

COVID-19

С.1 – С.3

КАПЕЦИТАБИН  
В АДЪЮВАНТНОЙ  
ТЕРАПИИ ТРИЖДЫ-  
НЕГАТИВНОГО РМЖ

С.6

ПЕМБРОЛИЗУМАБ:  
ОТДАЛЕННЫЕ  
РЕЗУЛЬТАТЫ  
ТЕРАПИИ НМРЛ

С.8

НОВОСТИ  
ОНКОУРОЛОГИИ

С.10

НОВЫЕ  
ПРЕПАРАТЫ  
ПОЛУЧИЛИ  
ОДОБРЕНИЕ FDA

С.12



ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

# RUSSCO

Выпуск №4 • 2020

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИ- ЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ПО ОКАЗАНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Данные рекомендации носят временный характер и обусловлены необходимостью оказания онкологической помощи в условиях пандемии и соблюдения максимальной защиты пациентов и медицинского персонала.

### Образовательные мероприятия

Необходимо проведение обучающих занятий с мед. персоналом по распознаванию симптомов коронавирусной инфекции, наличие перечня действий в различных ситуациях, связанных с пандемией COVID-19, обеспечение персонала и пациентов обучающими материалами по профилактике и самостоятельной диагностике инфекции.

### Организация медицинской помощи в специализированном онкологическом учреждении

- У каждого входа в учреждение необходим пост контроля для выяснения причин прихода в учреждение, дистанционного измерения температуры для выявления пациентов и сотрудников с гипертермией. Всем лицам с температурой выше 37,0°C рекомендуется вернуться домой и вызвать врача. Желательна организация такого поста за пределами самого помещения учреждения, во временно возведенной конструкции (например, в палатке или под навесом), тем более что приближение теплого времени года делает это возможным во многих регионах нашей страны.
- Запрет на посещения учреждения всем посторонним лицам, в т.ч. посещения пациентов визитерами. Возможна передача необходимых средств для нахождения в стационаре.
- Организация работы с условием установки физического барьера в помещениях (в регистратурах, сестринских постах, врачебных кабинетах)

или соблюдения дистанционного барьера 1,5 метра (в зонах ожидания больных, в дневных стационарах). Для стационарных больных желательна одностороннее пребывание в палате или разделение палаты перегородками для создания полуприватной зоны.

- Оборудовать рабочие помещения медперсонала и палаты больных дозаторами дезинфицирующих средств, обеспечить регулярную дезинфекцию всех помещений учреждения.
- Рекомендуется минимизировать использование систем кондиционирования воздуха типа сплит-систем, которые ухудшают естественную рециркуляцию воздуха.
- Ограничить перемещения пациентов, находящихся в стационаре, между отделениями стационара и запретить им выход из здания. Организовать питание больных в палатах.

### Минимизация посещений онкологическими больными учреждения в период пандемии:

В связи с изменением порядка передвижения населения, введением режима карантина или самоизоляции многие международные онкологические сообщества, столкнувшиеся в своих странах с пандемией, публикуют рекомендации по изменениям в лечении онкологических больных на этот период.

### Онкологические пациенты, попадающие в группу риска по тяжелому течению COVID-19:

- пациенты старше 65 лет
- пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-легочной системы
- пациенты, получающие химиотерапию
- пациенты с ожирением (ИМТ >40)
- пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию
- пациенты с декомпенсированными

состояниями, например сахарный диабет

Особенно высокому риску подвержены пациенты **немелкоклеточным раком легкого в возрасте старше 60 лет** [2].

Необходимо уменьшение числа посещений онкологических стационаров. В связи с этим предлагается подразделить больных на три категории.

1. **Пациенты, нуждающиеся в немедленном начале лечения онкологического заболевания или продолжении лекарственного лечения**, поскольку риски прогрессирования или смерти от основного заболевания выше риска инфицирования SARS-CoV-2.

2. **Пациенты, которым можно отложить начало терапии** (например, пациенты уже получившие несколько линий паллиативной химиотерапии по поводу прогрессирования онкологического процесса и не имеющие симптомов заболевания).

3. **Пациенты, находящиеся под наблюдением без признаков болезни и/или прогрессирования**, у которых следует отменить визиты в ближайшие 2-3 месяца и/или провести их удаленно.

**К посещению стационаров во время пандемии допускаются только пациенты первой группы.** Во всех остальных случаях рекомендовано консультирование с использованием интернет-технологий или телефонной связи.

Все консультации и подготовка к госпитализации проводятся удаленно с использованием видео- и телеконференцсвязи.

В медицинском учреждении обязательно строгое разделение потоков пациентов между поликлиническим стационарным отделениями.

**Для амбулаторных пациентов, наблюдающихся в поликлинике, рекомендуется**

Перенос на более поздний срок всех

## ЧЛЕНЫ RUSSCO ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ В ОПРОСЕ ПО COVID-19

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) провело среди своих членов опрос по проблеме изменения порядков оказания помощи онкологическим больным и принятия дополнительных организационных мер в период распространения коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ссылка на опросник была отправлена всем членам Общества, ответы были получены от 248 представителей из 90 городов 63 регионов России и 5 стран ближнего зарубежья. Среди опрошенных были онкологи, радиотерапевты, хирурги, врачи других смежных специальностей, клинические ординаторы кафедр и представители администрации, работающие преимущественно в круглосуточных стационарах (147 респондентов, 59,3%), дневных стационарах (33 респондента, 13,3%), поликлиниках онкологических диспансеров и центров (47, 19,0% ответов), а также в медицинских диагностических центрах и учебных заведениях, и представляющие пациентские ассоциации.

Наибольшее число ответов было получено сразу после публикации ссылки на опросник – в период с 27 по 31 марта (96,8% ответов). За период опроса (27.03-04.04) в большинстве центров достоверной информации о наличии подтвержденных случаев COVID-19 не было (80,2% ответов), но 20% респондентов из Москвы (11 из 54) отметили наличие больных с COVID-19 в их центрах. В регионах на момент опроса имелась информация о единичных подтвержденных случаях (в пределах 30). В Минске из 105 пациентов с подозрением на COVID-19, выявленных в городских стационарах, ни один случай не был подтвержден.

