным. Возобновить терапию при первой возможности с доставкой всей первоначально запланированной СОД в 60-70 Гр без редукции доз.
- Несколько недель лечения с последующим вынужденным перерывом (высокий уровень влияния разрыва в лечении): рассмотреть ускоренные и/или гипофракционированные режимы лучевой терапии.
- Лечение до существенных туморицидных доз с последующим вынужденным длительным перерывом (до нескольких месяцев)

(очень высокий уровень влияния разрыва в лечении): хирургическое лечение. В случае невозможности – повторное облучение до радикальных доз, несмотря на ожидаемый высокий риск поздней токсичности. В данной ситуации целесообразно облучение только первичного макроскопического опухолевого объема без включения элективных зон.

- **Рак шейки матки (высокий уровень влияния разрыва в лечении):**
- Рассмотреть добавление трехмерного брахитерапевтического компонента в дозе 5 Гр в неделю (с тщательным учетом толерантности органов риска) в случае увеличения общей продолжительности лечения более семи недель. После перерыва в 2-3 недели следует эскалировать дозу на малый таз до 50,4 Гр. Использование альтернативных режимов облучения (два раза в день, в выходные дни и проч.) не рекомендуется. Необходим строгий учет

ранее полученной пациентом дозы. Рассмотреть начало брахитерапии во время курса дистанционной лучевой терапии, но с учетом, что эти два компонента не будут проводиться в один и тот же день. Перерывы между курсом дистанционной лучевой терапии и брахитерапией не требуется.

- **Рак молочной железы:**
- Только молочная железа (низкий уровень влияния разрыва в лечении): доза на всю молочную железу не меняется (продолжить ДЛТ до изначально запланированной СОД 42,56 Гр за 16 фракций или 50 Гр за 25 фракций). Буст корректируется следующим образом: если первоначальный план лечения не включал последовательный буст на послеоперационное ложе – добавить буст 10 Гр за 5 фракций; если первоначальный план лечения включал последовательный буст на послеоперационное ложе – добавить 2 Гр в неделю до общей СОД в 66 Гр или буст из 5 фракций по 2,3 Гр; если предполагался буст до 66 Гр, целесообразно эскалировать дозу до 70 Гр, но с редукцией объема облучения до зоны наиболее высокого риска.
- Передняя грудная стенка после мастэктомии (низкий уровень влияния разрыва в лечении): рекомендации аналогичны вышеописанным (с разницей лишь в анатомических объемах буста: постмастэктомический рубец вместо постлампэктомического).
- Региональные лимфатические узлы (надключичные, подмышечные, интрамаммарные) совместно с молочной железой или грудной стенкой (низкий уровень влияния разрыва в лечении): подвести 50 Гр по 2 Гр за фракцию.

- **Рак предстательной железы**

(очень низкий уровень влияния разрыва в лечении):

- Коррекции плана лечения при перерыве менее 1 недели не требуется. Добавление АДТ позволит обезопасить перерыв протяженностью до двух недель. Для пациентов, получающих только лучевую терапию с ожидаемым длительным перерывом в лечении, рассмотреть назначение АДТ. Для пациентов, которым не планируется АДТ, рассмотреть добавление по 1-2 фракции конформной лучевой терапии за каждую неделю вынужденного перерыва (с тщательным учетом толерантности органов риска). Рассмотреть альтернативные режимы лечения: 6 фракций в неделю (1 процедура два раза в день за неделю) или переход на умеренно гипофракционированный курс. При гипофракционировании расчет доз проводится, исходя из отношения α/β для первичной опухоли 1,5, для нормальных органов и тканей – 3.

Несмотря на появление новых данных и обновление клинических рекомендаций по лучевому и химиолучевому лечению онкологических больных в условиях пандемии COVID-19, остается большое количество белых пятен в вопросах радиобиологии опухолей при инфицировании пациента коронавирусом. Учитывая, что пандемия COVID-19 не является техногенной или климатической катастрофой, а более носит характер катастрофы биологической, радиационным онкологам еще только предстоит прийти к пониманию проблемы адаптации и модифицирования режимов радиотерапии к сложившимся нестандартным условиям.

Список литературы представлен на сайте www.rosoncweb.ru

RUSSCO АКТИВНО РЕАЛИЗУЕТ ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ПРОГРАММУ WEB-RUSSCO

В период самоизоляции и переноса крупных конференций и региональных мероприятий Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) активизировало работу по проведению тематических вебинаров для специалистов-онкологов и врачей смежных специальностей со всей России. Проводят вебинары виднейшие эксперты RUSSCO.

На апрель 2020 года запланировано проведение 12 вебинаров, большинство из которых уже состоялись. Фактически в каждом из них участвуют не менее 100 слушателей.

Для тех же, кто не смог принять непосредственное участие в работе вебинаров, их записи выкладываются на сайте RosOncoWeb.ru и на страницах RUSSCO в соцсетях.

Обращаем внимание, что с конца апреля вебинары, входящие в программу непрерывного медицинского образования Министерства здравоохранения РФ, будут специально обозначены.

Более полную информацию о программе вебинаров RUSSCO можно получить по ссылке: www.rosoncweb.ru/events/webinar/.

КОНГРЕСС AACR 2020 - ГЛАВНЫЕ СООБЩЕНИЯ

НОВЫЙ РЕЖИМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБА – 400 МГ КАЖДЫЕ 6 НЕДЕЛЬ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ KEYNOTE-555 И ОДОБРЕНИЕ FDA

28 апреля 2020 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в ускоренном порядке одобрило новый режим дозирования препарата пембролизумаб по всем зарегистрированным в настоящее время показаниям: 400 мг каждые 6 недель. Новый режим дополнит текущий режим дозирования 200 мг каждые 3 недели как в монотерапии, так и в комбинированных схемах применения. Для стран Европейского Союза режим дозирования пембролизумаба 400 мг каждые шесть недель одобрен Европейской Комиссией в марте 2019 года. Положительное решение FDA основано на данных фармакокинетического моделирования и дозозависимого анализа, сравнивающего прогнозируемые концентрации препарата пембролизумаб в режиме 400

мг с режимами пембролизумаба в дозах 2 мг/кг каждые 3 недели, 200 мг каждые 3 недели и 10 мг/кг каждые 2 недели.

Результаты фармакокинетического моделирования были подтверждены данными международного многоцентрового открытого исследования KEYNOTE-555, в котором принял участие 101 пациент с неоперабельной или метастатической меланомой, ранее не получавший ингибиторы PD-1, PD-L1 или CTLA-4. Результаты KEYNOTE-555 (когорты В) были представлены на ежегодном конгрессе Американской ассоциации по изучению рака (AACR) 27 апреля 2020 года.

Первичной точкой данного исследования являлась частота объективного ответа, вторичные точки включали фармакокинетические экспозиции, а также выживаемость

без прогрессирования (ВВП) и без-опасность.

В ходе данного исследования были получены данные, что минимальные и максимальные концентрации для 6-недельного режима дозирования сопоставимы с концентрацией пембролизумаба в режимах 200 мг каждые 3 недели, а также с дозозависимым распределением в режимах, где доза препарата рассчитывалась на основании веса пациента (режимы с применением пембролизумаба 2 мг/кг каждые 3 недели и 10 мг/кг каждые 2 недели).

При клинической оценке у пациентов, получавших терапию пембролизумабом в дозе 400 мг каждые 6 недель, частота объективных ответов составила 38,6% (n=17/44) (95% CI 24,4-54,5). При медиане наблюдения 6,7 месяца полный ответ наблюдался у 9,1% (n=4/44), частичный ответ у

29,5% (n=13/44) и стабилизация заболевания у 22,7%.

Результаты эффективности были сопоставимы с результатами, полученными в предыдущих клинических исследованиях с пембролизумабом в терапии неоперабельной и метастатической меланомы. Профиль безопасности пембролизумаба в режиме 400 мг каждые 6 недель соответствовал профилю безопасности пембролизумаба в дозе 200 мг каждые 3 недели, который был продемонстрирован при более чем 12 типах опухолей. Нежелательные явления 3-4 степени выявлены у 25,0% (n=11/44) пациентов. Нежелательные явления, связанные с лечением, имели место у 68,2% (n=30/44) пациентов, нежелательные явления 3-4 степени встречались у 2,3% (n=1/44) пациентов. Случаев смерти, связанных с лечением, не отмечено. В настоящее время в

исследовании принимает участие 101 пациент, и ожидается, что больше данных будет представлено позднее. Комментируя решение FDA, специалист по раку легкого Gilberto Lopes (онкологический центр при Университете Майами, Флорида, США) сказал: «Одобрение новой схемы дозирования пембролизумаба очень своевременно, поскольку мы пытаемся уменьшить частоту визитов и контакты внутри онкологических центров, чтобы помочь контролировать пандемию COVID-19 и защитить наших уязвимых пациентов. Этот режим, безусловно, дает возможность стабильным пациентам посещать онкологические центры каждые шесть недель, а не каждые три недели».

Источники: веб-сайт FDA; конгресс AACR 2020.

УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ФОНЕ ПОСТОЯННОГО ПРИЕМА ДАБРАФЕНИБА И ТРАМЕНИНИБА В СРАВНЕНИИ С ПРЕРЫВАЮЩЕЙСЯ ТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ ПРИ НАЛИЧИИ МУТАЦИИ В ГЕНЕ BRAF. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ST013 – SWOG S1320

Использование ингибиторов BRAF и MEK приводит к объективным ответам на терапию у большинства больных меланомой при наличии мутации BRAFV600E/K. Вместе с тем, развитие приобретенной резистентности к терапии может ограничивать длительность ответа. В доклинических исследованиях авторы показали, что использование прерывистого режима терапии может приводить к отсрочке развития приобретенной резистентности. Это связано с отсеиванием опухолевых клеток, которые проявляют способность к нормальному росту в присутствии данных препаратов. Целью рандомизированного клинического исследования 2 фазы S1320, представленного на сессии открытия конгресса AACR, стало сравнение влияния прерывистого и постоян-

ного режимов приема дабрафениба и траметиниба на выживаемость без прогрессирования (ВВП) у больных распространенной меланомой при наличии мутации BRAFV600E/K.

В начале исследования все участники непрерывно принимали дабрафениб и траметиниб на протяжении 8 недель. После этого пациентов, у которых не наблюдали прогрессирования заболевания, рандомизировали для дальнейшего получения терапии в постоянном (стандартном) режиме или в прерывистом режиме (3 недели перерыва после каждых 5 недель терапии). В исследовании внеплановые перерывы в терапии продолжительностью более 14 дней не допускались. Каждые 8 недель проводили оценку ответа на терапию по критериям отве-

та солидных опухолей на лечение (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST) v.1.1. У пациентов на фоне прерывистой терапии оценку ответа планировали на периоды приема препаратов. Нежелательные явления оценивали ежемесячно с использованием общих терминологических критериев для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) v.4. При планировании исследования предполагали медиану ВВП 9,4 месяца на фоне непрерывной терапии, 206 рандомизированных пациентов и 156 событий ВВП. Априорная гипотеза предполагала увеличение медианы ВВП на фоне прерывистой терапии до 14,1 месяца. Мощность исследования составила 90% (двусторонняя $\alpha = 0,2$) для обнаружения изменений меди-

аны с использованием регрессии Кокса при стратификации по критериям рандомизации.

В исследование включили 242 пациента, из них у 206 в течение 8 недель терапии не наблюдали прогрессирования заболевания. После рандомизации 105 пациентов получали препараты постоянно, 101 больной принимал терапию в прерывистом режиме. Среди участников исследования 70% не получали иммунотерапию в анамнезе. Группы пациентов были сбалансированными по исходным характеристикам. Медиана ВВП была статистически значимо выше у пациентов, которые принимали терапию постоянно, по сравнению с ВВП участников на фоне прерывистого лечения: 9 месяцев против 5,5 месяцев (p=0,064).

При этом значение показателя медианы общей выживаемости было сопоставимым у пациентов из обеих исследуемых групп – 29,2 месяца (p=0,93). Медиана времени наблюдения составила 2 года. Прогрессирование заболевания стало причиной отмены терапии у 77% и 84% пациентов, которые получали лечение постоянно и в прерывистом режиме, соответственно (p=0,34).

Таким образом, авторы делают вывод, что постоянный прием дабрафениба и траметиниба приводит к значимо лучшим показателям ВВП по сравнению с прерывистым режимом у больных диссеминированной меланомой кожи.

Источник: Algazi A, et al. AACR Annual Meeting 2020.

КОМБИНАЦИЯ АТЕЗОЛИЗУМАБА, КОБИМЕНИНИБА И ВЕМУРАФЕНИБА ОКАЗАЛАСЬ ЭФФЕКТИВНОЙ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ С МУТАЦИЕЙ BRAF. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ IMspire150

27 апреля 2020 года на сессии открытия конгресса Американской ассоциации по изучению рака (AACR) состоялась презентация результатов рандомизированного исследования 3 фазы IMspire150, в котором изучалась эффективность комбинации анти-PD-L1 антитела атезолизумаба (А) с таргетными препаратами кобименинибом (К) и вемурафенибом (В) у больных диссеминированной меланомой с мутацией BRAF. В исследовании принимало участие большое количество российских пациентов, и 25% авторов были из России.

В настоящее время одобренными опциями для терапии BRAF-положительной метастатической меланомы являются терапия ингибиторами контрольных точек или таргетная терапия BRAF и MEK ингибиторами. Иммуноонкологические препараты обычно не позволяют достичь высокого уровня частоты объективных ответов (ЧОО), характерного для таргетных препаратов, однако обеспечивают высокую продолжительность ответа. Ранее доклинические и клинические исследования позволили выявить синергию

механизмов действия ингибиторов контрольных точек и комбинации BRAF+MEK ингибиторов.

514 пациентов с нерезектабельной меланомой IIIc/IV стадии согласно 7-й версии классификации AJCC, с мутацией в гене BRAFV600 и ранее не получавшие терапию, были рандомизированы в две группы: А+К+В (N=256) или плацебо+К+В (N=258). Пациенты получали атезолизумаб или плацебо каждый 1-й и 15-й день 28-дневного цикла. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или непереносимой

токсичности. Основным критерием оценки эффективности лечения была выживаемость без прогрессирования по оценке исследователя. Дополнительные критерии включали выживаемость без прогрессирования по оценке независимого комитета, частоту объективных ответов, продолжительность ответа и общую выживаемость.

Медиана наблюдения составила 18,9 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования по оценке исследователей в группе А+К+В составила 15,1 мес. и 10,6 мес. в группе

плацебо+К+В (HR=0,78; p=0,025). Данное преимущество наблюдалось во всех прогностических подгруппах. ЧОО была сравнима в обеих руках, однако медиана продолжительности ответа была значительно выше в группе с атезолизумабом (21 мес.) по сравнению с группой с плацебо (12,6 мес.). Результаты общей выживаемости не созрели на момент среза данных.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (>30%) в обеих группах были повышение креатинфосфокиназы в крови (51,3% в группе А+К+В

и 44,8% в группе плацебо), диарея (42,2% и 46,6% соответственно), сыпь (40,9% в обеих группах), артралгия (39,1% и 28,1%), пирексия (38,7% и 26,0%), повышение АЛТ (33,9% и 22,8%) и повышение липазы (32,2% и 27,4%). Часто встречающимися нежелательными явлениями 3-4 степени тяжести (>10%) были повышение липазы (20,4% в группе А+К+В и 20,6% в группе плацебо+К+В), повышение

креатинфосфокиназы в крови (20,0% и 14,9% соответственно), повышение АЛТ (13,0% и 8,9%) и макулопапулезная сыпь (12,6% и 9,6%). Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией, была сравнима в обеих группах (33,5% в группе А+К+В и 28,8% в группе плацебо+К+В). В группе А+К+В 12,6% пациентов были вынуждены прервать терапию из-за нежелательных явлений, в то время

как в группе плацебо+К+В 15,7% пациентов прервали терапию. Таким образом, комбинация атезолизумаба с кобиметинибом и вемурафенибом продемонстрировала переносимый и управляемый профиль безопасности, длительный ответ, значительное и клинически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению со стандартной комбинацией коби-

метиниба и вемурафениба. Данная тройная комбинация в будущем может стать еще одной опцией терапии BRAFV600-положительной нерезектабельной меланомы, в том числе первой в России.

Источник: Abstract CT012 – Evaluation of atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in previously untreated patients with BRAFV600 mutation-

positive advanced melanoma: Primary results from the phase 3 IMspire150 trial. Grant A. McArthur, Daniil Stroyakovskiy, Helen Gogas, Caroline Robert, Karl Lewis, Svetlana Protsenko, Rodrigo Pereira, Thomas Eigentler, Piotr Rutkowski, Lev Demidov, Georgy Manikhas, Yibing Yan, K. C. Huang, Anne Uyei, Virginia McNally, Ralf Gutzmer, Paolo Ascierto. AACR Virtual Meeting 27 April 2020.

КОМБИНАЦИЯ АТЕЗОЛИЗУМАБА И ЭНЗАЛУТАМИДА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IMbassador250

27 апреля 2020 на сессии открытия конгресса AACR были представлены результаты клинического исследования 3 фазы IMbassador250.

В рамках исследования была изучена эффективность и безопасность комбинации ингибитора PD-L1 атезолизумаба и антиандрогена 2 поколения энзалутамида по сравнению с монотерапией энзалутамидом у 759 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в 3-й линии терапии после прогрессирования на абиратероне и доцетакселе или невозможности проведения химиотерапии таксанами.

Пациенты были рандомизированы в группу комбинации атезолизумаб + энзалутамид (n=379) или в группу монотерапии энзалутамидом (n=380). Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость (ОВ), вторичные конечные точки включали частоту ответов по ПСА, радиологическую выживаемость без

прогрессирования (рВБП), общую частоту ответов и безопасность.

Исследование не достигло первичной конечной точки по эффективности, показав отсутствие достоверных различий в ОВ между группами (HR=1,12; P=0,28). Так, медиана ОВ составила 15,2 месяца (95% ДИ: 14-17) в группе комбинированного лечения и 16,6 месяца (95% ДИ: 14,7-18,4) в группе монотерапии энзалутамидом. Анализ в подгруппах также не выявил достоверных различий по ОВ. Данные по вторичным конечным точкам продолжают анализироваться и будут представлены отдельно.

Нежелательные явления (НЯ) соответствовали полученным ранее данным в исследованиях указанных препаратов. Практически все пациенты столкнулись с развитием НЯ (96,5% в группе комбинированного лечения и 91,8% в группе монотерапии энзалутамидом). НЯ, связанные с лечением, наблюдались у 77,8% и 51,1% пациентов соответственно. Частота НЯ

3-4 степени составила 28,3% и 9,6% в группах комбинированного лечения и монотерапии энзалутамидом, а частота НЯ 5 степени – 1,9% и 0,3% соответственно.

Таким образом, комбинация атезолизумаба и энзалутамида не показала достоверного увеличения ОВ по сравнению с монотерапией энзалутамидом у больных мКРРПЖ при применении в 3-й линии терапии, что привело к досрочному прекращению исследования. Наблюдаемая токсичность лечения соответствовала ранее полученным данным с исследуемыми препаратами. Анализ вторичных конечных точек, а также биомаркеров и ответов на терапию позволит дополнительно оценить полученные данные. Монотерапия энзалутамидом подтвердила в еще одном рандомизированном исследовании свою эффективность у больных мКРРПЖ.

В настоящее время продолжают исследование 3 фазы у больных мКРРПЖ по изучению комбини-

рованной терапии ниволумабом и пембролизумабом в комбинации с доцетакселом по сравнению с монотерапией доцетакселом, терапии пембролизумабом и энзалутамидом по сравнению с монотерапией энзалутамидом, терапии пембролизумабом и олапарибом по сравнению с монотерапией абиратероном или энзалутамидом, а также начато исследование

по изучению комбинации пембролизумаба и энзалутамида по сравнению с монотерапией энзалутамидом у больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ.

Источники:

1. Christopher J. Sweeney, et al. AACR Annual Meeting 2020, abstract CT014.
2. Beб-caйм clinicaltrials.gov.

ДУРВАЛУМАБ В СОЧЕТАНИИ С ОЛАПАРИБОМ И ПАКЛИТАКСЕЛОМ ПРИ HER2-НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ II/III СТАДИИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ I-SPY 2

Дефицит репарации ДНК в опухолевых клетках может привести к появлению иммуногенных антигенов в опухоли, активации пути STING и ингибированию PARP, а также может усиливать экспрессию PD-L1. На основании этих данных исследователи предположили, что комбинация дурвалумаба (анти-PD-L1 антитело), олапариба (ингибитор PARP) и паклитаксела может иметь синергизм действия. На конгрессе AACR 2020 были представлены результаты исследования I-SPY2 – многоцентрового исследования 2 фазы, в котором изучалась данная комбинация у больных раком молочной железы (РМЖ) II/III стадии с высоким риском, опухолями $\geq 2,5$ см и HER2-отрицательным подтипом. Гормонотерапевтические (ГР+) пациентки должны были иметь высокий молекулярный профиль согласно критериям MammaPrint.

Исследование было проведено с использованием адаптивной к ответу рандомизации, учитывающей молекулярные подтипы, основанные на статусе рецепторов и риске рецидива РМЖ. Терапия в исследуемой группе (DOP) включала схему: дурвалумаб 1500 мг каждые 4 недели в течение 12 недель, олапариб 100 мг два раза в день с первой по 11 неделю одновре-

менно с паклитакселом 80 мг/м² еженедельно в течение 12 недель, затем 4 цикла АС (доксорубин/циклофосфамид). В контрольной группе применялся паклитаксел в течение 12 недель, за которым следовали 4 цикла АС. Все пациенты проходили оценку с помощью МРТ. Первичной конечной точкой была частота полных патоморфологических ответов (пПО). В период с мая 2018 года по июнь 2019 года лечение DOP получили 73 больных, включая 21 пациентку с тройным негативным раком молочной железы (ТН РМЖ) и 52 пациентки с ГР+ HER2- РМЖ. Контрольную группу составили 299 больных с HER2- РМЖ. Группа DOP была сформирована в июне 2019 года, через 13 месяцев после начала включения пациентов в исследование. Для всех пациенток в HER2- и ГР+ HER2-когортах вероятность успеха составила >0,85%, что считалось значимым. Так, д-р Pusztai показал, что у всех больных с HER2-негативным РМЖ прогнозируемая вероятность пПО в группе дурвалумаба и олапариба составила 37% по сравнению с 20% в группе только паклитаксела. При разбивке по подгруппам соответствующие показатели пПО составляли 28% против 14% у пациенток с ГР+ заболеванием, а также 47%

против 27% у пациенток с ТН РМЖ. Также была представлена связь между пПО и статусом по герминальной мутации генов BRCA, экспрессией иммунных генов, включая PD-L1. Исследователи не обнаружили неожиданных нежелательных явлений, но у 10 пациенток (14%) имелись иммунные или связанные с олапарибом нежелательные явления 2 или 3 степени (3 случая пневмонита, 2 случая надпочечниковой недостаточности, 1 случай колита, 1 случай панкреатита, 2 случая повышения уровня ферментов печени, 1 случай кожной токсичности, 2 случая гипотиреоза, 1 случай гипертиреоза, 1 случай эзофагита).

Авторы заключили, что исследование I-SPY2 продемонстрировало значительное увеличение частоты пПО при использовании дурвалумаба, олапариба и паклитаксела по сравнению с только химиотерапией у женщин с HER2-отрицательным РМЖ II/III стадии и высоким риском. Улучшение наблюдалось как в подгруппах ГР+, так и в группе ТН РМЖ.

Источник: Lajos Pusztai, et al. AACR Virtual Meeting, 27 April 2020, Abstract CT011.

НИВОЛУМАБ В МОНОТЕРАПИИ ИЛИ КОМБИНАЦИИ НИВОЛУМАБА С ИПИЛИМУМАБОМ? СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ.

Для сравнения эффективности и безопасности лечения поздних стадий злокачественных новообразований комбинацией ниволумаба и ипилимумаба (NIVO+IPI) с монотерапией ниволумабом (NIVO) Yang Y. и соавторы выполнили метаанализ результатов опубликованных проспективных рандомизированных исследований [1]. Отбор исследований осуществляли на основании наличия данных о частоте объективного ответа (ЧОО), частоте контроля над заболеванием (ЧКЗ), времени медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП), времени медианы общей выживаемости (мОВ) и частоты нежелательных явлений 3-4 степени (НЯ). Поиск исследований проводили в электронных базах данных PubMed, EMBASE и The Cochrane Library. Для сравнения количественных переменных (мОВ, мВБП) применяли стандартную среднюю разность (сСР), а качественных переменных (ЧОО, ЧКЗ, НЯ) – отношение шансов (ОШ) или ОШ Пето (для НЯ). Все результаты представили с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Литературный поиск дал 1052 публикации. После исключения работ, не соответствующих заданным критериям, в метаанализ включили 6 публикаций, посвященных 6 (5 – II фазы и 1 – III фазы) рандомизированным контролируемым исследованиям терапии метастатической саркомы (D'Angelo et al., 2018), меланомы III-IV стадии (Hodi et al., 2018), метастатического гастроэзофагеального рака (Janjigian et al., 2018), метастазов меланомы в головной мозг (Long et al., 2018), рецидивирующей злокачественной плевральной мезотелиомы (Scherpereel et al., 2019) и метастатической уротелиальной карциномы (Sharma et al., 2019). Суммарно в исследованиях приняли участие более тысячи больных. Пациенты одной из сравниваемых групп получали комбинированную терапию NIVO (3 мг/кг, внутривенно) + IPI (1 мг/кг, внутривенно) или NIVO (1 мг/кг, внутривенно) + IPI (3 мг/кг, внутривенно), а другой – монотерапию NIVO (3 мг/кг, внутривенно).

Метаанализ показал, что эффективность комбинированной терапии NIVO + IPI по ряду показателей превосходила монотерапию NIVO: ЧОО (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,34-2,23), ЧКЗ (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,21-2,69), мВБП (сСР 0,22; 95% ДИ 0,03-0,41). Различий в мОВ между сравниваемыми группами не выявлено (сСР 0,03; 95% ДИ -0,20...0,26). Частота НЯ 3-4 степени при монотерапии NIVO была ниже, чем на фоне NIVO + IPI (ОШ Пето 3,64; 95% ДИ 2,86-4,62). При комбинированной терапии (n=606) чаще других НЯ возникали гепатотоксичность (n=71; 11,71%), диарея (n=49; 8,08%), повышение активности липазы (n=44; 7,26%), сыпь (n=27; 4,45%), усталость (n=24; 3,96%), а при монотерапии (n=583) – повышение активности липазы (n=26; 4,45%), гепатотоксичность (n=13; 2,22%), диарея (n=11; 1,88%), сыпь (n=10; 1,71%), усталость (n=9; 1,54%).

Авторы заключили, что по данным проведенного метаанализа эффективность комбинации NIVO + IPI по ЧОО, ЧКЗ и мВБП превышала эффективность NIVO при терапии поздних стадий ряда злокачественных новообразований. НЯ ≥ 3 -й степени возникали чаще на фоне NIVO + IPI, но в большинстве случаев носили контролируемый характер.

Литература:

Yang Y, Jin G, Pang Y, et al. Comparative Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 11:40. doi:10.3389/fphar.2020.00040.



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



- Рекомендован при подготовке к операции и в период послеоперационной реабилитации¹
- Положительно влияет на результаты противоопухолевого лечения и сокращает сроки госпитализации^{1,2}
- Помогает снизить количество послеоперационных осложнений¹

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

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



Режим приема в предоперационный период

2 X



10-14 дней



Режим приема в послеоперационный период

2 X



От 14 дней до полного восстановления

1. Manasek V., et al. The Impact of High Protein Nutritional Support on Clinical Outcomes and Treatment Costs of Patients with Colorectal Cancer. Klin Onkol. Fall 2016;29(5):351-357.

2. Мошуров И.П. и соавт. Влияние нутритивной поддержки на проведение химиолучевого лечения рака орофарингеальной зоны, гортани и пищевода. Материалы IX Съезда онкологов России, Уфа, 14–16 июня 2017 г.

* Среди линейки продуктов компании Нутриция в России.

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

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

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ PARP-ИНГИБИТОРА ТАЛАЗОПАРИБА ПРЕДОПЕРАЦИОННО У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГЕРМИНАЛЬНОЙ МУТАЦИЕЙ BRCA1/2



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

Таргетная терапия обладает способностью индуцировать выраженный противоопухолевый эффект при наличии в опухоли мишени для препарата. Однако этот эффект редко бывает полным, резидуальная масса опухолевых клеток благодаря тем или иным механизмам резистентности быстро возобновляет рост и обуславливает прогрессирование болезни. Поэтому большинство таргетных препаратов используется для лечения метастатической болезни и не показано

для проведения системной терапии у операбельных больных.

PARP-ингибиторы – новый класс таргетных препаратов, нарушающих репарацию одностранных разрывов ДНК. Это приводит к увеличению двухнитевых разрывов, для инициации репарации которых требуются белки BRCA1 и 2. В случае мутации генов BRCA1/2, предрасполагающей к развитию рака молочной железы, яичников, поджелудочной железы и простаты, эти белки утрачивают способность восстанавливать двухнитевые разрывы, что приводит к остановке клеточного деления и гибели опухолевой клетки. PARP-ингибиторы олапариб и талозапариб продемонстрировали большую эффективность по сравнению с химиотерапией у больных с метастатическим раком молочной железы и наличием мутации генов BRCA1/2 и были разрешены для клинического применения.

В данном исследовании оценена эффективность и токсичность предоперационной монотерапии талозапарибом у больных раком молочной железы I-III стадий с наличием герминальной мутации генов BRCA1/2. В исследование было включено 20 больных, которым на первом этапе выполняли биопсию для определения фенотипа и исключения больных с HER-2 позитивным раком. Разрешалось включение больных независимо от

наличия или отсутствия рецепторов стероидных гормонов. Талозапариб назначали в дозе 1 мг внутрь ежедневно в течение 6 месяцев. Оценка токсичности проведена у всех 20 пациенток, эффект оценен у 19, так как одна больная отказалась от выполнения операции после прекращения терапии талозапарибом и получала химиотерапию с последующей операцией.