Основная реорганизация структуры рабочего дня заключалась в проведении дополнительных уборок, как отмечает большинство респондентов (66,5% ответов, чаще всего это было единственным организационным изменением), а также в изменении графика приема и выписки пациентов (35,9% ответов); были также внесены изменения в графики работы персонала (26,2%). В единичных ответах числятся: более строгие карантинные правила, ограничение либо запрет на все посещения больных родственниками, разделение потоков пациентов круглосуточного и дневного стационара, работа по выходным в качестве врача на поликлиническом приеме, отмена платных услуг, термометрия у всех посетителей учреждения. Более 20% респондентов (51 человек из 248) отметили отсутствие каких-либо организационных изменений в своих центрах.

В отношении изменения подходов в лечении 186 респондентов (76,2%) ответили, что изменений в их центрах не произошло. Остальные отмечали следующие изменения: перенос лечения (37, 14,9% ответов), замена на другие виды терапии (2,8%) либо отказ в лечении (2,4%), а также сокращение продолжительности курса лучевой терапии, внедрение телемедицинских консультаций, выписка препаратов на несколько месяцев вперед (по 1 ответу).

С тем, что COVID-19 представляет угрозу для жизни пациентов, оказались согласны большинство респондентов – 91,6%. С точки зрения опасения за собственное здоровье: 58,5% считают COVID-19 угрозой для своей жизни, при этом почти четверть (23,4%) считают, что угрозы нет, и 18,1% сомневаются в этом.

Выводы: несмотря на объявленную пандемию и увеличение числа подтвержденных случаев на начало апреля 2020 года, по данным опроса специалистов, работающих в различных регионах России и ближнего зарубежья, можно сделать вывод, что на конец марта – начало апреля онкологические учреждения находились в стадии подготовки к возрастающей угрозе распространения COVID-19. Часть центров пока продолжали функционировать в прежнем штатном режиме, с минимальными изменениями в организационном плане, которые чаще всего касаются лишь увеличения частоты уборок в помещениях. Будем надеяться, что уже опубликованные многочисленные рекомендации профессиональных онкологических сообществ о необходимости реорганизации работы

Продолжение на стр. 2

Продолжение на стр. 2

Начало на стр. 1

диагностических процедур для контроля эффективности терапии в случае отсутствия явных признаков прогрессирования или ургентных ситуаций.

Использование современных технологий удаленного консультирования пациентов, рентгенологических снимков, морфологических препаратов и т.д. и т.п. с целью обсуждения всех возникающих вопросов.

#### Для пациентов с подозрением или подтвержденным диагнозом COVID-19

В случае подозрения или подтверждения диагноза COVID-19 у пациента, страдающего онкологическим заболеванием, следуйте методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Пациенты с COVID-19 подвергаются риску тяжелого течения заболевания при проведении противоопухолевого лечения, поэтому его проведение необходимо только в случае угрожающего состояния, обусловленного прогрессированием опухоли. Во всех иных случаях целесообразно отложить противоопухолевое лечение до разрешения COVID-19.

#### Подходы к лечению

**Рекомендован индивидуальный подход к каждому клиническому случаю**, изменение лечебной тактики не должно значительно ухудшать прогноз течения основного заболевания. В ряде случаев отказ от адьювантной химиотерапии раннего рака молочной железы или перенос сроков ее проведения может оказать более благотворное влияние на прогноз, чем ее проведение в условиях пандемии.

Для больных, требующих противоопухолевого лечения, тактика последнего определяется с учетом минимизации осложнений, увеличивающих риск присоединения вирусной инфекции.

#### Хирургическое лечение

Рекомендовано максимально снизить число обширных хирургических вмешательств, требующих последующего нахождения больного на ИВЛ.

При более сложных операциях у больных раком легкого, желудка, пищевода, поджелудочной железы, колоректальным раком и др. целесообразно проведение предоперационной терапии (химиотерапии, гормонотерапии, химиолучевой терапии) на время пандемии с последующим хирургическим лечением.

#### Лекарственное лечение

Большинство известных международных профессиональных обществ (ASCO, ESMO, NCCN) дают общие рекомендации по изменению тактики лечения онкологических больных, целью которых является минимизация социальных контактов и посещений медицинских учреждений [4, 5, 6]:

- отказ от проведения заведомо токсичной химиотерапии, особенно у больных с сопутствующими заболеваниями и попадающими в группу риска по тяжелому течению COVID-19;
- при выборе терапии отдавать пред-

почтение препаратам без потенциальной пульмональной токсичности (например, замена блеомицина на ифосфамид при герминогенной опухоли, применение при нейроэндокринных опухолях сунитиниба вместо эверолимуса)

- перевод под наблюдение или на поддерживающую терапию при достижении ремиссии при условии, что сокращение числа курсов лечения не приведет к ухудшению отдаленных результатов;
- перевод пациентов с внутривенных режимов на пероральные схемы лечения, если это не ухудшит течение онкологического процесса;
- в отдельных случаях возможен перенос очередного курса на 2 недели, увеличение интервалов между курсами лечения;
- отказ (там, где это возможно) от еженедельного проведения лечения в пользу 2-3 недельного;
- решение об отмене и/или модификации режима терапии **должно учитывать показания, риски и ожидаемую пользу**, приняты решения целесообразно оформлять решением онкологического консилиума или врачебной комиссией;
- следует стремиться к максимальному сокращению числа и перечня выполняемых диагностических процедур и анализов в процессе проведения лекарственного лечения для оценки эффекта и токсичности, особенно у больных с ее отсутствием (контроль анализов крови только перед проведением очередного курса, обследование для оценки эффективности терапии не чаще чем 1 раз в 8-10 недель, отказ от аудиометрии, эхокардиографии, коагулограммы и др. при отсутствии признаков соответствующей токсичности);
- перевод пациентов на лечение в другое медицинское учреждение, в котором нет вспышек COVID-19;
- выдача таблетированных препаратов на более длительный срок, например, на 2-3 месяца (по решению врачебной комиссии);
- расширение показаний для профилактического назначения Г-КСФ для пациентов с риском фебрильной нейтропении более 10%, рассмотрение вопроса о назначении профилактической антибиотикотерапии. При назначении Г-КСФ предпочтение следует отдавать пегилированному филграстиму, который вводится однократно после проведенного курса миелотоксичной терапии;
- обеспечение больного инструкцией на случай возникновения побочных эффектов с указанием препаратов и режимов их использования для купирования нежелательных явлений; больной должен быть обеспечен номером телефона и/или адресом электронной для связи с лечащим врачом в случае необходимости с рекомендацией немедленного телефонного контакта с лечащим врачом или, при невозможности, врачом скорой помощи в случае ухудшения самочувствия.