Из 19 больных, включенных в исследование, у 15 и 5 диагностирован тройной негативный и люминальный фенотипы. По стадиям болезни больные распределились следующим образом: I стадия – 11, II стадия – 6 и III стадия – 3 больных. Герминальная мутация BRCA 1 и 2 диагностирована у 16 и 4 больных соответственно. Из 19 оперированных больных билатеральная мастэктомия была выполнена у 12, односторонняя мастэктомия – у 4 и сегментарная мастэктомия – у 3 пациенток. В послеоперационном периоде 12 из 15 больных получили адъювантную химиотерапию (3 отказались в связи с отсутствием опухоли в удаленной железе и лимфоузлах), из 5 больных с позитивными рецепторами 4 пациенток получали только адъювантную гормонотерапию и одна больная – химиогормонотерапию.

Из 19 оперированных больных RCB-0 (морфологически подтвержденное отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и подмышечных

лимфоузлах) зарегистрирована у 10 (53%) пациенток, сочетание RCB-0/1, определяющий будущий хороший прогноз, – у 12 (63%), RCB-2 и RCB-3 – у 5 и 3 больных соответственно. Частота RCB-0/1 составила 57% при тройном негативном фенотипе и 80% при люминальном, при T1 – 83% и T2-3 – 54%, при наличии мутации BRCA1 – 53% и BRCA2 – 100%.

Лечение талозапарибом сопровождалось существенной токсичностью. Осложнения 3 степени отмечены у 12 больных и 4 степени – у одной больной. Основными проявлениями серьезной токсичности были анемия, потребовавшая переливания крови у 8 больных, и нейтропения. У одной больной отмечена тромбоцитопения 4 степени. Наиболее частыми проявлениями токсичности были умеренная тошнота и слабость, которые отмечались у 15 и 14 больных соответственно. Редукция дозы препарата до 0,75-0,5-0,25 мг проведена 9 больным. Перерывы в приеме препарата медианой 17 (8-41) дней потребовались 0 пациенткам.

Данное исследование убедительно свидетельствует о способности талозапариба индуцировать полную морфологическую регрессию опухоли при проведении предоперационной терапии в течение 6 месяцев у больных раком молочной железы с наличием герминальной мутации BRCA1/2. Эффекты наблюдались как у больных с тройным негатив-

ным фенотипом, так и при наличии рецепторов стероидных гормонов. Препарат работал независимо от характера мутации генов BRCA. Несмотря на небольшое число больных, отмечен больший эффект у больных с наличием герминальной мутации и рецепторов эстрогенов в опухоли.

Эффект талозапариба следует оценить в исследовании с большим числом больных. Однако полученные сегодня данные уже позволяют позиционировать талозапариб как один из наиболее эффективных препаратов, наряду с производными платины, таксанами и антрациклинами, у больных с герминальной мутацией BRCA1/2. Данное исследование не ответило на важнейший вопрос – сочетается ли достижение полной морфологической регрессии на фоне талозапариба с улучшением отдаленных результатов в связи с тем, что большинство больных получило адъювантную химиотерапию и/или гормонотерапию. Без этого сложно ответить на вопрос, в какой системной терапии нуждаются больные после достижения полной регрессии в результате предоперационной терапии талозапарибом.

Литература:

Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline BRCA pathogenic variant. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 388-394.

НОВАЯ ЭФФЕКТИВНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Рак эндометрия является наиболее частой опухолью женских половых органов. Прогноз заболевших во многом определяется стадией заболевания: 5-летняя общая выживаемость при I стадии достигает 96%, в то время как при метастатической болезни падает до 18%. Основу лекарственной терапии метастатической болезни составляет комбинация карбоплатина и паклитаксела. В случае прогрессирования после первой линии терапии рекомендовано использовать мегестрол ацетат или пембролизумаб, который назначается в случае обнаружения микросателлитной нестабильности в опухолевых клетках. Микросателлитная нестабильность, которая диагностируется у 16% больных с метастатическим раком эндометрия, сочетается с высокой мутационной нагрузкой, что предсказывает высокую эффективность анти-PD терапии. В исследовании II фазы частота объективного эффекта составила 57% и медиана времени до прогрессирования 25,7 мес. у больных с микросателлитной нестабильностью и только 13% и 1,8 мес. соответственно у больных со стабильными опухолями [1].

Ленватиниб – мультикиназный ингибитор, обладает умеренной эффективностью у больных раком эндометрия с прогрессированием после стандартной терапии, демонстрируя частоту объективного эффекта 14% и медиану времени

до прогрессирования 5,4 мес. В предклинических моделях был показан синергизм двух препаратов, обусловленный способностью ленватиниба уменьшать популяцию иммуносупрессивных опухолевых ассоциированных макрофагов, что позволяет T-клеточной популяции реализовать противоопухолевый иммунный ответ, индуцируемый пембролизумабом.

Для тестирования этой гипотезы было инициировано исследование II фазы, в которое включались больные метастатическим раком тела матки с прогрессированием после стандартной терапии с обязательным включением комбинации карбоплатина и паклитаксела, независимо от экспрессии PD-L1. Всем больным определяли статус микросателлитной нестабильности. Больные получали ленватиниб в дозе 20 мг внутрь ежедневно постоянно и 200 мг в/в каждые 3 недели. Лечение проводили до признаков прогрессирования или токсичности (разрешенное число введений пембролизумаба не должно превышать 35). Основным критерием эффективности была частота объективного эффекта на 24 неделе наблюдения. Вторичными критериями были частота объективного эффекта в процессе лечения и его продолжительность, медианы времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни, токсичность.

В исследование было включено 108 больных раком тела матки с медианой возраста 65 лет, примерно половина из которых получила 2 и более линии терапии, с позитивным статусом PD-L1 у 48%. Гистологически больные распределялись следующим образом: эндометриоидный рак диагностирован у 54%, серозный – у 32%, светлоклеточный – у 5%, другие морфологические варианты – у 8%. Из 108 больных микросателлитно стабильные опухоли диагностированы у 94 (87%) больных, микросателлитно нестабильные – у 11 (10%) и у 3 больных статус нестабильности определить не удалось.

При медиане наблюдения 18,7 мес. объективный эффект при оценке на 24 неделе зарегистрирован у 41 (38%) из 108 включенных в исследование больных. Медиана продолжительности объективного эффекта составила 21,2 мес., среди ответивших на лечение у 63% больных ремиссия продолжается более 12 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 мес., а продолжительности жизни – 16,7 мес. Частота объективного эффекта была существенно выше в немногочисленной группе больных с микросателлитной нестабильностью и составила 63,6% (у 7/11 пациенток) по сравнению со стабильными опухолями – 37,2% (35/94). Эффект терапии не зависел от экспрессии PD-L1 и гистологии опухоли.

Медиана продолжительности лечения составила 8,5 мес. Частота побочных эффектов любой степени составила 97%, 3-4 степени – 67%. Запланированное лечение по причине токсичности было прекращено досрочно у 11 (9%), еще у 12 потребовалось прекращение одного из двух препаратов (пембролизумаб у 4 и ленватиниб у 8 пациенток). Редукция дозы ленватиниба потребовалась 63% больных, задержка или временное прекращение лечения – еще у 70%. Наиболее частыми побочными эффектами 3-4 степени были гипертензия (32%), слабость (8%) и диарея (6,5%), которые в большей степени ассоциированы с приемом ленватиниба. Наиболее частой иммуноопосредованной токсичностью был гипотиреоз 1-2 степени (43%), и только у 1% данное осложнение становилось серьезным. Другие иммуноопосредованные реакции отмечались у единичных больных.

Таким образом, комбинация пембролизумаба и ленватиниба продемонстрировала синергизм противоопухолевого эффекта у больных раком эндометрия. Этот эффект особенно ценен для больных с микросателлитно стабильными опухолями, для которых не существует эффективной терапии второй-третьей линии. Удивляет длительность ремиссии у больных, ответивших на лечение. Кривые общей выживаемости вышли на плато, демон-

стрируя 2-летнюю выживаемость не менее 35%. Подтверждена высокая противоопухолевая активность комбинации у больных с наличием микросателлитной нестабильности в опухоли. Комбинация обладает серьезной токсичностью, однако возможность редукции дозы ленватиниба или кратковременный перерыв в лечении позволили контролировать возникающую токсичность. Наиболее часто наблюдали симптомы токсичности, обусловленные приемом ленватиниба. Введение пембролизумаба сочеталось с высокой частотой гипотиреоза 1-2 степени, другие иммуноопосредованные реакции носили единичный характер. Столь впечатляющие результаты лечения изученной комбинации пембролизумаба и ленватиниба при контролируемой токсичности стали основанием ее регистрации у больных раком эндометрия с прогрессированием после первой линии химиотерапии.

Источники:

1. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 1-10.
2. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J. Clin. Oncol.* Published online: March 13, 2020.

МЕСТО АЛПЕЛИСИБА В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ПО ГОРМОНАЛЬНЫМ РЕЦЕПТОРАМ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ПО РЕЦЕПТОРУ HER2/NEU РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Артамонова Е.В.¹, Жукова Л.Г.², Карабина Е.В.³, Колядина И.В.⁴, Мещеряков А.А.¹, Орлова Р.В.⁵, Семиглазова Т.Ю.⁶, Снеговой А.В.¹, Стенина М.Б.¹, Строяковский Д.Л.⁷, Тюляндин С.А.¹, Феденко А.А.⁸, Фролова М.А.¹, Чубенко В.А.⁹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва; ²ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗ Москвы, г. Москва; ³ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», г. Тула; ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО, г. Москва; ⁵Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург; ⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ⁷МГОБ №62, г. Москва; ⁸НМИЦ радиологии Минздрава России, г. Москва; ⁹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург

Компания «Новартис» в преддверии регистрации алпелисиба – нового таргетного препарата для лечения HR+ HER2- распространенного рака молочной железы (рРМЖ) с мутацией гена PIK3CA – обратилась к ведущим онкологам с просьбой поделиться своим экспертным мнением о месте, которое алпелисиб может занять в последовательности терапии рРМЖ.

Исследование SOLAR-1

Алпелисиб представляет собой низкомолекулярный ингибитор, селективно блокирующий альфа-субъединицу фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K). Мутация гена PIK3CA, приводящая к активации этой киназы, по данным литературы, встречается в 40% случаев при HR+ HER2- рРМЖ и является фактором неблагоприятного прогноза, что делает PI3K по-настоящему важной терапевтической мишенью. Регистрация алпелисиба проводится на основании данных рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SOLAR-1, в котором принимали участие 572 пациента с HR+ HER2- рРМЖ. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для получения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом или плацебо в комбинации с фулвестрантом. Первичной целью этого исследования была оценка выживаемости без прогрессирования в когорте пациентов с выявленной мутацией гена PIK3CA (n=341). Различия в медианах выживаемости без прогрессирования между больными, получившими комбинацию алпелисиба с фулвестрантом и плацебо с фулвестрантом, были достоверны: 11,0 мес. (95% ДИ 7,5-14,5) в группе алпелисиба и 5,7 мес. (95% ДИ 3,7-7,4) в группе плацебо. Эти результаты подтверждались данными независимой оценки в слепом режиме, при которой медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,1 мес. (95% ДИ 7,3-16,8) в группе алпелисиба и лишь 3,7 мес. (95% ДИ 2,1-5,6) в группе плацебо. Снижение относительного риска прогрессирования было значимым и составило 52% (ОР=0,48; 95% ДИ 0,32-0,71). Таким образом, продемонстрировано удвоение медианы выживаемости без прогрессирования, то есть первичная цель данного исследования достигнута. Основной причиной прекращения лечения в рамках исследования явилось прогрессирование заболевания. Из-за нежелательных явлений лечение прекратили менее 8% больных.

Результатом этого исследования явилась абсолютно очевидная достоверная демонстрация увеличения выживаемости без прогрессирования у больных люминальным рРМЖ таргетной популяции – с мутацией гена PIK3CA.

Подгрупповой анализ демонстрирует, что практически все пациенты имеют выигранный при использовании комбинации алпелисиба с фулвестрантом, причем локализация метастазов (висцеральные метастазы или метастазы в костях) не оказывала существенного влияния на результаты терапии.

Вне зависимости от того, в какой линии использовалась комбинация алпелисиба с фулвестрантом, в первой (при рецидиве на фоне или по прошествии не более 1 года после окончания адъювантной терапии) или во второй линии терапии по поводу метастатической болезни, было продемонстрировано двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась сопоставимой: 11 мес. для первой линии и практически 11 мес. для второй линии. Во второй линии лечения применение алпелисиба позволяет снизить относительный риск прогрессирования заболевания практически на 40% по сравнению с монотерапией фулвестрантом. В подгруппе пациентов, получивших в качестве предшествующего лечения комбинацию ингибиторов циклин зависимой киназы 4/6 (iCDK4/6) с ингибитором ароматазы, показано, что использование комбинации алпелисиба с фулвестрантом позволяет получить достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования. Однако небольшое число больных в данной группе (n=20) требует проведения дополнительных исследований. На момент анализа медиана общей выживаемости в группе больных, опухоли которых имеют мутацию в гене PIK3CA, получивших комбинацию алпелисиба с фулвестрантом, не была достигнута. Однако по предварительным данным можно предположить, что и в отношении общей выживаемости намечается тенденция к увеличению продолжительности жизни больных, получивших алпелисиб и фулвестрант. Исследование SOLAR-1 позволяет сделать вывод, что комбинация алпелисиба с фулвестрантом у больных диссеминированным люминальным раком молочной железы с мутацией PIK3CA достоверно увеличивает медиану времени до прогрессирования болезни.

Определение мутации PIK3CA

Мутация PIK3CA, по заключению экспертов, является значимой мутацией, которую необходимо определять наряду с рецепторами эстрогена, прогестерона, HER2/neu и Ki-67 у всех пациентов с HR+ HER2-рРМЖ. Определение мутации является важной составляющей для формирования индивидуальной стратегии терапии для каждого пациента.

Профиль пациента

На основании данных исследования SOLAR-1 эксперты сформулировали профиль пациента, для которого назначение алпелисиба принесло бы максимальную пользу:

- Пациенты с HR+ HER2- рРМЖ
- Мутация PIK3CA
- Резистентность к гормонотерапии (первичная или вторичная):
 - Пациенты с рецидивом в течение первых 2 лет адъювантной терапии – первичная резистентность
 - Пациенты с рецидивом после 2 лет адъювантной терапии (но не более чем через 1 год после ее окончания) – вторичная резистентность
 - Пациенты с прогрессированием в течение первых 6 мес. гормонотерапии по поводу рРМЖ – первичная резистентность
 - Пациенты с прогрессированием по прошествии 6 и более месяцев гормонотерапии распространенного РМЖ – вторичная резистентность
 - Получившие ранее ингибиторы ароматазы (в режиме монотерапии или в комбинации с ингибиторами CDK4/6)

Контроль нежелательных явлений

Старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н. Фролова М.А. представила свой опыт ведения пациентов, получающих алпелисиб в рамках программы раннего доступа, и рассказала, как удается справляться с нежелательными явлениями терапии. По данным исследования SOLAR-1, основными побочными явлениями алпелисиба были гипергликемия, диарея и сыпь, которые послужили причиной отмены препарата у 6% пациентов из-за гипергликемии и у 3% пациентов из-за сыпи.