В настоящий момент нет абсолютных противопоказаний для проведения того или иного метода лекарственного противоопухолевого лечения, а также четких рекомендаций относительно последовательности их выполнения, **поэтому каждый конкретный клинический случай необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.**

**В настоящий момент отсутствуют показания к использованию противовирусных и других препа-**

**ратов, обладающих потенциальной противовирусной активностью, с профилактической целью у онкологических больных.**

#### Лучевая терапия

Лучевая терапия – высокоспецифический метод лечения, требующий особых навыков, которые нельзя приобрести за короткий срок. Персонал отделения радиотерапии контактирует с большим количеством входящих пациентов, риск заражения высок, и отсутствие мер защиты персонала ставит под угрозу функционирование отделения. Следует максимально ограничить личные контакты сотрудников, а часть из них целесообразно перевести на работу в условиях удаленного доступа.

С целью минимизации передачи инфекции необходимо:

- разграничить потоки пациентов дневного и круглосуточного стационара (к примеру, входящие пациенты проходят лечение в первой половине дня, после чего проводится текущая уборка и дезинфекция помещений, и на лечение приглашаются пациенты круглосуточного стационара);
- ограничить число лиц, сопровождающих больного;
- строго соблюдать санитарно-эпидемиологические правила и нормы (предварительная, текущая и заключительная уборка в зонах ожидания, в каньонах для аппаратов и в пультной, обязательная дезинфекция лечебного стола и фиксирующих приспособлений после каждого пациента);
- для минимизации числа пациентов в зоне ожидания назначать визиты на лечение строго по графику, при возможности соблюдать дистанцию 1,5 м между пациентами в зоне ожидания;
- при возможности выделить отдельный аппарат для проведения лучевой терапии больным детского и подросткового возраста.

При планировании лучевой терапии в условиях пандемии следует четко представлять ее цели и потенциальную эффективность. Больные, которым лучевая терапия проводится с радикальной целью, должны получить ее в сроки, не ухудшающие прогноз течения заболевания. У больных, которым лучевая терапия проводится адьювантно, дополнительно к ранее проведенному хирургическому или комплексному лечению, следует оценить ее вклад в улучшение отдаленных результатов. Если лучевая терапия снижает частоту локорегионарных рецидивов без влияния на общую продолжительность жизни, то можно обсуждать ее отмену. Паллиативная лучевая терапия должна быть рекомендована только в том случае, если ранее у больного были использованы другие методы контроля симптомов заболевания.

При планировании лучевой терапии следует отдавать предпочтение протоколам с гипофракционированием, если данная методика не ухудшает результаты лечения. Пролонгированное лечение в течение нескольких недель повышает риск заболевания пациента, что может привести к перерыву в лечении и негативно сказаться на его результатах. Одновременная химиолучевая терапия в

Начало на стр. 1

в условиях пандемии, а также нарастание собственной осторожности медиков вместе с осознанием представителей администраций учреждений потребности адекватно защищать сотрудников изменят ситуацию к лучшему, что продемонстрирует запланированный повторный опрос.

*Н.В. Дензгина, д.м.н., зав. радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета*

*Т. Митин, Университет Здоровья и Науки Орегона, Отделение радиационной медицины, Портленд, США*

период пандемии также повышает риск инфицирования с развитием серьезных осложнений [7], поэтому стоит от нее отказаться или предпочесть последовательный вариант химиолучевого лечения, к примеру, у больных раком лёгкого. Конкретные рекомендации по вариантам гипофракционирования при различных локализациях опухоли и по ситуациям, когда возможен отказ от облучения, обозначены различными группами экспертов [7,8]. Во время пандемии COVID-19 следует избегать использования методик активного контроля за дыханием из-за высокого риска инфицирования воздушно-капельным путём, для минимизации использования устройств, требующих дезинфекции. Рекомендуется использовать методику с задержкой дыхания на глубоком вдохе.

#### Профилактика развития инфекции в медицинском учреждении и защита персонала

С целью своевременной диагностики коронавирусной инфекции при планировании госпитализаций и поступлении больных в стационар необходимо тщательное выяснение жалоб и анамнестических данных для выявления возможных контактов с больными/инфицированными SARS-CoV-2. Целесообразно минимизировать время пребывания больных в стационаре в тех случаях, когда это возможно, за счет проведения химиотерапии в режиме стационара одного дня. Во многих странах (США, Саудовская Аравия, Корея, Китай) перед госпитализацией в онкологический стационар пациентам проводится тест на SARS-CoV-2, что позволяет исключить госпитализацию в клинику уже зараженных больных. Госпитализированным пациентам необходимо предоставить средства индивидуальной защиты (одноразовые медицинские маски) на время пребывания в стационаре. Больным, которым планируется очередной курс лечения, следует рекомендовать предварительное выполнение анализов крови амбулаторно с последующим телефонным контактом с лечащим врачом для оценки показателей крови и возможности проведения очередного курса, а также выяснения отсутствия/наличия симптомов коронавирусной инфекции. При наличии в анализе крови цитопении, не позволяющей провести запланированный курс химиотерапии, следует рекомендовать больному выполнение повторного анализа и перенос госпитализации на одну неделю. Следует обеспечить весь медицин-

ский персонал медицинскими масками, защитными очками, одноразовыми печатками, дезинфицирующими средствами.

Целесообразно выделить в учреждении карантинную зону, куда будут переводиться больные, контактировавшие с больными COVID-19. В карантинной зоне больные должны находиться в одноместной (при возможности) палате с ограничением внешних контактов и запретом на перемещение внутри учреждения. Больных с подтвержденной коронавирусной инфекцией необходимо перевести в инфекционный стационар; пациенты с отсутствием симптомов коронавирусной инфекции и отрицательным тестом на SARS-CoV-2 выписываются из карантина через 2 недели с возможностью продолжения запланированного лечения.

Весь медицинский персонал, работающий в карантинной зоне, должен быть обеспечен медицинскими респираторами N95, очками или защитным экраном, сменным одноразовым комбинезоном или халатом с шапочкой, сменными бахилами, перчатками. Каждая палата должна иметь диспенсер с дезинфицирующим раствором. Все больные в карантинной зоне должны быть обеспечены медицинскими масками.

Персонал, который не занимается непосредственно лечебной деятельностью, по возможности необходимо перевести на удаленную работу.

По решению администрации в отделениях может быть организована работа сотрудников «вахтовым методом» по сменам длительностью 14 дней (сформированные бригады сотрудников должны включать врачей, средний и младший медицинский персонал). Это позволит в случае заражения COVID-19 одного из членов бригады отправить всю бригаду на самоизоляцию, пациентов – в карантинную зону, а после дезинфекции продолжить работу в отделении силами другой бригады, не контактировавшей с заболевшим коллегой.

#### Литература:

1. Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» ([https://static2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/997/original/COVID-19\\_V5\\_Final.pdf](https://static2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/997/original/COVID-19_V5_Final.pdf))
2. Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337.
3. Yu J, Ouyang W, Chua m et al. SARS-

Продолжение на стр. 4

## COVID-19. НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ. РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ ХИРУРГОВ



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

Мне, как и многим из нас, пришлось пожить в эпоху развала СССР и последовавших за этим событий. Недавно нам казалось, что это были самые страшные времена, которые мы застали. Оказалось, что мы были оптимистами.

Однако, что бы ни происходило вокруг, мы остаемся врачами и надеемся на лучшее. Более того, мы остаемся врачами-онкологами и продолжаем лечить онкологических пациентов. И мы будем это делать, несмотря ни на что. Но в то же время необходимо как можно раньше осознать, что в ближайшее время мы не сможем это делать по привычным нам стандартам. Это касается и больных, получающих лекарственное лечение, но в первую очередь это коснется пациентов, которым нужны поднаркозные инвазивные вмешательства с или без последующей искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Как показывает опыт коллег из США и Евросоюза, вполне возможна ситуация, когда любой аппарат ИВЛ, любая точка доступа к кислороду, расходные материалы

для ИВЛ и средства для седации станут на «вес золота». Подобная ситуация потребует новой расстановки приоритетов в зависимости от того, насколько велик шанс необратимого изменения состояния пациента в ближайшее время. Все, что может подождать, будет откладываться. Американская коллегия хирургов разработала свой алгоритм, касающийся изменения подходов к хирургической (и связанной с ней химиотерапевтической и лучевой) активности в период эпидемии COVID [www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case]. К сожалению, отечественные рекомендации по борьбе с эпидемией охватывают лишь общие вопросы и отдельные категории (беременные, дети), в то время как онкологическая помощь в этот период не регламентирована. С моей точки зрения, американские рекомендации могут быть взяты за основу для разработки регламентов хирургической помощи в онкологии в нашей стране.

Рекомендации охватывают хирургию рака молочной железы, колоректального рака, торакальную онкологию, онкогинекологию и постоянно дополняются новыми разделами.

Наши американские коллеги, которые сейчас работают на фоне нарастающего потока пациентов с тяжелым течением COVID-19, обращают внимание на то, что даже в экстренной ситуации необходимы стратегическое планирование, взаимодействие между клиниками и разъяснительная работа с пациентами.

В настоящий момент в Москве ведется разработка и адаптация регламента для онкологической помощи, который после утверждения будет доступен на нашем сайте и может быть взят за основу другими регионами, если к тому моменту они не разработают собственные порядки.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ В КРУПНОМ БРИТАНСКОМ ГОСПИТАЛЕ ВО ВРЕМЯ ЭПИДЕМИИ COVID-19



**Оля О'Коннор**  
St George's Hospital,  
Лондон, Великобритания

По состоянию на 16 марта 2020 года в Великобритании был выявлен 1551 случай коронавирусной инфекции. Онкологические и гематологические заболевания являются фактором риска тяжелого течения COVID-19. Прежде всего, это связано с иммуносупрессией у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, или снижением иммунитета на фоне основного заболевания. Несмотря на то, что систематизированных данных о частоте и течении коронавируса у онкогематологических пациентов не так много, можно предположить повышение частоты осложнений со стороны органов дыхания с последующей искусственной вентиляцией легких, а также более высокий риск смерти.

В нашем отделении, как гематолог, я веду пациентов с разными гематологическими заболеваниями, как злокачественными (лейкозы, миеломы, лимфомы), так и доброкачественными (гемоглобинопатии, иммунные тромбоцитопении, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура и другие).

В начале эпидемии мы оценили оптимальные варианты тестирования пациентов на наличие коронавируса (COVID-19), а также провели стратегию планирования лечения основного заболевания и наблюдения онкологических больных. На сегодняшний день (16.03.2020) в нашей клинике было выявлено 43 пациента, положительных по COVID-19, из них 3 человека скончались, 5 были выписаны и 35 находятся в клинике (из них 7 пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации). В пределах клиники приемное отделение разбили на две части: «респираторная» часть, в которой поступившим пациентам выполняется тест на COVID-19 двумя медицинскими сестрами по протоколу защиты, и «чистая» часть, куда поступают больные, негативные по COVID-19. Гематологические пациенты без симптомов вируса могут поступать сразу в гематологическое отделение для уменьшения риска заражения в приемном покое.

**В данный момент в нашей работе**

**мы используем следующий подход:**

1. Все специфическое лекарственное лечение у онкологических пациентов с COVID-19 приостанавливается, включая системную биологическую терапию и иммуносупрессивную химиотерапию. Лекарственное лечение возобновляется, только когда пациент полностью здоров и тест на COVID-19 отрицательный (количество отрицательных тестов, необходимых для подтверждения негативного статуса, уточняется). Также любые пациенты с подозрением на инфекцию не получают противоопухолевую терапию, пока не будет подтвержден отрицательный результат. Тестирование на коронавирус проводится собственным тестом ПЦР внутри клиники. Лаборатория обязана сообщить результат в течение 24 часов.
2. Мультидисциплинарные консилиумы по тактике лечения пациентов проводятся дистанционно или очно, но менее регулярно. Дистанционные консультации пациентов организуются все чаще.
3. Радиотерапия разрешена, но пациенты с подозрением на COVID-19 не перенаправляются в клинику радиотерапии.
4. Частота всех рутинных визитов и процедур наблюдения была сокращена (например, стандартные 3-6-месячные наблюдения стабильных пациентов в ремиссии, пациентов после трансплантации и т.д.), по возможности пациенты консультируются по телефону.
5. Лекарственное лечение у бессимптомных пациентов продолжается в дневном стационаре или поликлиническом отделении, но если во время терапии обнаруживается, что у пациента есть симптомы (кашель, температура) коронавируса, то пациент изолируется, противоопухолевое лечение отменяется и выполняется анализ на респираторные патогены и отдельный анализ на COVID-19. Все положительные пациенты переводятся из гематологической/онкологической палаты в COVID-палаты, где проводится ежедневный обход специальной COVID-командой врачей. Идеальным вариантом первичной оценки статуса пациента на предмет инфекции коронавируса может быть коммуникация с медсестрой или регистратурой по телефону за день до визита в клинику и оценка жалоб пациента (температура, кашель, слабость).
6. Плановые хирургические вмешательства также переносятся.
7. Пациентам с низким и промежуточным риском не проводятся трансплантации костного мозга. К сожалению, это сопряжено с проблемами будущего поиска нового донора. В Великобритании большое количество пациентов получает костный мозг для трансплантации из-за рубежа. Закрытие границ может привести к трудно-

стям в поиске доноров. Пациентам высокого риска зачастую проводится плановая трансплантация с объяснением последствий процедуры, однако и они по возможности откладываются.