Гипергликемия связана с механизмом действия алпелисиба. Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) помимо множества процессов, на которые она влияет в жизнедеятельности клетки, влияет и на метаболизм глюкозы. Когда инсулин связывается со своим рецептором, PI3-киназа активируется и фосфорилирует киназу Akt, которая в числе прочего активирует такие процессы, как транспорт глюкозы внутрь клетки и синтез гликогена. При блокировании этого пути при назначении PI3K ингибитора эти процессы ингибируются, и глюкоза не поступает внутрь клетки. Соответственно, повышается ее уровень в крови. Гипергликемия, как следствие, вызывает повышение уровня инсулина в крови и приводит к развитию инсулинорезистентности. По этой причине при повышении уровня глюкозы в крови на фоне лечения алпелисибом рекомендуется назначение метформина, который снижает уровень глюкозы и повышает чувствительность клеток к инсулину. Важно понимать, что гипергликемия на фоне приема алпелисиба не является сахарным диабетом и не влечет за собой его развитие. По данным исследования SOLAR-1, у пациентов с нормальным уровнем глюкозы (40% от всех пациентов) в начале применения алпелисиба отмечалось незначительное повышение уровня глюкозы – до 7 ммоль/л; у пациенток с преддиабетом (их было 56%) было отмечено повышение уровня глюкозы в крови до 11 ммоль/л, которое быстро снижалось до нормы. И у 4% больных в исследовании SOLAR-1 на момент включения в исследование был диабет. У этих пациентов ожидаемо был отмечен наибольший подъем уровня глюкозы (>13 ммоль/л), который также впоследствии снижался. В представленных доктором Фроловой М.А. примерах гипергликемия наблюдалась у двух пациенток. У первой (с исходно нормальным уровнем глюкозы) ее успешно удалось контролировать метформином (500 мг 2 раза в сутки). Вторая пациентка начала прием алпелисиба при уровне глюкозы 6,7 ммоль/л и гликированного гемоглобина 6,9%, что по критериям отбора в исследование SOLAR-1 считалось признаком диабета. Через неделю после начала приема алпелисиба у пациентки резко повысился уровень глюкозы до 15 ммоль/л. Прием алпелисиба был прекращен, по рекомендации эндокринолога был назначен инсулин. Через неделю уровень глюкозы нормализовался, прием алпелисиба был возобновлен, но уже в редуцированной на 1 уровень дозе (250 мг/сут.). Для ведения пациенток с диабетом перед началом лечения и во время терапии алпелисибом требуется консультация эндокринолога. У обеих описанных выше пациенток также возникала сыпь. Частоту развития сыпи, по данным SOLAR-1, можно существенно снизить, применяя профилактически антигистаминные препараты. У обеих па-

циенток сыпь удалось купировать с помощью топических кортикостероидов и антигистаминных препаратов.

У третьей пациентки не отмечалось никаких побочных эффектов на фоне приема алпелисиба. Эксперты делают вывод о том, что возникающие нежелательные реакции являются контролируемыми, особое внимание и тщательный контроль эндокринолога требуется только пациентам с диабетом в анамнезе.

Место алпелисиба в последовательности терапии HR+ HER2- рРМЖ

Пациенткам, чувствительным к гормонотерапии (ранее не получавшим гормонотерапию или с прогрессированием через ≥1 год после окончания адъювантной гормонотерапии), вне зависимости от наличия мутации PIK3CA, эксперты рекомендовали бы начать лечение с комбинации ингибитора CDK4/6 с ингибитором ароматазы, а затем в случае прогрессирования назначить алпелисиб в комбинации с фулвестрантом.

В отношении пациенток с резистентностью к ранее проводимой терапии ингибиторами ароматазы мнения экспертов разделились. Часть экспертов предпочла бы сразу назначить алпелисиб с фулвестрантом, а в случае дальнейшего прогрессирования назначить монотерапию абемациклибом. Другие же эксперты предпочли бы начать с ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом, поскольку эти препараты показали преимущество в общей выживаемости (рибоциклиб и абемациклиб) на фоне благоприятного профиля переносимости, хотя такая стратегия ставит под сомнение возможность последующего применения алпелисиба с фулвестрантом (в исследовании SOLAR-1 не включали пациентов, ранее получавших фулвестрант). Данный вопрос требует изучения в рамках анализа реальной клинической практики или спланированных клинических исследований.

В заключение эксперты отметили, что наличие мутации PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза при HR+ HER2-распространенном РМЖ, ассоциированного с сокращением общей выживаемости и со снижением эффективности существующих видов терапии. Появление алпелисиба предоставляет новую возможность контроля роста опухоли и увеличения периода выживаемости без прогрессирования у пациентов с мутацией гена PIK3CA. Таким образом, комбинация алпелисиба с фулвестрантом найдет свое место в арсенале средств для лечения HR+HER2- рРМЖ с мутацией PIK3CA.

Материал предоставлен компанией «Новартис». Публикуется в редакции авторов.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ORIOLE

Полная абляция метастазов у больных олигометастатическим раком предстательной железы (РПЖ) может обеспечить альтернативу раннему началу андроген-депривационной терапии (АДТ). В рандомизированном исследовании 2 фазы ORIOLE 80 пациентов были скринированы, из которых 54 пациента соответствовали критериям включения – имели гормоночувствительный РПЖ, от одного до трех метастазов, не получали АДТ на протяжении 6 месяцев – трех и более лет.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу стереотаксической лучевой терапии (SABR) и в группу наблюдения. Первичной конечной точкой была частота прогрессирования болезни через 6 месяцев. Прогрессирование было определено как увеличение уровня простат-специфического антигена, прогрессирование, выявленное с помощью обычной визуализации, симптоматическое прогрессирование, начало АДТ по любой причине или смерть. Вторичными конечными точка-

ми были нежелательные явления лучевой терапии, выживаемость без прогрессирования, уровень боли и качество жизни, сравнение результатов визуализации очагов стандартным методом и ПЭТ, основанной на связывании с простат-специфическим мембранным антигеном (PSMA).

Медиана возраста в обеих группах составила 68 лет. Прогрессирование через 6 месяцев наблюдалось у 7 из 36 пациентов (19%), получавших SABR, и у 11 из 18 пациентов

(61%), находящихся под наблюдением (P=0,005). Лечение с помощью SABR улучшало медиану выживаемости без прогрессирования заболевания, которая не была достигнута в группе лучевой терапии и составила 5,8 месяца в группе наблюдения (HR=0,30; P=0,002). Использование ПЭТ с визуализацией PSMA снизило частоту выявления новых (ранее пропущенных или не выявленных) поражений через 6 месяцев (16% против 63%; P=0,006). Все нежелательные явления SABR были 2 степени токсичности и

ниже. Таким образом, авторы делают вывод о том, что стереотаксическая лучевая терапия может в дальнейшем изучаться у больных олигометастатическим РПЖ. Молекулярно-направленная визуализация с помощью ПЭТ также должна быть интегрирована в проспективные рандомизированные исследования.

Источник: Ryan Philips, et al. *JAMA Oncol.* Published online: March 26, 2020.

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Тимур Митин
Университет Здоровья и Науки Орегона, Отделение радиационной медицины, Портленд, США

ORIOLE не является первым исследованием, сравнивающим стереотаксическую лучевую терапию (SABR) с наблюдением у пациентов с олигометастатическим раком. Два предыдущих рандомизированных исследования – у больных раком легкого (Gomez et al., JCO 2019) и у пациентов с различными солидными опухолями (SABR-COMET, в котором доля больных раком предстательной железы составляла 27%; Palma et al., MedRxiv 2020) – показали, что раннее начало SABR у пациентов с олигометастатическим заболеванием может привести к улучшению общей выживаемости. Однако эффективность лечения у пациентов с одним типом рака не означает, что такое же лечение будет работать априори у пациентов с другим типом опухоли.

Для того чтобы определить роль SABR в лечении олигометастатического рака предстательной железы, потребовались проспективные исследования, включающие только пациентов с этой опухолью. Первое исследование STOMP было проведено в Европе и опубликовано Ost et al. в 2018 году. 62 пациента с олигометастатическим раком предстательной железы, определяемым как ≤3 метастаза, выявленных с помощью ПЭТ/КТ

с холином, в 6 бельгийских клиниках были рандомизированы в группу SABR или в группу наблюдения. Лечение с помощью SABR отсрочило прогрессирование заболевания и необходимость системной терапии. К сожалению, 80% больных, получавших SABR, со временем имели прогрессирование заболевания, о чем свидетельствовало повышение уровня ПСА. Дополнительные исследования были необходимы для подтверждения результатов STOMP и для оценки, можно ли отбирать пациентов для SABR на основе молекулярной, генетической и/или визуальной информации.

Команда исследования ORIOLE подтвердила, что SABR является безопасным и эффективным методом лечения, приводящим к снижению темпов прогрессирования олигометастатического рака предстательной железы. Оценка общей выживаемости не стоит в протоколе ORIOLE ни главной, ни второстепенной целью, отчасти из-за значительного кроссовера между группами – пациенты в группе наблюдения после прогрессирования получили SABR, поэтому будет удивительно после более длительного наблюдения увидеть лучшую общую выживаемость у мужчин, рандомизированных в группу SABR против группы наблюдения. Однако рандомизированное исследование SABR у пациентов с олигометастатическим раком легкого (Gomez et al., JCO 2019) несмотря на кроссовер, привело к увеличению выживаемости без прогрессирования и выживаемости в целом. Такой результат однозначно делает SABR стандартом лечения у мужчин с олигометастатическим раком простаты.

В исследовании ORIOLE было также показано, что традиционные методы визуализации (КТ и сканирование костей скелета), которые в настоящее время широко используются в США у большинства пациентов, значительно уступают более чувствительному

методу оценки – ПЭТ/КТ с PSMA, позволившему выявить дополнительные метастатические очаги у 45% больных. Риск прогрессирования болезни через 6 месяцев у пациентов, которые получили SABR на ВСЕ выявленные очаги на ПЭТ/КТ с PSMA, составил 5%, тогда как у пациентов, которые получили SABR только на очаги, выявленные традиционными методами визуализации, – 19%. Следовательно, перед проведением SABR у мужчин с олигометастатическим раком предстательной железы крайне желательно иметь результаты ПЭТ/КТ с PSMA. В США этот метод в настоящее время не одобрен FDA в качестве стандарта помощи. Чтобы пройти исследование ПЭТ/КТ с PSMA вне клинических испытаний, пациенты должны выезжать за пределы страны и/или полностью оплатить исследование за свой счет.

Наконец, рак предстательной железы продолжает оставаться одним из наиболее «устойчивых» видов опухолей к новой системной иммунотерапии, которая драматически изменила практику и результаты у пациентов с метастатической меланомой, почечно-клеточным раком, раком легкого и раком мочевого пузыря. Насколько мне известно, исследование ORIOLE – первое проспективное клиническое исследование, которое продемонстрировало, что SABR может потенциально стимулировать противоопухолевый иммунный ответ у больных раком предстательной железы. Исследование показало, что лечение SABR приводило к расширению популяции Т-лимфоцитов. Величина изменения ответа иммунной системы была похожа на ту, которую наблюдают после вакцинации. Исследователи группы ORIOLE предполагают, что SABR может сделать рак простаты более чувствительным к иммунотерапевтическим агентам, но это, безусловно, еще пока является только предположением, находится в области ранних клинических исследований и требует тщательного

изучения в будущих проспективных клинических испытаниях. Сегодня стереотаксическая лучевая терапия является безопасным и эффективным методом отсрочки начала системной терапии у мужчин с олигометастатическим раком предстательной железы, и онкологи надеются, что «сглаживание кривой» прогрессирования болезни в конечном итоге приведет к улучшению общей выживаемости среди пациентов с метастатическим раком предстательной железы.

Какие выводы из исследования ORIOLE нужно сделать практическим онкологам?

Стереотаксическая лучевая терапия (3-5 фракций в дозе, рассчитанной исходя из локализации и размера метастаза) у пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы:

1. Хорошо переносится и не сопровождается серьезной токсичностью, а именно:

- через 3 месяца после SABR частота нежелательных явлений 2 степени (недержание мочи, эзофагит и головокружение) составляла 8%;
- через 6 месяцев после SABR частота нежелательных явлений 2 степени (недержание мочи, инфекции мочевого пузыря) составляла 6%;
- нежелательных явлений 3 и выше степеней не наблюдалось.

2. Была очень эффективной и обеспечивала локальный контроль:

- через 6 месяцев после SABR частота локального контроля облученных очагов составила 98,9%.

3. Снижала скорость прогрессирования болезни по сравнению с наблюдением без системной терапии. Так, 6-месячная частота

прогрессирования как главная контрольная точка составила:

- 61% (11 из 18 пациентов) в группе наблюдения;
- 19% (7 из 36 пациентов) в группе SABR при облучении всех очагов, обнаруженных традиционными методами (КТ и сканирование костей);
- 5% (1 из 19 пациентов) в группе SABR при облучении всех очагов, обнаруженных с помощью ПЭТ/КТ и PSMA.

Вопросы, которые остались без ответов:

1. Может ли местный контроль олигометастатических очагов изменить естественную историю течения болезни и улучшить общую выживаемость?
 2. Безопасно ли отменить/отложить системную терапию у пациента с олигометастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы или следует назначать SABR вместе с системной терапией?
 3. Может ли SABR сделать рак предстательной железы более чувствительным к иммунотерапевтическим агентам?
 4. Получают ли пациенты с мутациями, связанными с худшим прогнозом, какую-либо клиническую пользу от SABR?
 5. Как лучше наблюдать пациентов с олигометастатическим раком предстательной железы после SABR?
- ни в группе SABR, ни в группе наблюдения не было отмечено существенных различий в концентрации циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с прогрессированием болезни и без;
 - релевантность изменений SUVmax на ПЭТ/КТ с PSMA после SABR была недостаточно понятна: из 109 патологических проявлений на ПЭТ после SABR – 25% полностью исчезли, 46% показали снижение SUVmax по меньшей мере на 30%, 20% имели минимальные изменения в SUVmax и 9% показали увеличение SUVmax.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Маркарова Е. В., Когония Л. М., Сташук Г. А.
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Введение

Рак легкого остается основной причиной онкологической смертности в мире (1). Наибольшую долю среди злокачественных опухолей дыхательной системы, до 90%, составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). К сожалению, как в мире, так и в России НМРЛ чаще всего диагностируется на поздних стадиях, когда время для радикального хирургического лечения уже упущено. К примеру, в России в 2018 году частота впервые выявленного местнораспространенного (III стадия) и метастатического НМРЛ составляла 27,4% и 41%, соответственно (2). В этой связи выбор подходов к лечению ограничен методами лекарственной терапии, эффективность которых до последнего времени была неудовлетворительной. В частности, пятилетняя общая выживаемость больных, получающих цитостатическую химиотерапию, не превышает 5% (3). Появление в клинической практике новых терапевтических опций, таких как ингибиторы иммунных контрольных точек, позволило значительно увеличить общую выживаемость больных НМРЛ, как и меланомой, раком почки, плоскоклеточным раком головы и шеи и других локализаций.

Активация иммунных контрольных точек, таких как PD-1 и CTLA4, приводит к ингибированию клонов специфических противоопухолевых Т-лимфоцитов и ускользанию опухоли от иммунного ответа. Цитотоксические эффекты Т-лимфоцитов могут подавляться при взаимодействии рецептора программируемой клеточной гибели (PD-1) на мембране лимфоцита с лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках. Таким образом, защитный PD-L1-опосредованный механизм опухоли реализуется при непосредственном взаимодействии с антигенспецифическими иммунными клетками, когда передача сигнала активации цитотоксического Т-лимфоцита после образования комплекса «Т-клеточный рецептор – опухолевый антиген – главный комплекс гистосовместимости опухолевой клетки» блокируется при связывании рецептора PD-1 лимфоцита с лигандом PD-L1 или PD-L2 опухолевой клетки (4), (5). Ингибиторы иммунных контрольных точек – специфические терапевтические молекулы, блокирующие PD-1 / PD-L1 или CTLA4 восстанавливают активность адаптивного противоопухолевого иммунитета и цитотоксических Т-лимфоцитов (4), (5). Определение уровня экспрессии лиганда PD-L1 на мембране опухолевых клеток помогает прогно-

зировать вероятность ответа на терапию ингибиторами PD-(L)1. Экспрессия PD-L1 определяется стандартным иммуногистохимическим методом с использованием зарегистрированных антител и согласно результатам ряда исследований в случае высокого уровня экспрессии PD-L1 в опухоли (не менее 50%) больные могут получить наибольший эффект от монотерапии пембролизумабом по сравнению с химиотерапией (8). В настоящее время ингибиторы иммунных контрольных точек в монотерапии или в комбинации с препаратами химиотерапии для лечения метастатического НМРЛ без драйверных мутаций являются основой международных и российских клинических рекомендаций (8), (9). В частности, в первой линии терапии у больных неплазмноклеточным НМРЛ может применяться ингибитор PD-L1 атезолизумаб в комбинации с химиотерапией и бевацизумабом. Наиболее широкий профиль показаний имеет ингибитор рецептора PD-1 пембролизумаб, который может применяться как в монорежиме при уровне экспрессии PD-L1 не менее 1% на опухолевых клетках, так и в комбинации с химиотерапией, как при плоскоклеточном, так и при неплазмноклеточном НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Комбинированная химиоиммунотерапия, обеспечивая высокий уровень объективного ответа и преимущество по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости независимо от уровня экспрессии PD-L1, может быть назначена только больным в удовлетворительном состоянии, способным перенести химиотерапию, тогда как ослабленные пациенты, что не редко в клинической практике, ранее могли рассчитывать на значительно менее эффективные режимы. пембролизумаб является единственным ингибитором иммунных контрольных точек, продемонстрировавшим эффективность в монотерапии в первой линии у больных метастатическим НМРЛ при экспрессии PD-L1 не менее 50%, кроме того, вследствие благоприятного профиля безопасности этот режим может быть назначен больным в компрометированном соматическом состоянии (11). В данной работе мы представляем положительный опыт применения пембролизумаба в монотерапии у больной немелкоклеточным раком с выраженной сопутствующей патологией.

Клиническое наблюдение

Клинический опыт применения ингибиторов контрольных точек

PD-L1 накоплен во многих российских медицинских учреждениях Москвы, в том числе и в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. В настоящей работе мы представляем собственные данные по оценке эффективности применения препарата пембролизумаб в I линии терапии пожилой пациентки с немелкоклеточным раком легких с гиперэкспрессией PD-L1 (12).

Пациентка К. поступила в торакальное отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 15.06.2018 г. в тяжелом состоянии: больная пониженного питания, на грани кахексии. Пациентка не могла самостоятельно передвигаться, доставлена на каталке, беспокоила выраженная одышка в покое, сухой кашель, учащенное сердцебиение, боли в грудной клетке, ECOG-2.

Из анамнеза известно, что больная отягощенного кардиологического анамнеза (ИБС). При подготовке к плановому кардиохирургическому вмешательству, при КТ-исследовании органов грудной клетки от 09.12.2017г. выявлено образование верхней доли правого легкого (рис.1).

Для уточнения диагноза была проведена ПЭТ-КТ. (рис.2) По месту жительства было рекомендовано динамическое наблюдение.

В январе 2018 года в связи с ухудшением состояния: больную беспокоила одышка, боли за грудиной, госпитализирована в кардиологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ, где выполнена коронарография и стентирование ПМЖВ. Выписана с улучшением под наблюдением кардиолога по месту жительства. В марте в связи с ухудшением состояния больная повторно госпитализирована в кардиологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ, где выполнена эверсионная каротидная энтертерэктомия по поводу стеноза сонной артерии. В апреле было отмечено ухудшение состояния в виде повышения температуры тела до 38,5, малопродуктивного кашля, болей в грудной клетке. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки по месту жительства в мае выявлен экссудативный плеврит после чего пациентка была госпитализирована в торакальное отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского, где последовательно было выполнено двукратное дренирование правой плевральной полости с эвакуацией до 3000 мл плевральной жидкости. При цитологическом исследовании злокачественные клетки не обнаружены.

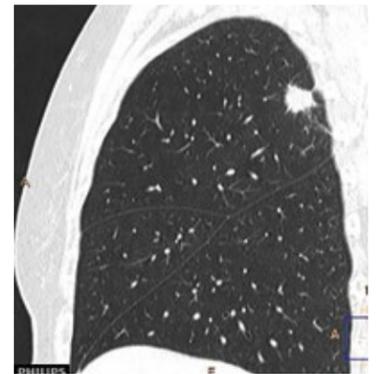
При дообследовании в июне была выполнена бронхоскопия, в ходе которой выявлено сдавление трахеи извне, правосторонний деформирующий бронхит, очаговая гиперплазия. При КТ органов



А. Аксиальная проекция



В. Аксиальная проекция (мягкотканое окно) – увеличенных лимфатических узлов в корнях легких и средостении нет.



Б. Сигитальная проекция (легочное окно) – субплеврально в S2 верхней доли правого легкого визуализируется образование, размером до 3*4 см, с нечеткими, спиккулообразными контурами и дорожками к плевре.

Рисунок 1. а,б,в. П-ка.К., Компьютерная томография грудной клетки от 12.2017 г.

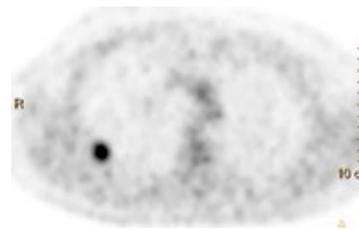
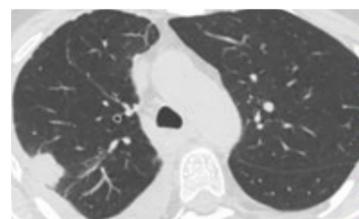
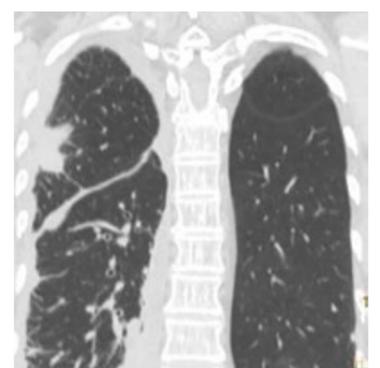
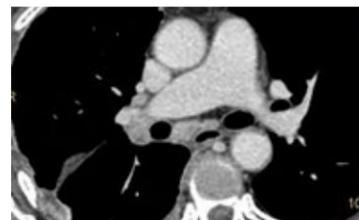


Рисунок 2. ПЭТ – в верхней доле правого легкого определяется очаг гиперметаболической активности.

грудной клетки отмечено увеличение размеров периферического образования S2 правого легкого, в сравнении с предыдущим исследованием, также утолщение плевральных листков, наличие жидкости в правой плевральной полости, а также увеличение в размерах лимфатических узлов корня правого легкого и бифуркационной группы лимфатических узлов средостения с выраженным накоплением контрастного препарата как узловым образованием, так и увеличенными лимфатическим



А. Аксиальная проекция



Б. коронарная проекция

ВГ – аксиальная проекция после в/в введения контрастного препарата (омнипак 320 мг/100 мл) – определяется увеличение в размерах лимфатических узлов корня правого легкого и бифуркационной группы лимфатических узлов средостения с выраженным накоплением ими контрастного препарата, также как и узловым образованием.

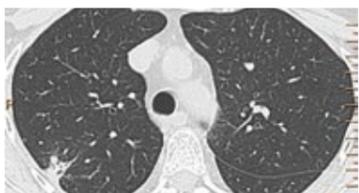
Рисунок 3. а,б,в,г Компьютерная томография от 06.2018 г.

узлами, что было расценено как отрицательная динамика течения опухоли легкого (рис.3) Отмечается увеличение в размерах образования в S2, наличие жидкости в правой плевральной полости с неравномерным утолщением плевральных листков. Учитывая неинформативность цитологического исследования, была выполнена трансторакальная биопсия образования правого легкого под УЗИ –контролем. Однако при гистологическом исследовании данных за наличие опухоли вновь не получено. Учитывая отсутствие верификации опухоли, решением онкологического консилиума пациентке выполнена видеоторакокопическая атипичная резекция правого легкого. При гистологическом исследовании выявлены участки роста плоскоклеточного умеренно дифферен-

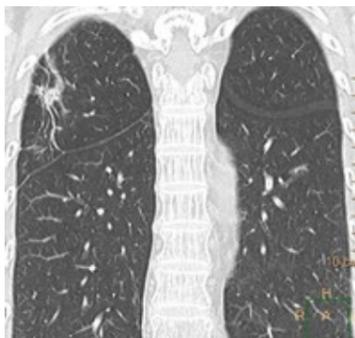
Продолжение на стр. 12

Начало на стр. 11

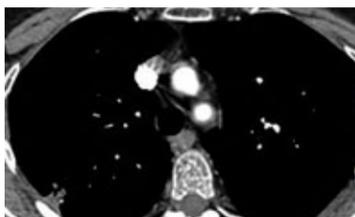
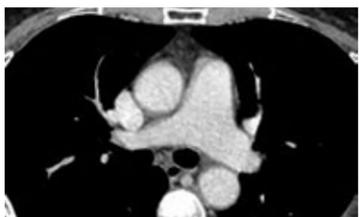
цированного неороговевающего рака. Согласно заключению консилиума: учитывая тяжелый общесоматический статус больной, от проведения ХТ было решено воздержаться. На фоне симптоматической терапии, проведено иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии PD-L1 в результате которого в опухолевой ткани обнаружена выраженная мембранная экспрессия PD-L1 (90%). С июля 2018г В МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского назначена терапия пембролизумабом в дозе 200 мг в/в 1 раз в 21 день. Через 3 месяца после начала терапии пембролизумабом было проведено контрольное КТ-исследование: регресс патологического участка в S10 правого легкого, меньшие участки накопления контрастного препарата в плевре. При повторном контрольном КТ-исследовании через семь месяцев после начала терапии - дальнейшая положительная динамика. Необходимо отметить, что в результате лечения имело место значительное улучшение качества жизни пациентки в виде выраженного субъективного улучшения общего самочувствия и состояния. Больная полностью обслуживает себя, самостоятельно передвигается, совершает длительные прогулки, улучшился аппетит, наблюдается увеличение массы тела на 15 кг, больная самостоятельно приезжает на контрольные осмотры в ГБУЗ МО МОНИКИ. ECOG-0. Время наблюдения за пациенткой на фоне проводимой терапии пембролизумабом составляет 12 месяцев. Последнее КТ - исследование было проведено через один год после начала терапии - достигнутый объективный ответ сохраняется. (рис. 4) Состояние после комбинированного лечения (операция и ПХТ) – на месте ранее определяемой опухоли визуализируется участок фиброза с наличием в нем металлических скрепок. Жидкости в плевральной полости и утолщения плевральных листков не отмечено. Таким образом, несмотря на пожилой возраст (73 года) и сопутствующую тяжелую сердечно-сосудистую патологию, у пациентки получен эффект от длительного (в течение одного года) применения пембролизумаба.



А. Аксиальная проекция



Б. Коронарная проекция



В, Г – компьютерные томограммы после в/в болюсного введения контрастного препарата – определяется регресс ранее определяемых лимфатических узлов, отсутствие накопления контрастного препарата.

Рисунок 4. а,б,в Компьютерная томография от 07.2019 г.

Обсуждение

Иммунотерапия сегодня, безусловно, стала стандартом лекарственного лечения немелкоклеточного рака легкого, а возможность выбрать монотерапевтический режим или комбинацию с химиотерапией значительно расширяет популяцию больных, которым возможно назначить персонализированную терапию. У пациентки нашем клиническом наблюдении в связи с отягощенным соматическим состоянием пембролизумаб в монорежиме был, по сути, безальтернативным вариантом терапии, т.к. химиотерапевтические режимы были комбинированные платиносодержащие противопоказаны в связи с тяжелым ECOG-статусом, кроме того, высокий уровень экспрессии PD-L1 позволял рассчитывать на терапевтический эффект. Дополнительный интерес в данном клиническом наблюдении представляет анализ ответа на терапию в случае плоскоклеточного НМРЛ. Как известно, данный гистологический тип опухоли характеризуется менее благоприятным прогнозом, более тяжелой клинической картиной течения заболевания и ограниченным выбором терапевтических режимов. В этой связи анализ полученного опыта является мем более ценным. Согласно результатам исследования KEYNOTE-024 у больных метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 в опухоли не менее 50% пембролизумаб продемонстрировал значительно большую эффективность и благоприятный профиль токсичности по сравнению с платиносодержащей химиотерапией (13), по прошествии трех лет с момента начала исследования уровень объективного ответа составил 44% по сравнению 27,8%, медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости 10,3 месяца по сравнению 6 месяцами и 26,3 месяца по сравнению с 14,2 месяцами, соответственно (14). Этот результат был подтвержден в другом исследовании монотерапии пембролизумабом KEYNOTE-042, в котором двухгодичная общая выживаемость больных с экспрессией PD-L1 ≥ 50% на опухолевых клетках, получавших монотерапию пембролизумабом, составляла 44,7% по сравнению с 30,1% у больных, получавших платиносодержащую химиотерапию. Больные с ECOG статусом 2 пред-

ставляют порядка 20-30% от общей популяции больных распространенным НМРЛ. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) (10) и Российского общества клинической онкологии (РУССКО) (9) рекомендуют для лечения пожилых пациентов (старше 65 лет) или пациентов, состояние которых оценивается в 2 балла по шкале ECOG рассмотреть возможность проведения монокимиотерапии или монокимиотерапии пембролизумабом при уровне экспрессии PD-L1 не менее 50 %, а также при PD-L1 не менее 1 % при непереносимости химиотерапии. Таким образом, в нашем клиническом наблюдении выбор пембролизумаба в монорежиме у ослабленной и соматически компрометированной больной плоскоклеточным НМРЛ, со статусом ECOG 2 и высокой экспрессией PD-L1 в опухоли (90%) привел к выраженному клиническому эффекту с сохранением ответа в течение 12 месяцев после начала терапии. Кроме того, эффект терапии сопровождался значительным улучшением общего состояния больной с изменением статуса по шкале ECOG с 2 до 0 и полной социальной реабилитацией больной. Монотерапия пембролизумабом может быть рекомендована больным в неудовлетворительном соматическом состоянии, т.к. данный терапевтический режим характеризуется наиболее благоприятным соотношением пользы и риска у данной категории пациентов.

Литература:

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.

CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018 г., Т. 68, 6, стр. 394-424.
 2. под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Москва : М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. - 236 с. ISBN 978-5-85502-250-6, 2019.
 3. P. Goldstraw, K. Chansky, J. Crowley, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016 г., Т. 11, 1, стр. 39-51.
 4. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. J Clin Invest. 2015 г., Т. 125, 9, стр. 3384-3391.
 5. JL, Riley. PD-1 signaling in primary T cells. Immunol Rev. 2009 г., Т. 229, 1, стр. 114-125.
 6. Y. Iwai, M. Ishida, Y. Tanaka, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002 г., Т. 99, 19, стр. 12293-12297.
 7. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature Reviews. Cancer. 2012 г., Т. 12, 4, стр. 252-264.
 8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csöszsi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016 г., Т. 375, 19, стр. 1823-1833.
 9. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Тер-Ованесов М.Д. Практические рекомендации по лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2019 г., Т. 9,

3S2, стр. 32-48.
 10. Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России", Общероссийская общественная организация "Российское общество. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. 2020 г.
 11. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 г., Т. 18, 12, стр. 1600-1609.
 12. Когония Л.М., Маркарова Е.В., Сташук Г.А., Бяхова М.М. Улучшение качества жизни пациентки старческого возраста с мелкоклеточным раком легких на фоне проведения таргетной терапии препаратом - блокатором EGFR- мутации второго поколения. Паллиативная медицина и реабилитация. 2018 г., Т. 2, стр. 30-33.
 13. M. Reck, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson, R. Hui, T. Csöszsi, A. Fülöp, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016 г., Т. 375, стр. 1823-1833.
 14. M. Reck1, D. Rodríguez-Abreu2, A.G. Robinson3, R. Hui4, T. Csöszsi5, A. Fülöp6, et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-year survival update: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2019 г., Т. 14, стр. p. S243.
 15. Facchinetti, Francesco. First-line pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. European Journal of Cancer. 2020 г., Т. 130, стр. 155-167.

Материал предоставлен компанией «MSD». Публикуется в редакции авторов.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

Национальная программа
Российского общества клинической онкологии
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

WWW.CANCERGENOME.RU

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО



**Артамонова
Елена Владимировна**
НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина
Минздрава России, Москва

Ингибиторы контрольных точек кардинально изменили подходы к лекарственной терапии в современной онкологии. Особенно важно, что эти препараты стали доступны для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Сегодня, бесспорно, ингибиторы PD-1/PD-L1 занимают прочное место в лечении НМРЛ как в 1-й, так и в последующих линиях терапии.

Первым иммуноонкологическим препаратом, зарегистрированным для лечения НМРЛ, был ниволумаб, совершивший настоящий прорыв в лечении метастатической формы болезни. Основанием для регистрации ниволумаба при НМРЛ послужили результаты двух рандомизированных клинических исследований 3 фазы – CheckMate 017 и 057 (отдельно при неплоскоклеточном и плоскоклеточном НМРЛ), в которых оценили эффективность ниволумаба у пациентов, ранее получавших терапию платиновыми дуплетами.

Сегодня для этих исследований нам доступны данные 5-летнего наблюдения, и это самое длительное наблюдение в исследованиях 3 фазы среди ингибиторов контрольных точек при НМРЛ.

Для оценки отдаленных результатов применения ниволумаба был проведен совокупный анализ CheckMate 017 и 057, включивший данные 952 пациентов и представленный на международном конгрессе по раку легкого WCLC 2019. В обоих исследованиях пациенты получали либо ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели, либо доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели. Обновленный объединенный анализ показал, что и при увеличении срока наблюдения ниволумаб по-прежнему продолжает демонстрировать улучшение общей выживаемости (ОВ): медиана ОВ на ниволумабе составила 11,1 мес, в группе доцетаксела 8,1 мес, HR 0,68 (95%ДИ: 0,59–0,78). Еще более значимые различия выявлены при сравнении показателей 5-летней ОВ, которая в группе ниволумаба составила 13,4%, в то время как в контрольной группе, у пациентов, получавших доцетаксел, была в 5 раз ниже – всего 2,6%. Преимущество ниволумаба отмечалось

во всех подгруппах пациентов. Важно, что эффективность препарата не зависела от гистологии: так как плоскоклеточный и неплоскоклеточный НМРЛ изучались в отдельных исследованиях, были получены отдельные данные по каждому гистологическому варианту. В исследование CheckMate 017 были включены 272 пациента с плоскоклеточным НМРЛ, медиана ОВ для ниволумаба была 9,2 мес против 6,0 мес для доцетаксела, HR 0,62 (95% ДИ: 0,48–0,79), показатели 5-летней ОВ составили 12,3% и 3,6% соответственно. В исследовании CheckMate 057 получали лечение 582 пациента с неплоскоклеточным НМРЛ. Медиана ОВ для ниволумаба была 12,2 мес против 9,5 мес для доцетаксела, HR 0,70 (95% ДИ: 0,58–0,83).

Уровень экспрессии PD-L1 при НМРЛ рассматривается как важный биомаркер-предиктор: в ряде анализов было показано, что при повышении уровня экспрессии PD-L1 увеличивается эффективность анти-PD-1/PD-L1 препаратов. Важно отметить, что в исследованиях с ниволумабом лечение могли получать все пациенты, в том числе без экспрессии PD-L1 (уровень PD-L1 < 1%). При 5-летнем наблюдении в совокупном анализе было показано, что ниволумаб демонстрирует статистически значимое преимущество над доцетакселом не только у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1%, но и в так называемых PD-L1-негативных случаях. Так, при уровне экспрессии ≥ 1%, 5-летняя ОВ в группе ниволумаба достигла 18,3%, а в группе доцетаксела – только 3,4%, HR 0,61 (95%ДИ: 0,49–0,76), то есть назначение ниволумаба почти в 6 раз увеличило показатель 5-летней ОВ. Если же экспрессия PD-L1 была отрицательной (< 1%), то 5-летняя ОВ на ниволумабе составила 8%, в то время как на доцетакселе всего 2%, что демонстрирует 4-кратное увеличение ОВ, при этом HR 0,76 (95%ДИ: 0,61–0,96).

Для иммунотерапии в целом, и для ниволумаба в частности есть еще одна интересная особенность – длительное (в том числе и после прекращения лечения) удержание достигнутых ответов опухоли. Ранее, при 4-летнем периоде наблюдения, был представлен анализ, в котором оценена общая выживаемость у пациентов в зависимости от достигнутого на 6 месяце от начала терапии ответа на лечение (полный/частичный ответ, стабилизация, прогрессирование). Показано, что в подгруппе пациентов с объективным ответом (полный + частичный ответ) на ниволумабе медиана ОВ не достигнута, 4-летняя ОВ составила 58%, в то время как аналогичные пациенты с объективными ответами на доцетакселе демонстрируют 4-летнюю ОВ всего лишь на уровне 12%. Не менее впечатляющие результаты показаны и для пациентов, которые достигли только стабилизации: через 4 года на ниволумабе живы 19% пациентов, а среди получавших доцетаксел – только 2%.

Что касается нежелательных реак-

ций, то ранее был продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности монотерапии ниволумабом, доля нежелательных реакций, связанных с иммунотерапией, составила 69,7%, но только в 13% случаев – 3–4 степени. При увеличении периода наблюдения новых сигналов по безопасности не получено. Показано, что большинство нежелательных реакций возникают в течение первого года терапии, спустя 3 года и позже нежелательные реакции выявлены только у 31 пациента.

Несомненно, успехи ингибиторов контрольных точек во 2-й линии терапии НМРЛ диктуют нам необходимость изучения их и в более ранних линиях. Сегодня нам уже доступны ряд новых опций – например, монотерапия пембролизумабом у пациентов с PD-L1-позитивными опухолями, при этом наибольшая эффективность продемонстрирована при уровне экспрессии 50% и выше. С другой стороны, для более эффективного применения иммунотерапии в 1-й линии, в том числе в популяции с низким уровнем/отсутствием экспрессии PD-L1, изучаются комбинированные подходы. Нам уже доступны результаты применения комбинации анти-PD-1/PD-L1 с химиотерапией, демонстрирующие эффективность независимо от экспрессии PD-L1. Другой опцией комбинированной терапии является комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратов. Эта комбинация изучалась в исследовании 3 фазы CheckMate 227, в которое были включены 1739 пациентов с НМРЛ без драйверных мутаций, ранее не получавшие терапию. Главными критериями эффективности были оценка ВВП у пациентов с высокой мутационной нагрузкой и оценка общей выживаемости у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1%, сравнивались группы, получавшие двойную иммунотерапию (ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели + ипилимумаб в низкой дозе – 1 мг/кг каждые 6 недель) и получавшие стандартную химиотерапию. Данные ВВП у пациентов с высокой мутационной нагрузкой были доложены ранее: показано преимущество двойной иммунотерапии над стандартной химиотерапией как для всей популяции пациентов, так и в различных подгруппах, в том числе независимо от гистологии и статуса экспрессии PD-L1.

На конгрессе ESMO 2019 были впервые доложены результаты исследования CheckMate 227 по общей выживаемости при 2-летнем сроке наблюдения. При проведении двойной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб в низкой дозе) 2-летняя общая выживаемость достигла 40% как у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1%, так и у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1%. Медиана ОВ в группе с PD-L1 ≥ 1% на двойной иммунотерапии составила 17,1 мес против 14,9 мес на химиотерапии, HR 0,79 (95% ДИ: 0,65–0,96), p=0,007. В группе двойной иммунотерапии было зарегистри-

ровано 36% объективных ответов, в том числе 6% полных регрессий опухоли, а медиана длительности ответов составила практически 2 года. В группе химиотерапии отмечено 30% объективных ответов (в том числе 1% полных ответов), однако они были короткими: медианой длительности ответов всего 6,2 мес. Наилучшие результаты продемонстрировали пациенты с экспрессией PD-L1 ≥ 50%. В этой популяции медиана ОВ в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба составила 21,2 мес против 14 мес на химиотерапии, HR 0,70 (95%ДИ:0,55–0,90); частота объективных ответов на двойной иммунотерапии составила 44% (полных ответов 9%), в группе химиотерапии – 35% (полных ответов 2%); медиана длительности ответов в исследуемой группе была 32 мес, а на химиотерапии – только 5,8 мес. Несмотря на то, что главным параметром эффективности в исследовании была оценка ОВ у пациентов с PD-L1 ≥ 1%, результаты по общей выживаемости при проведении только иммунотерапии у пациентов с экспрессией < 1% оказались очень обнадеживающими. Так, 2-летняя ОВ составила 40% против 23%, а медиана ОВ – 17,2 мес против 12,2 мес в группах комбинации ниволумаба с ипилимумабом и химиотерапии соответственно, HR 0,62 (95%ДИ: 0,48–0,78). Частота объективных ответов была 27,3% и 23% с существенным выигрышем в отношении их продолжительности в группе иммунотерапии, где медиана длительности ответов достигла 18 мес против 4,8 мес при химиотерапии.

Важным вопросом применения двойной иммунотерапии является оценка возможности развития иммуноопосредованных нежелательных реакций. Частота возникновения таких реакций была 77%, но только 33% имели степень 3–4. Отмена терапии из-за нежелатель-

ных реакций потребовалась у 18% пациентов. Тем не менее профиль безопасности данной комбинации не отличается от ранее полученных данных в других исследованиях, нежелательные реакции носили управляемый характер и большинство из них купировались в среднем через 3–5 недель.

Таким образом двойная иммунотерапия с применением ингибиторов PD-1 и CTLA-4 продемонстрировала высокую эффективность и удовлетворительную безопасность в 1-й линии лечения распространенного НМРЛ с любым уровнем PD-L1. Важно, что при применении двойной иммунотерапии можно отложить назначение платиновых дуплетов на более поздние линии и получить таким образом одну дополнительную лечебную опцию, в то время как использование в первой линии комбинации анти-PD-1 или анти-PD-L1 препарата с химиотерапией оставляет меньше опций для пациентов во второй и последующих линиях лечения. Кроме того, в этом году ожидаются результаты еще одного исследования – CheckMate 9LA (NCT03215706) с применением ниволумаба и ипилимумаба и двух циклов химиотерапии у пациентов с НМРЛ. Ранее в пресс-релизе компании Bristol Myers Squibb было анонсировано, что исследование достигло первичной цели, официальное представление результатов намечено на июнь 2020 года.

Литература:

1. Gettinger S et al. Oral presentation at WCLC 2019. OA14.04.
2. Antonia SJ et al. *Lancet Oncol.* 2019;doi: 10.1016/S1470-2045(19)30407-3.
3. Peters S. et al. Presented at ESMO 2019.
4. Пресс-релиз Bristol Myers Squibb от 22 октября 2019

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

9-10
июля 2020

Москва
Ренессанс
Монарх

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO
ИММУНО-
ОНКО-
ЛОГИЯ

www.rosoncweb.ru

НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА (ОБЗОР)

Е.А. Горбунова^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}, Н.Н. Медведева¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия

Резюме. В статье представлен обзор литературы по проблеме диагностики и коррекции нутритивной недостаточности у больных раком желудка. Недостаточность питания у больных раком желудка приводит к ухудшению качества жизни пациентов, увеличению числа послеоперационных осложнений, увеличению послеоперационной летальности. Проанализирована безопасность и эффективность влияния энтеральной нутритивной поддержки на течение послеоперационного периода у больных раком желудка. Оценка нутритивного статуса больных раком желудка на всех этапах лечения пациента и своевременная коррекция риска развития недостаточности питания, активная персонализированная нутритивная поддержка пациентов с диагностированной нутритивной недостаточностью - обязательный элемент современного лечения рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, нутритивный статус, нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка, индекс массы тела (ИМТ), послеоперационные осложнения.

Введение

Рак желудка (РЖ) является актуальной проблемой онкологии. На сегодняшний день в мире регистрируются высокие показатели заболеваемости и смертности от данного заболевания [1]. Количество впервые выявленных случаев РЖ в 2018 году по данным ВОЗ составило более 1 миллиона, без существенной динамики по сравнению с данными 2012 года. В структуре общей онкологической заболеваемости занимает устойчивое 5 место. Более половины впервые диагностированных случаев заболевания зарегистрировано в странах Азии (75,4%). В структуре смертности от онкологических заболеваний РЖ занимает 3 место. Несмотря на успехи современной медицины, внедрение высокоинформативных методов диагностики, таргетной терапии, ежегодно в мире от данной опухоли продолжают погибать около 800000 человек. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин [1]. В России в 2017 году выявлено около 35000 новых случаев заболеваемости РЖ, при этом у большинства пациентов заболевание было диагностировано в стадии местного и отдаленного распространения (III стадия - 23,8%, IV стадия - 39,9%) [2]. В Красноярском крае в 2017 году диагноз РЖ был впервые установлен 725 пациентам. Летальность на первом году заболевания с момента установления диагноза составила 44,2% [2]. Согласно практическим рекоменда-

циям RUSSCO по лекарственному лечению РЖ, выбор тактики лечения определяется степенью распространенности опухолевого процесса и функциональным состоянием пациента. Основным методом радикального лечения РЖ является хирургическое вмешательство, дополняемое в большинстве случаев системной противоопухолевой терапией [3,4].

Нутритивная недостаточность у больных раком желудка не всегда позволяет провести лечение в полном объеме [5,6].

Европейским обществом по клиническому питанию (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN, 2015) нутритивной недостаточностью называется состояние, при котором в результате недостаточного поступления в организм или усвоения в нем питательных веществ отмечаются изменения в компонентном составе организма, в частности снижение тощей массы тела, приводящие к нарушению физических и психических функций организма, ухудшающие клинический исход заболевания. По результатам исследования ESO в 2003 г., включавшего 3047 онкологических больных, выявлено, что частота нутритивной недостаточности при опухолевом поражении органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) колеблется от 70 до 83%. Наиболее часто нутритивная недостаточ-

ность встречается при раке желудка и пищевода (75–80%) [5].