**В качестве примера хочется привести клинический случай.**

**Пациентка А., 68 лет.**

В анамнезе острый В-клеточный лимфобластный лейкоз с транслокацией 4;11. Пациентка получала лечение по протоколу UKALL60+, которое завершила в апреле 2018 г. Из сопутствующих заболеваний – хроническая почечная недостаточность и гистерэктомия в анамнезе. В клинику поступила 12 марта после того, как была обнаружена нейтропения и циркулирующие бласты в крови. Иммунофенотипирование подтвердило бласты как при первоначальном диагнозе. 13 марта у пациентки поднялась температура 38,7°C, и она начала лечение по протоколу нейтропении антибиотиками внутривенно (пиперациллин + тазобактам и амикацин). На фоне лечения температура нормализовалась, легкие были чистыми.

При первом эпизоде гипертермии были выполнены рутинные исследования:

- бактериология крови,
- рентгенография грудной клетки,
- бактериологический анализ мочи,
- тест на COVID-19.

Что касается химиотерапии, пациентка начала прием дексаметазона и подписала согласие на лечение блинатумомабом (Blinatumomab).

14 марта результат теста на COVID-19 оказался положительным. Пациентка была обсуждена с инфекционистами на предмет перевода в COVID-палату или в бокс с нейтральным давлением. 16 марта снова поднялась температура до 39°C. Больная отметила затруднение дыхания, требующее оксигенации в объеме 1 литра. Специфическая терапия была приостановлена с момента получения положительного теста, за пациенткой установлено наблюдение до разрешения коронавирусной инфекции (один или два последовательных негативных теста). 17 марта после симптоматической терапии у пациентки была отмечена положительная динамика.

Таким образом, COVID-19 является несомненным фактором риска у онкологических и онкогематологических пациентов. Организация помощи требует минимизации количества визитов в клинику, своевременного тестирования, отмены противоопухолевой терапии всем инфицированным пациентам, возобновления и продолжения ее у негативных больных.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ  
RUSSCO

9-10  
ИЮЛЯ 2020

Москва  
Ренессанс  
Монарх

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO  
**ИММУНО-  
ОНКО-  
ЛОГИЯ**

www.rosoncweb.ru

# ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ASTRO ПО ПЛАНИРОВАНИЮ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ В РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КЛИНИКАХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Американское общество радиотерапевтов (ASTRO) опубликовало свои рекомендации по планированию помощи в период пандемии коронавируса.

## Общие рекомендации

В каждом лечебном учреждении, следуя рекомендациям ВОЗ и локальных организаций здравоохранения, необходимо разработать руководства по планированию помощи в период пандемии COVID-19.

В соответствии с принципами ВОЗ рекомендуется мытье рук и социальное дистанцирование в клинике. Значимым является частое мытье рук в течение не менее 20 секунд или использование дезинфицирующего средства для рук на основе 60% спирта – перчатки не являются заменой. Не обменивайтесь рукопожатием и не касайтесь своего лица. Многочисленные учреждения рекомендуют разрешить посещение радиотерапевтических клиник только для пациента и одного взрослого, сопровождающего пациента. Залы ожидания небольшой вместимости и зоны ожидания перед непосредственным проведением лучевой терапии могут быть доступны только для пациентов, стремясь к социальному дистанционированию, когда это возможно (от 1 до 3 метров).

В настоящее время не было опубликовано каких-либо конкретных доказательств или указаний по использованию масок у онкологических больных, в том числе масок типа N95. Пациентам и врачам настоятельно рекомендуется следовать общим рекомендациям локального регулятора по ношению маски. Тем не менее, в отделениях с большим потоком пациентов, таких как отделения лучевой терапии, консенсус рабочей группы рекомендует следующее:

- одобрить ношение обычных хирургических масок (не N95) радиотерапевтами при оказании помощи всем пациентам, если локальная система здравоохранения может финансово поддержать такое мероприятие;
- применить меры защиты по распространению вируса капельным путем у пациентов, инфицированных или с подозрением на COVID-19.

Главная цель – снизить риск передачи COVID-19 и позволить продолжить лечение основного заболевания пациентам, которым оно необходимо и может принести наибольшую пользу. Учитывая ожидаемое сокращение ресурсов и персонала, у каждого пациента необходимо учитывать, можно ли избежать лучевой терапии или отложить лучевую терапию в данный момент и, если нет, предпочтительнее использовать гипофракционирование.

## Скрининг

Поскольку онкологические больные особенно уязвимы, должен быть предусмотрен процесс проверки всех пациентов и сопровождающих их родственников, поступающих в отделение – либо у входа в больницу, либо на стойке регистрации отделения, либо в приемном покое. Типичные вопросы, которые задаются пациенту, включают: «У вас была температура, кашель или затрудненное дыхание в последние 48 часов?» и «Были ли у вас зафиксированы положительные результаты теста на COVID-19 или вы общались с человеком, инфицированным COVID-19 за последние 14 дней?». Новых пациентов нужно расспрашивать на предмет недавних путешествий, как внутренних, так и международных, или недавнего круиза или полета на самолете. Если позволяет кадровый потенциал, всем пациентам, которым планируется терапия, следует до прихода в клинику задавать вышеуказанные вопросы по телефону за день до их визита, и, если это необходимо, их визит может быть отложен или изменен на дистанционную консультацию (телемедицина). Пациенты, уже находящиеся на лечении, должны проходить скрининг перед каждой фракцией. В идеале, пациенты с положительным тестом на COVID-19 должны самостоятельно изолироваться и контролировать свое состояние, следуя местным рекомендациям. Посетители с симптомами не должны сопровождать пациентов в клинику.

## Рекомендации по контрольному наблюдению пациентов, получивших радиотерапию

Пациентам, находящимся под контрольным наблюдением по поводу основного заболевания, рекомендуется по возможности перенести плановый визит в клинику или заменить его на дистанционную (телемедицинскую) консультацию, если это необходимо. Все посещения пациентов с положительной реакцией на COVID-19 следует отложить до тех пор, пока они не будут излечены от вируса. Больные раком молочной железы и раком предстательной железы, которые только что завершили курс лучевой терапии и у которых отсутствуют нежелательные явления после лечения, не должны посещать клинику не менее 3 месяцев, им также рекомендуются дистанционные консультации. Контрольное обследование и наблюдение у всех других пациентов должны быть запланированы на индивидуальной основе лечащим врачом. Пациентам с бессимптомным течением может потребоваться повторное посещение каждые три-шесть месяцев. Необходимо

практиковать совместные консилиумы с другими членами онкологической команды. Пациенты с осложнениями после лечения, независимо от интервала времени после завершения радиотерапии, или пациенты с другими проблемами должны проходить обследование в соответствии с графиком.

## Назначение консультаций и проведение лечения новым пациентам

Консультации новых больных могут проводиться в индивидуальном порядке в зависимости от срочности ситуации после обсуждения с лечащим врачом (например, после предварительной оценки документов до осмотра пациента). Примеры несрочных случаев, которые могут быть отложены на два или более месяцев, включают больных раком предстательной железы, раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию, и пациентов с доброкачественными поражениями ЦНС, такими как менингиомы или шванномы. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать задержек в консультациях и радиотерапии, которые могут негативно повлиять на потенциально излечимых пациентов. Сокращение штата может привести к задержкам в планировании помощи.

Пациентам, у которых лучевая терапия проводится с паллиативной целью, следует также проводить скрининг на предмет исключения лучевой терапии из плана лечения (например, если она считается бесполезной при очень плохом прогнозе пациента (например, статус ECOG 3), или если вместо этого могут использоваться другие паллиативные методы). Лучевая терапия может откладываться (например, в случае боли при метастазах в кости) за исключением функциональных или угрожающих жизни ситуаций (например, компрессия спинного мозга, компрессия сауда equina, компрессия черепных нервов, синдром верхней полой вены, обструкция дыхательных путей, кровохарканье или другие кровотечения из опухоли).

## Режимы лучевой терапии

Несмотря на вероятность сокращения персонала, радиационные онкологи должны следовать соответствующим рекомендациям, основанным на фактических данных (например, NCCN), при этом стремясь к как можно более короткому курсу лучевой терапии (например, однофракционное лечение боли в кости, гипофракционирование, где это необходимо, например, рак молочной железы, рак предстательной железы).

Источник: веб-сайт ASTRO.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ В АВСТРАЛИИ В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19



Наталья Митина  
University of Queensland,  
Австралия

В онкологических клиниках и радиотерапевтических отделениях в Австралии есть меры, направленные на снижение риска для пациентов. Они включают:

1. Все консультации, проведение которых технически представляется возможным по скайпу или телефону, организуются удаленно. Это снижает риск передачи вируса.
2. Выбираются режимы лечения/фракционирование, позволяющие максимально сократить число дней, в которые пациент должен приехать на облучение. Например, 1 фракция в 8 Грей, а не 5 фракций по 4 Грея для паллиативной помощи. Или 15 фракций для рака молочной железы без дополнительного облучения ложа.
3. Не начинать лечение, если мож-

но безопасно отложить его начало, например, при раке предстательной железы (пациент на гормональной терапии), протоковым раке молочной железы in situ.

4. Все работники клиники, кто может работать удаленно, работают из дома, включая радиационных терапевтов и техников, которые разрабатывают план облучения, и, например, тех секретарей, которые бронируют время облучения на акселераторе и т.д.

5. Если у пациента есть температура и симптомы, ему надевается маска и он отправляется на консультацию инфекционистов, которые решают, нужно ли брать анализ на COVID-19. Тест выполняется в течение 24-48 часов методом ПЦР. До получения результатов теста возвращаться в клинику запрещается.

Также рассматривается риск «потери персонала». Все разбиты на маленькие группы, в которых работают. Нет ротации между группами, соответственно, если 1 человек заболевает, тогда на карантин отправится только его небольшая группа, а не все отделение.

Нас попросили убрать все личные вещи из кабинетов. Это позволяет легко провести стерилизацию всего в случае, если в кабинете побывае инфицированный человек. Плюс мы можем использовать кабинет в качестве изолятора или палаты, если будет острая необходимость.

Основные отличия нашего плана от рекомендаций ASTRO – это в использовании масок. У нас считают, что маска должна быть на больном, а не на персонале.

Начало на стр. 1

CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China JAMA Oncology 2020 Mar; doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980.

4. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>

5. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>

6. [https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HCL\\_Patient\\_Scheduling\\_Recs\\_during\\_COVID.pdf](https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HCL_Patient_Scheduling_Recs_during_COVID.pdf)

7. You B, Ravaud A, Canivet A, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. The Lancet Oncology; Published online 25 March 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30204-7)

8. Simcock R, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. Clin Translat Radiat Oncol 2020;22:55-68

9. Coles CE et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. Clin Oncology 2020;32:279-281

Полезные источники информации о пандемии COVID-19

1. <https://covid19.rosminzdrav.ru/>

2. [https://rospotrebнадзор.ru/about/info/news\\_time/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=13566](https://rospotrebнадзор.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT_ID=13566)

3. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

4. <https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx>

5. <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>

6. <https://www.esmo.org/newsroom/covid-19-and-cancer?hit=ehp>

7. [https://melanomapro.ru/var/www/i.samoilenko/data/www/melanomapro.ru/backend/web/uploads/events\\_programs/Melanoma\\_COVID\\_19.pdf](https://melanomapro.ru/var/www/i.samoilenko/data/www/melanomapro.ru/backend/web/uploads/events_programs/Melanoma_COVID_19.pdf)

8. <http://nmicr.ru/news/covid-19/>

В написание и обсуждении данных рекомендаций принимали участие, следующие специалисты (в алфавитном порядке):

Волкова М.И. (Москва)

Гладков О.А. (Челябинск)

Деньгина Н.В. (Ульяновск)

Карасева В.В. (Москва)

Митин Т. (Портленд)

Моисеенко В.М. (Санкт-Петербург)

Носов Д.А. (Москва)

Петровский А.В. (Москва)

Проценко С.А. (Санкт-Петербург)

Самойленко И.В. (Москва)

Слепов Е.В. (Красноярск)

Стаценко Г.Б. (Омск)

Стенина М.Б. (Москва)

Трофимова О.П. (Москва)

Трякин А.А. (Москва)

Тюляндин С.А. (Москва)

Тюляндина А.С. (Москва)

Федянин М.Ю. (Москва)

# НОВЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19



**Деньгина Наталья Владимировна**  
ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер»,  
Центр Томотерапии  
«ЭрСпей», Ульяновск

Несмотря на шагающую по планете коронавирусную инфекцию, большинство центров/отделений лучевой терапии в мире продол-

жают работать и проводить облучение нуждающимся в нем онкологическим больным. Но при этом особые условия работы, продиктованные пандемией, заставляют экспертов пересмотреть подходы к лучевой терапии конкретных локализаций, как минимум для того, чтобы минимизировать число визитов наших пациентов в отделение лучевой терапии, но при этом не ухудшить отдаленные результаты.