Для улучшения результатов лечения рака желудка, снижения частоты развития послеоперационных осложнений, профилактики рецидивов заболевания, повышения качества жизни пациентов, важную роль играет поддерживающая терапия, в частности, снижение риска развития недостаточности питания, адекватная и своевременная нутритивная поддержка [7,8,9,10]. Отсутствие персонализированного подхода к коррекции нутритивного статуса у больных раком желудка остается одной из важных нерешенных проблем мирового сообщества на сегодняшний день [9,11].

Оценка нутритивного статуса

Для определения недостаточности питания необходимо оценивать нутритивный статус пациента [9,12,13,14]. Оценка нутритивного статуса базируется на определении антропометрических, лабораторных и морфофункциональных критериев [15]. Для определения риска развития нутритивной недостаточности используются различные скрининговые шкалы [16]. Для больных раком желудка, которым планируется оперативное лечение, Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендован скрининг нутритивного статуса по шкале «Оценка нутритивного риска» (Nutritional Risk Screening) NRS 2002. Данная шкала состоит из двух блоков, предварительного скрининга и финальной оценки недостаточ-

ности питания [17,18,19].

Баллы из левой и правой колонок суммируются. У пациентов в возрасте ≥ 70 лет к полученной сумме прибавляется 1 балл. При итоговом количестве баллов ≥ 3 имеется риск недостаточности питания, необходимо проведение нутритивной поддержки. Если количество баллов < 3 - рекомендуется проведение еженедельного скрининга. При планировании серьезной операции необходимо соблюдать план профилактического питания [18]. Таким образом, нутритивная поддержка с применением сипинга может быть рекомендовано пациентам, которым планируется обширное оперативное вмешательство при наличии умеренного нарушения нутритивного статуса (потеря $> 5\%$ массы тела за последние 2 мес. или ИМТ 18,5–20,5 в сочетании с плохим самочувствием или потребление пищи в объеме 25–60% от нормально потребности за последние 7 дней).

В 2018 г ESPEN и ASPEN (Американской ассоциацией парентерального и энтерального питания) также были предложены критерии оценки недостаточности питания GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition).

Лабораторные методы оценки нутритивного статуса позволяют определить степень нутритивной недостаточности: легкую, среднюю, тяжелую.

Период полураспада трансферрина значительно меньше, чем у альбумина, поэтому на ранних сроках после оперативного лечения предпочтительнее ориентироваться на уровень трансферрина. Однако при наличии у пациента железодефицитной анемии необходимо учитывать компенсаторное увеличение значения трансферрина в крови. Наибольшей информативностью в оценке нутритивного статуса обладают транспортные белки с незначительным периодом полураспада - преальбумины: тироксинсвязывающий белок (ТСПА, транстиртин) и ретинолсвязывающий белок (РСБ) [15]. Известно, что гипальбуминемия широко используемый показатель нутритивной недостаточности и является предиктором послеоперационных осложнений и худшей выживаемости при раке желудка [21]. При уровне альбумина менее 25 г/л значительно уменьшается терапевтический эффект при-

меняемых лекарственных средств, увеличивается риск побочных эффектов, вероятность послеоперационных осложнений может возрастать в 4, а смертность в 6 раз [6,15]. Описанные выше белковые показатели и лимфоциты наиболее часто используются для оценки нутритивного статуса в клинической практике.

Также для оценки нутритивной недостаточности можно использовать индекс нутритивного риска (ИНР), предложенный еще в 80-х гг. Vuzby G.P., который рассчитывается по формуле: $ИНР = 1,519 \times \text{уровень альбумина (г/л)} \times (\text{масса тела (кг)} / \text{исходная} / \text{масса тела в настоящий момент})$, и интерпретируется следующим образом: $ИНР > 97,5$ - нет нутритивной недостаточности; $ИНР$ от 83,5 до 97,5 - средняя степень недостаточности питания; $ИНР < 83,5$ - тяжелая степень недостаточности питания [6].

В 1984 г индекс модифицирован Onodera, и основывается на определении уровня альбумина и лимфоцитов в периферической крови. Так называемый прогностический нутритивный индекс (PNI) рассчитывается по формуле: $PNI = \text{уровень альбумина (г/л)} + 0,005 \times \text{общее число лимфоцитов (клеток в мкл)}$, cut-off значения PNI варьируют. Так при раке желудка в исследовании Sakurai K. с соавт. (2016) $PNI \leq 43,8$ являлся независимым прогностическим фактором худшей 5-летней общей выживаемости [22]. Известно также, что данный индекс является независимым прогностическим фактором развития послеоперационных осложнений хирургического лечения рака желудка, а также у пациентов с диссеминированным процессом [23,24,25]. В исследовании Nie R. с соавт. (2016), на примере 660 больных диссеминированным раком желудка показано, что среди пациентов с более высоким прогностическим нутритивным индексом показатели общей выживаемости были значительно выше, чем в группе с низким прогностическим нутритивным индексом (13,13 против 9,03 месяцев, $p < 0,001$) [26].

Патогенез недостаточности питания

В патогенезе нутритивной недостаточности можно выделить 3 основных синдрома, которые тесно связаны и зачастую неотделимы друг от друга: синдром анорексии кахексии, синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма, синдром кишечной недостаточности [14]. Основные причины снижения потребления пищи при раке желудка включают в себя: мукозиты, ксеростомию, плохое состояние зубов, опухолевый стеноз просвета желудка, мальабсорбцию, запор, диарею, тошноту, рвоту, снижение моторики кишечника, хемосенсорное изменение, боль в теле и побочные эффекты лекарственной терапии. Прогрессирующая потеря мышечной массы, в результате

Шкала NRS 2002

Таблица 1. Предварительный скрининг риска недостаточного питания

| | | |
|--|-----------------|------------------|
| Индекс массы тела 20.5 кг/м ² ? | Да ¹ | Нет ² |
| Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 мес.? | Да | Нет |
| Было ли снижено питание на предыдущей неделе? | Да | Нет |
| Страдает ли пациент серьезным заболеванием (или находится в отделении реанимации и интенсивной терапии)? | Да | Нет |

1. При ответе "Да" на один из этих вопросов необходимо проведение основного скрининга.
2. При ответе "Нет" на все вопросы пациент должен проходить новый скрининг 1 раз в нед.

Таблица 2. Основной скрининг недостаточного питания

| Нарушение алиментарного статуса | Баллы ¹ | Баллы | Тяжесть заболевания |
|--|--------------------|-------|---|
| Отсутствует | 0 | 0 | Отсутствует |
| Незначительное (потеря более 5 % массы тела за последние 3 мес. или потребление пищи в объеме, составляющем 50-75 % нормальной потребности, в предшествующую неделю) | 1 | 1 | Незначительная (онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гемодиализ, диабет) |
| Умеренное (потеря более 5 % массы тела за последние 2 мес. или ИМТ 18,5-20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме, составляющем 25-60 % нормальной потребности, в предшествующую неделю) | 2 | 2 | Умеренная (обширное вмешательство на брюшной полости, инсульт, тяжелая пневмония, гемобластоз) |
| Значительное (потеря более 5 % массы тела за последний месяц/более 15 % за 3 мес. или ИМТ <18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме, составляющем 0-25 % от нормальной потребности, в предшествующую неделю) | 3 | 3 | Значительная (черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (APACHE-II > 10)) |

снижения количества потребляемой пищи и дисбаланса метаболических процессов в организме, гиперкатаболизма, гипонаболизма, представляет собой синдром анорексии-кахексии у онкологических больных (САКОБ), который может являться непосредственной причиной смерти у 20 % онкологических пациентов [14, 27]. Исследование, проведенное в 2017 году в Национальном институте рака в Мексике, показало, что синдром анорексии-кахексии среди паллиативных пациентов, наиболее часто, развивается у больных раком желудка [28].

У здорового пациента низкий уровень лептина в головном мозге увеличивает активность гипоталамических орексинов и стимулирует аппетит [29]. У больных раком желудка в сыворотке крови повышенные уровни цитокинов, участвующих в распознавании опухолевых клеток, формировании противоопухолевого иммунитета, а также способствующие росту и васкуляризации опухоли, маскируются под лептин и активируют анорексигенные гормоны, блокируя нейропептид Y, что в итоге приводит к снижению аппетита и потере массы тела. Также под действием цитокинов происходит постоянная активация убиквитина, который приводит к деградации белка мышечной ткани у больных раком желудка [14].

Особенностью синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма является несоответствие между потребностью организма в белке и энергии и потреблением белка и энергии. Усиливается распад белков, увеличивается энергопотребность, снижается скорость окисления глюкозы, увеличивается скорость окисления липидов, что приводит к развитию патологической толерантности организма к натуральным (естественным) продуктам. Недостаточность макро- и микро-нутриентов ведет к освобождению собственных резервов за счет деструкции тканей организма («аутоканнибализм») [14,15].

Оперативное лечение РЖ приводит к высвобождению стрессовых гормонов и медиаторов воспаления, ведущих к формированию синдрома системной воспалительной реакции, к метаболической дезорганизации организма [15,30]. Увеличиваются энергозатраты организма, соответственно увеличиваются потери азота. Потеря 1 грамма азота организмом в условиях стресс-голодания равнозначна потере 25г собственной мышечной массы (аутоканнибализм) [15]. Выраженный отрицательный азотистый баланс на фоне недостаточного поступления белка извне продолжающийся более 2–3 недель способен привести к прогрессированию полиорганной недостаточности и смерти пациента [31].

В своем исследовании Vuzby G.P. с соавт (1980) показали, что у пациентов с нутритивной недостаточностью послеоперационные осложнения возникали в 6 раз чаще, а послеоперационная летальность в 11 раз, по сравнению с пациентами с нормальным нутритивным статусом [6]. Проблема питания больных раком желудка актуальна и на сегодняшний день [32].

Таблица 3. Оценка степени нутритивной недостаточности [20]

| Показатели крови | Степень нутритивной недостаточности | | |
|-------------------------|-------------------------------------|----------|---------|
| | Легкая | Средняя | Тяжелая |
| Общий белок, г/л | 60-55 | 55-50 | <50 |
| Альбумин, г/л | 35-30 | 30-25 | <25 |
| Лимфоциты, клеток в мкл | 1800-1500 | 1500-800 | <800 |

Нутритивная поддержка больных раком желудка

Одно из неотъемлемых направлений поддерживающей терапии у больных раком желудка – нутритивная поддержка пациентов [10,31,33].

При выборе метода нутритивной поддержки необходимо придерживаться основного принципа: "Если ЖКТ работает, используй его, а если нет - заставь его работать!" Предпочтение следует отдавать более физиологическому энтеральному питанию, и только при его невозможности применять парентеральное или смешанное питание [15,34,35,36]. В исследовании Zhi-hua Chen с соавт. (2017) пациенты с опухолевой обструкцией желудка на дооперационном этапе получали энтеральное питание через назо-интестинальный зонд. В группе, где пациенты получали энтеральную нутритивную поддержку по сравнению с пациентами, которым осуществлялась только парентеральная нутритивная поддержка, наблюдалось меньшее количество послеоперационных осложнений, более ранняя активация моторики толстого кишечника, более быстрое восстановление после оперативного вмешательства [34]. Согласно рекомендациям ESPEN (2017) нутритивную поддержку следует начинать если у пациента имеется нутритивная недостаточность или риск ее развития или ожидается, что пациент не сможет питаться обычным путем более 7 сут. или, что прием пищи будет недостаточным (менее 60% от суточной потребности) более 1-2 недель [31].

Предоперационная нутритивная поддержка

Предоперационная нутритивная поддержка у больных раком желудка способствует улучшению нутритивного статуса пациентов, а также снижению количества осложнений и их тяжести в послеоперационном периоде [8,34,37]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании Kabata P. с соавт. (2015) с участием 102 пациентов исходно без признаков недостаточности питания (альбумин > 35 г/л, потеря веса <10% за 6 мес) с опухолями брюшной полости (преимущественно, желудок и прямая кишка) было показано, что в группе пациентов, которым в течение 14 дней до операции проводилась нутритивная поддержка с применением сипинга (Нутридринк компакт протеин по 2 бутылочки в день) по сравнению с контрольной группой (обычная диета без применения специализированного питания) в 2 раза реже развивались осложне-

ния (p<0.001) в послеоперационном периоде, тяжесть осложнений была меньше [38].

Показаниями к проведению предоперационной нутритивной поддержки, согласно рекомендациям RUSSCO (2019), являются [39]:

- потеря более 10 % массы тела за предшествующие 6 мес.;
- ИМТ <20 кг / м²;
- гипопроотеинемия <60 г / л или гипоальбуминемия <30 г / л.

При сохранении возможности перорального приёма пищи применяют готовые сбалансированные смеси для перорального приёма (сипинг) в дозе 600–900 ккал/сут. (например, 2-3 бутылочки Нутридринк компакт протеин, производитель Нутриция). При невозможности перорального приёма пищи (стеноз желудка) проводят зондовое, парентеральное или смешанное питание согласно расчётной суточной потребности (например, Нутризон Эдванст Протизон, производитель Нутриция). Оптимальные сроки предоперационной нутритивной поддержки должны составлять не менее 7-14 дней [31,40,41].

Послеоперационная нутритивная поддержка

Ранняя послеоперационная энтеральная нутритивная поддержка позволяет компенсировать высокий метаболизм, вызванный хирургической травмой, поддерживать барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, предотвращать энтерогенные инфекции, снижает частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и длительность госпитализации, ускоряя выздоровление пациентов [9,33,39,42,43,44,45]. Начало зондового энтерального питания рекомендуется через сутки после оперативного вмешательства со скоростью 25 мл / час с доведением до необходимого объёма питания в течение 24–48 часов [39]. При недостаточном восполнении потребностей рекомендуется применение смешанного питания (энтеральное + парентеральное) с последующим переходом на пероральное питание с добавлением сипинга. По данным Хомяков В.М. с соавт. (2016) при гастрэктомии рекомендуется следующий алгоритм нутритивной поддержки в послеоперационном периоде: в 1-е сутки — зондовое питание — 400 мл полуэлементной питательной смеси (например, Нутризон Эдванст Пептисорб) 30 мл/ч + парентеральное питание до общей калорийности 1800–2000 ккал, на 2-е сутки — 800 мл питательной смеси 50 мл/ч + парентеральное питание до общей калорийности 1800–2000 ккал, на 3–4-е сутки — 1200 мл полимерной смеси (например, Нутризон Эдванст Протизон) 70 мл/ч + в/в введение кристаллоидов 5-е сутки (контроль анастомоза) — стол 0 + сипинг + в/в введение кристаллоидов, с

6–7-х суток — пероральное питание в полном объеме + сипинг, отмена инфузионной терапии [5].

Нутритивная поддержка при химиотерапии и лучевой терапии

Химиотерапия может приводить к развитию анорексии вследствие изменения вкуса и обоняния, появления металлического привкуса, дисфагии, язв на слизистой губ, языка, ротовой полости и пищевода, тошноты, рвоты, запоров или паралитического илеуса. Проведение лучевой терапии может приводить к развитию мукозитов, что также может негативно отражаться на нутритивном статусе пациентов. Следует относиться к нутритивной поддержке в процессе химио- и лучевой терапии не как к опции, а как к обязательному компоненту лечения данной категории больных. Нутритивную поддержку следует начинать как можно раньше (при наличии показаний), поскольку при лёгкой степени питательной недостаточности гораздо проще стабилизировать нутритивный статус и предотвратить тяжёлое истощение вследствие прогрессирования катаболизма. [39].