Группа экспертов по лучевой терапии рака молочной железы (в списке – известнейшие специалисты) сформулировала обновленные рекомендации и опубликовала их в журнале *Clinical Oncology*. Рекомендации базируются на уже достаточно большом количестве исследований, хотя, как признают авторы, не всегда были достигнуты 1-2 уровни доказательности, поэтому преимущества и риски обязательно должны быть обсуждены с пациентом. Итак, эксперты рекомендуют:

1. Однозначно **отказаться от проведения облучения** у пациенток в

возрасте старше 65 лет (или даже моложе, но с явной сопутствующей патологией) после органосохраняющей операции по поводу инвазивного РМЖ с размером опухоли до 3 см, с чистым краем резекции и невовлеченными лимфоузлами, G1-2, ER/PR+, Her2/neu-, которым в дальнейшем планируется гормональная терапия.

2. **Ограничиться лишь 5 фракциями** у больных с невовлеченными лимфоузлами, которым необходима лучевая терапия после органосохраняющей операции, но не требуется буст. Варианты подразумевают: 28-30 Гр по 1 фракции в неделю или 26 Гр за 5 последовательных фракций в течение недели. Рекомендация основана на данных исследований FAST и FAST Forward, в которых вышеупомянутые режимы продемонстрировали схожесть с режимом 40 Гр за 15 фракций, хотя результаты в отношении риска локального рецидива за 5 лет пока не получены.

3. **Избегать буст** у большинства пациенток за исключением тех,

кому 40 и менее лет или более 40 с наличием явных факторов риска (позитивный край резекции и невозможность выполнения повторного оперативного вмешательства). Этап подведения буста также должен быть максимально сокращен, например, 12 Гр за 4 последовательных фракции.

4. **Отказаться от облучения зон региональных лимфоузлов** у пациенток в постменопаузе в случае T1, G1-2, ER/PR+, Her2/neu- после органосохраняющей операции и биопсии сторожевого лимфоузла при обнаружении 1-2 микрометастазов в них. Таким пациенткам вполне подходит вариант гипофракционированного облучения (см. пункт 2).

5. **Проводить умеренно гипофракционированное адъювантное облучение** всем нуждающимся в нем больным (40 Гр за 15 фракций в течение 3 недель на молочную железу или грудную стенку и зоны региональных лимфоузлов). Подобный подход уже является стандартным во многих странах и должен стать общепри-

нятым в условиях пандемии, в том числе и после реконструктивных операций.

Жизнь в условиях пандемии накладывает отпечаток на нашей профессиональной деятельности. Укорочение курсов лучевой терапии при РМЖ либо отказ от них, если риск минимален, во всех клинических ситуациях пока продиктован необходимостью, учитывая, что пациентки с РМЖ традиционно составляют наибольший поток больных радиологических центров. Однако есть прочная уверенность, что это «временное» вскоре станет «постоянным», поскольку продемонстрирует адекватность, безопасность и эффективность подобного подхода уже не на тысячах – а на сотнях тысяч больных по всему миру.

*Источник: Coles CE, et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. Clin Oncology. 2020; 32: 279-281.*

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ В РОССИЙСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19

Распространение коронавируса по планете стало самой злободневной темой на протяжении уже нескольких недель. Венценосный агрессивный вирус уже изменил нашу жизнь, наши планы и привычную реальность. Жизнь практикующего врача онкологического учреждения изменилась вдвойне: внеся коррективы в свою внебольничную действительность, мы еще должны постоянно думать о наиболее эффективной организации работы для максимального снижения риска попадания вируса в каждое отделение, где находятся одни из наиболее уязвимых категорий пациентов – онкологические больные в процессе своего лечения, оперативного, лекарственного или лучевого. Как было продемонстрировано китайскими авторами, частота тяжелых последствий инфекции у онкологических пациентов может достигать почти 40% ([rosoncology.ru/news/oncology/2020/03/16/](https://rosoncology.ru/news/oncology/2020/03/16/)). Можно продолжать уговаривать себя, что надвигающийся на страну вирус не страшнее предыдущих, повторять, как мантру, слова о преувеличении опасений – ярчайшие примеры из различных уголков мира демонстрируют, что недооценка ситуации чревата катастрофой.

В социальных сетях, а также в новостной колонке Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) мы не раз уже знакомы с примерами реорганизации работы отделений радиотерапии в центрах Великобритании, Австралии и др. Происходят ли какие-то изменения в онкологических учреждениях в России? Предлагаю коллегам поделиться своим опы-

том, а для начала расскажу, что мы посчитали необходимым сделать у себя – в радиологическом отделении среднестатистического регионального онкологического диспансера.

Радиологическое отделение ГУЗ ОКОД г. Ульяновска рассчитано на 60 коек круглосуточного и 60 коек дневного стационара, и пока мы – единственные, кто обеспечивает население города и области (около 1,2 млн. человек) радиотерапевтической помощью. Площадь региона превышает площадь многих европейских государств, скажем, Бельгии – но при этом отделение одно, поэтому койки в круглосуточном стационаре никогда не пустуют. Помимо пациентов дневного стационара, ежедневно приезжающих на лучевое или химиолучевое лечение, практически всегда лечится несколько амбулаторных пациентов: они получают короткие курсы лучевой терапии, чаще всего с паллиативной целью, без оформления истории болезни. В наиболее напряженные периоды через отделение проходит ежедневно до 150 человек.