Нутритивная поддержка занимает особое место в паллиативной помощи больным раком желудка. Учитывая, что при метастатическом раке желудка процесс развития синдрома кахексии-анорексии протекает стремительнее, необходимо максимально отсрочить развитие необратимой, рефрактерной кахексии, придерживаясь принципа: "легче предупредить, чем лечить" [31,46, 47,48].

Выбор смесей для энтерального питания многообразен. В качестве стандартных питательных смесей у больных раком желудка, предпочтение необходимо отдавать полимерным сбалансированным смесям с высоким содержанием белка. Согласно последним рекомендациям ESPEN (2017), потребность в белке у пациентов с онкологическими заболеваниями практически в 2 раза выше таковой у здоровых и составляет 1,5 г/кг массы тела в сутки [31]. Поэтому при наличии у пациента недостаточности питания или риске ее развития необходимо применение смесей с высоким содержанием белка. Примером высокобелковой смеси для сипинга, специально разработанной для пациентов с онкологическими заболеваниями, является Нутридринк Компакт Протеин (производитель Нутриция), в одной бутылочке которой содержится 18 г белка и 300 ккал энергии. При наличии у пациентов метаболических нарушений (сахарный диабет / стрессовая гипергликемия, почечная, печеночная или дыхательная недостаточность) для обеспечения адекватной нутритивной поддержки целесообразно использовать метаболические направленные смеси. Так при нарушении углеводного обмена у онкологических пациентов рекомендуется использовать смеси типа «Диабет» с высоким содержанием белка (Нутризон Эдванст Диазон НЕНР, производитель Нутриция) [15].

Учитывая разнообразие современного клинического питания, важен персонализированный подход к оказанию нутритивной поддержки

больных раком желудка. Довольно часто среди больных раком желудка встречается инверсия вкуса, которая может проявляться в виде снижения или усиления восприятия вкусов. Инверсия вкуса может встречаться в 70% случаев при проведении химиотерапии и/или лучевой терапии [49]. Наличие у пациента нарушений восприятия вкуса может значительно ухудшать его нутритивный статус, что, в свою очередь, может негативно повлиять на переносимость и результаты противоопухолевого лечения [50]. Сегодня, с появлением на рынке смесей Нутридринк компакт протеин с сенсорным компонентом, стал возможным дифференцированный подход к выбору смеси у пациентов с инверсией вкуса. При снижении восприятия вкусов на фоне лекарственной терапии может помочь смесь с согревающим вкусом, которая за счет активации соматосенсорной системы тройничного нерва, позволяет делать восприятие вкусов пищи более ярким. Сенсорные нарушения, такие как ощущение жжения на фоне лучевой терапии, можно облегчить применением смеси с охлаждающим эффектом. Применение нейтрального вкуса может уменьшить дополнительные раздражители и снизить неприятные вкусовые ощущения во рту у пациентов с усилением восприятия вкусов [51].

Закключение

Больные раком желудка с нутритивной недостаточностью или риском ее развития, с исходно низким индексом массы тела находятся в группе риска по развитию послеоперационных осложнений, послеоперационной летальности [6,23,24,25,26,52]. На сегодняшний день, многочисленными исследованиями доказана эффективность и безопасность энтеральной нутритивной поддержки у больных раком желудка. Важно подготовить организм больного к предстоящей операции, к стресс-реакции которая неизбежно последует за оперативным вмешательством. В клинических рекомендациях, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации по раку желудка подчеркивается необходимость оценки нутритивного статуса на этапе обследования пациента.

Нутритивная поддержка должна быть неотъемлемой частью лечения рака желудка. При выявлении у больного раком желудка на любом этапе лечения нутритивной недостаточности или риска ее развития необходимо как можно раньше начать проведение нутритивной поддержки. Применение нутритивной поддержки позволяет снизить частоту развития послеоперационных осложнений, сократить сроки госпитализации, улучшить непосредственные и отдаленные результаты противоопухолевого лечения. Широкий выбор смесей для энтерального питания позволяет дифференцированно подходить к выбору специализированных лечебных смесей не только учитывая метаболические нарушения, но и, развивающуюся в ряде случаев, инверсию вкуса.

Литература

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2018 [Internet]. 2014

2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. - 236 с.

3. Волков Н.М. Лекарственная терапия неоперабельного рака желудка: современные возможности и перспективы развития. *Вопр. онкол.* 2007; 53 (4): 383–392.

4. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдыхамидов А.Н. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения. *Практ. онкол.* 2001; (3): 18–24.

5. Хомяков В.М., Хороненко В.Э., Ермошина А.Д. Проблема нутритивной недостаточности и методы ее коррекции у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2016. – №5. – С. 33–37.

6. Vuzby G.P. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery / G.P. Vuzby, J.L.Mullen, D.C.Matthews et al. // *Am. J. Surg.* — 1980. — Vol. 139, N 1. — P. 160-167.

7. Scheithauer W., Rosen H., Kornek G.V. et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer // *BMJ.* 1993. Vol. 306. № 6880. P. 752–755.

8. Jie B., Jiang Z. M., Nolan M. T., Zhu S.N., Yu K., Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. // *Nutrition.* – 2012. – Vol. 28, № 10. – P. 1022-1027

9. Снеговой А. В., Бесова Н. С., Веселов А. В., Кравцов С. А., Ларионова В. Б., Сельчук В. Ю. и соавт. Прак-

тические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 434–450

10. Tweed T, van Eijden Y, Tegels J, Brenkman H, Ruurda J, van Hillegersberg R, Sosef M, Stoot J. Safety and efficacy of early oral feeding for enhanced recovery following gastrectomy for gastric cancer: A systematic review // *Surgical Oncology.* – 2019. – №28. – С. 88–95.

11. Ларионова В.Б., Кононенко И.Б., Мюллер У., Матвеев Н.В., Королева И.А. Поддерживающая терапия в онкологии. Решение нерешенной проблемы. XX Российский онкологический конгресс. Сателлитный симпозиум компании Teva "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Онкология, гематология и радиология." № 3 (37) /53. 2016

12. Кутуков В.В., Идиева У.К., Иванов Р.Б., Щитка В.А. Периоперационная нутритивная поддержка при операциях на желудке // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2012. – № 2. – С. 41-45

13. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю. Нутритивная недостаточность у онкологических больных: принципы коррекции // *Русский медицинский журнал.* – 2013. – № 1. – С. 14-21.

14. Искусственное питание в поддерживающей терапии онкологических больных А. И. Салтанов, Лейдерман И. Н., Снеговой А. В. - М.: Медицинское информационное агентство, 2012. - 406 с. - Библиогр.: с. 404-406.

15. Руководство по клиническому питанию / под редакцией профессора Луфта В.М. Санкт-Петербург. 2016. – 484 с.

16. Иримбетов С.Б., Малтабарова Н.А. Оценка взаимосвязи уровня альбумина и шкалы MUST как предикторов послеоперационных осложнений в онкохирургии // *Евразийский союз ученых.* – 2016. – № 28-1. – С. 23-24.

17. Евсеев М.А. Нутритивная поддержка у пациентов в хирургической клинике // *Хирургическая практика.* – 2015. – №2. – С. 5-21

18. Kondrup J., Allison S.P., Elia M., Vellas B., Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002 // *Clinical Nutrition* (2003)22(4): 415–421

19. Li YF, Nie RC, Wu T, Li SM, Chen S, Wang W, Chen XJ, Chen GM, Chen YB, Zhou ZW, Yuan SQ. Prognostic Value of the Nutritional Risk Screening 2002 Scale in Metastatic Gastric Cancer: A Large-Scale Cohort Study // *J Cancer.* 2019 Jan 1;10(1):112-119.

20. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АББ-пресс, 2019. -240с

21. Jianyi Sun, Ying Mei, Qiutao Zhu, Chunhui Shou, Welda E.H. Tjhoi, Weili Yang, Hang Yu, Qing Zhang, Xiaosun Liu, Jiren Yu. Relationship of prognostic nutritional index with prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Cancer* 2019; 10(12): 2679-2686

22. Sakurai K, Tamura T, Toyokawa T, Amano R, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Yashiro M, Maeda K, Ohira M, Hirakawa K. Low Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Poor Survival Postgastrectomy in Elderly Patients with Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(11):3669-3676

23. Hirahara N., Tajima Y., Fujii Y., Yamamoto T., Hyakudomi R., Taniura T., Kaji S., Kawabata Y. Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Long-term Outcome in Gastric Cancer: A Propensity Score-matched Analysis // *Anticancer Res.* 2018 Aug;38(8):4735-4746.

24. Sasahara M., Kanda M., Ito S., Mochizuki Y., Teramoto H., Ishigure K., Murai T., Asada T., Ishiyama A., Matsushita H., Tanaka C., Kobayashi D., Fujiwara M., Murotani K., Kodera Y. The Preoperative Prognostic Nutritional Index Predicts Short-Term and Long-Term Outcomes of Patients with Stage II/III Gastric Cancer: Analysis of a Multi-Institution Dataset // *Dig Surg.* 2019 Mar 6:1-10.

25. Khalfallah M, Jerraya H, Sbai A, Dougaz W, Changuel A, Nouira R, Bouasker I, Dziri C. Prognostic Nutritional Index score is useful to predict post-operative mortality and morbidity in gastric cancer // *Tunis Med.* 2016 Jul;94(7):401-405.

26. Nie R, Yuan S, Chen S, Chen X, Chen Y, Zhu B, Qiu H, Zhou Z, Peng J, Chen Y. Prognostic nutritional index is an independent prognostic factor for gastric cancer patients with peritoneal dissemination // *Chin J Cancer Res.* 2016 Dec;28(6):570-578.

27. Porporato PE. Under standing cachexia asacancer metabolism syndrome. *Oncogenesis* (2016), 1–10

28. Pérez Camargo DA, Allende Pérez SR, Verastegui Avilés E, Rivera Franco MM, Meneses García A, Herrera Gómez Á, Urbalejo Sepiceros VI. Assessment and Impact of Phase Angle and Sarcopenia in Palliative Cancer Patients. *Nutr Cancer.* 2017 Nov-Dec;69(8):1227-1233.

29. Романцова Т.И., Волкова Г.Е. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена // *Ожирение и метаболизм.* – 2005. – №2. – С. 2-9

30. Chapman, M. J. Gastrointestinal dysfunction relating to the provision of nutrition in the critically ill / M. J. Chapman, A. M. Deane // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2015. — № 18 (2). — P. 12.

31. Jann Arends , Patrick Bachmann ,

Vickie Baracos et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2017 Feb;36(1):11-48.

32. Lahoud J, Bazzi K, Yeo D, Carey S. Survey of nutritional practices in total gastrectomy and oesophagectomy procedures // *Nutrition & Dietetics.* — 2018.

33. Saito H, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, Kuroda H, Matsunaga T, Fukumoto Y, Osaki T, Ashida K, Fujiwara Y. Postoperative Serum Albumin is a Potential Prognostic Factor for Older Patients with Gastric Cancer // *Yonago acta medica.* — 2018. — Vol. 61, N 1. — P. 72-78

34. Chen ZH, Lin SY, Dai QB, Hua J, Chen SQ. The Effects of Pre-Operative Enteral Nutrition from Nasal Feeding Tubes on Gastric Outlet Obstruction // *Nutrients.* — 2017. — Vol. 9, N 4. — P. 373.

35. Chow R., Bruera E., Chiu L., Chow S., Chiu N., Lam H., McDonald R., DeAngelis C., Vuong S., Ganesh V., Chow E. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *Annals of palliative medicine.* — 2016. — Vol. 5, N 1. — P. 30-41.

36. Cotogni P. Enteral versus parenteral nutrition in cancer patients: evidences and controversies // *Annals of palliative medicine.* — 2016. — Vol. 5, N 1. — P. 42-49.

37. Loan BTH., Nakahara S., Tho BA., Dang TN., Anh LN., Huy ND., Ichikawa M. Nutritional status and postoperative outcomes in patients with gastrointestinal cancer in Vietnam: a retrospective cohort study // *Nutrition.* — 2018. — N 48. — P. 117-121.

38. Kabata P. et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition—prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer* (2015) 23:365–37.

39. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // *Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9).* С. 639–647.

40. O. S. Dizdar, O. Baspinar, D. Kocer, et al. Nutritional Risk, Micronutrient Status and Clinical Outcomes: A Prospective Observational Study in an Infectious Disease Clinic // *Nutrients.* — 2016. — № 8 (3). — P. 124.

41. E. Osland, R. M. Yunus, S. Khan, M. A. Memon Early versus traditional postoperative feeding in patients undergoing resectional gastrointestinal surgery: a meta-analysis // *JPEN.* — 2011. — Vol. 35, № 4. — P. 473–487.

42. Обухова О.А., Кишин Ш.П., Свиридова С.П. Стратегия периоперационной питательной поддержки у больных хирургического профиля // *Consilium - medicum.* – 2010. – Т. 12, № 38. – С. 97-103.

43. Лейдерман И.Н., Малкова О.Г., Левит А.Л., Левит Д.А., Прудков М.И. Протоколы и алгоритмы. Персонализация нутритивной поддержки при онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта в периоперационном периоде нутритивной поддержки в хирургической клинике // *Вестник уральской медицинской академической науки.* – 2009. – № 3. – С. 89 -91.

44. August D.A., Huhmann M.B. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *JPEN.* – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 472-507

45. Ding D, Feng Y, Song B, Gao S, Zhao J. Effects of preoperative and postoperative enteral nutrition on postoperative nutritional status and immune function of gastric cancer patients // *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* — 2015. — Vol. 26, N 2. — P. 181-5.

46. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J Support Oncol* 2009;7:27e34.

47. Bozzetti F., Santarpia L., Pironi L., Thul P., Klek S., Gavazzi C., Tinivella M., Joly F., Jonkers C., Baxter J., Gramlich L., Chicharro L., Staun M., Van Gossum A., Lo Vullo S., Mariani L. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients // *Annals of Oncology*, V. 25, Issue 2, 2014, P. 487–493.

48. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Aug; 87(2):172-200.

49. Spotten L.E. et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(5):969–984.

50. DeHaan J.J., Moshage Y., Kluijfhooft D. et al. Impact of taste alterations during systemic anti-tumour therapy on the liking of oral nutritional supplements with adapted flavours. *Ann Oncol.* 2018;29 (Suppl. 8):viii603–40.

51. Геворков А.П. и соавт. Распространенность, клиническое значение и возможности коррекции нарушений обоняния и восприятия вкуса у пациентов с онкологическими заболеваниями. *Опухоли головы и шеи.* 2019;9 (2):00–00.

52. Park KB, Park JY., Lee SS., Kwon OK, Chung HY., Yu W. Impact of Body Mass Index on the Quality of Life after Total Gastrectomy for Gastric Cancer // — 2018. — Vol. 50, N 3. — P. 852-860.

Материал предоставлен компанией Nutricia Specialized Nutrition.
Публикуется в редакции авторов

**MOSCOW
RUSSIAN FEDERATION
10-11 JUNE 2020**

Save the date!

**ESMO VIRTUAL
SUMMIT RUSSIA**

ORGANISED BY: ESMO
IN PARTNERSHIP WITH: NUTRICIA

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 5. 2020 – тираж
5000 экз. Заказ 1000.

Распространяется бесплатно.

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

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.