Основную опасность в плане проникновения вируса несут входящие больные – дневной стационар и амбулаторные. Обычно они беспрепятственно проходят по отделению, порой в сопровождении родственников, общаются с врачом, друг с другом, при необходимости получают процедуры. В первую очередь мы постарались полностью разграничить потоки пациентов, круглосуточных и дневных, и с этой целью было сделано следующее:

1. Пациенты круглосуточного и дневного стационара попадают в отделение через два различных входа (основной и служебный), при этом дневные пациенты сразу через служебный вход (где развернут временный гардероб) оказываются в лечебном блоке, круглосуточные остаются непосредственно в отделении. Эти части корпуса разделены между собой дверью, через которую пациентам дневного стационара вход непосредственно в отделение запрещен. Оформление медицинской документации для них производится там же, в лечебном блоке. Осмотр, общение и консультации с врачом происходят по вызову по прибытии пациента.

2. Пациенты дневного стационара обязаны носить маску. При возникновении малейших новых (не связанных с уже имеющимися по причине онкологического заболевания) признаков недомогания мы просим их оставаться дома и предупредить лечащего врача о возникших проблемах по телефону, чтобы совместно определить дальнейшую тактику.

3. Сначала в блоке лучевой терапии получают лечение только пациенты дневного стационара, они распределены по времени для недопущения скученности в зале ожидания. После того, как пролечен последний амбулаторный пациент, проводится уборка, обработка любых контактных поверхностей дезинфицирующими растворами, кварцевание либо обеззараживание с помощью рециркуляторов и затем поочередно на лечение приглашаются пациенты круглосуточного стационара. Таким образом, пациенты двух стационаров не пересекаются между собой.

4. Текущая уборка всех помещений проводится каждые 1,5-2 часа, с такой же частотой обрабатываются все дверные ручки. У всех входных дверей в лечебном блоке имеются диспенсеры с антисептиком.

5. Пациентам круглосуточного стационара запрещено покидать отделение и непосредственно контактировать с проходящими родственниками. На эти драконовские меры приходится идти, несмотря на регулярное возмущение и жалобы, прежде всего, родственников больных. Помочь может обычная беседа с пациентами, с разъяснением всей серьезности ситуации, ответственности, которую мы, медики, несем перед ними и перед обществом, ограничивая рамками отделения то пространство, где находится хрупкий онкологический больной, получающий сложное токсичное лечение, в котором мы отказываем ему не имея права, – обрабатываемое, дезинфицируемое пространство, где сам пациент и медперсонал может чувствовать себя в относительной безопасности. Ради соображений безопасности подавляющее большинство больных будет готово пойти на подобные жертвы. Подтверждением тому являются часто наблюдаемые теперь «переговорные» подоконники с пациентами, общающимися с родственниками через оконное стекло – по телефону.

6. Мы переходим на укороченные курсы лучевой терапии – в тех ситуациях, когда это возможно и не угрожает увеличением числа лучевых осложнений: умеренное гипофракционирование при проведении адъювантного облучения при раке молочной железы даже после мастэктомии, гипофракциониро-

вание при раке простаты, легкого, прямой кишки и др., ограничение только внутрисполостной вагинальной брахитерапией у больных раком эндометрия промежуточного и – частично – высокого риска. Мы практически готовы не проводить облучение с паллиативной целью тем пациентам, у которых шанс получить позитивный ответ заведомо невысок. Мы планируем максимально отсрочить лечение, если это возможно: у больных раком простаты, находящихся на гормонотерапии, у пациенток, прооперированных по поводу рака молочной железы, получивших химиотерапию или находящихся на гормонотерапии. Подобные клинические ситуации являются предметом обсуждения мультидисциплинарного или радиотерапевтического консилиума совместно с пациентом, которому будут обозначены возможные преимущества и проблемы выбранного подхода.

Без сомнения, предупредительные организационные меры в рамках целого учреждения онкологического профиля могут выглядеть значительно масштабнее. Проблем немало в любом центре, начиная от недостатка защитной одежды и заканчивая хроническим недостатком аппаратов ИВЛ. Но каждому из нас надо начинать со своего участка «фронта», со своего отделения.

Все желающие поделиться своим опытом организации работы в условиях надвигающейся угрозы дальнейшего распространения COVID-19 могут присылать заметки на адрес [indigo.radonc@gmail.com](mailto:indigo.radonc@gmail.com).

# ДОБАВЛЕНИЕ КАПЕЦИТАБИНА К СТАНДАРТНОЙ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

Наличие тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) у операбельных больных сочетается с высокой частотой прогрессирования заболевания, показатель которой составляет 8% при I стадии и увеличивается до 40% при III стадии [1]. В связи с этим оправдан поиск более эффективных методов лечения операбельного ТНРМЖ. Одним из таких подходов стало проведение предоперационной химиотерапии с последующим оперативным лечением. Более чем 50% больных достигают морфологически полной регрессии опухоли при использовании современных режимов химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов, что сочетается с низким риском прогрессирования и хорошим прогнозом. У остальных больных на операции обнаруживается остаточная после химиотерапии опухоль, что существенно повышает риск прогрессирования заболевания. В исследовании CREATE-X у больных РМЖ с резидуальной опухолью после предоперационной химиотерапии изучали роль добавления капецитабина адьювантно для снижения риска прогрессирования в послеоперационном периоде [2]. Проведение 6-8 стандартных курсов лечения капецитабином увеличило 5-летнюю безрецидивную выживаемость по сравнению с плацебо с 74% до 82,8% (достоверное снижение относительного риска прогрессирования на 30%) и 5-летнюю общую выживаемость с 83,9% до 89,6% (достоверное снижение относительного риска смерти на 40%). Особенно впечатляющие результаты были получены в запланированном анализе лечения больных ТНРМЖ: 5-летняя безрецидивная выживаемость увеличилась с 56,1% до 69,8% (снижение относительного риска прогрессирования на 42%), 5-летняя общая выживаемость –

с 70,3% до 78,8% (снижение относительного риска смерти на 48%). Результаты этого исследования стали основанием рекомендовать проведение дополнительной адьювантной терапии капецитабином больным ТНРМЖ, не достигшим полной морфологической регрессии опухоли после предоперационной химиотерапии. Такая рекомендация имеется в клинических рекомендациях АОР и практических рекомендациях RUSSCO.

Но многим больным операбельным ТНРМЖ начинают лечение с операции и затем назначают адьювантную химиотерапию. Результаты исследования CREATE-X позволяли предположить, что дополнительное назначение капецитабина после окончания стандартной адьювантной химиотерапии с включением антрациклинов и таксанов также может улучшить отдаленные результаты лечения. Тестированию этой гипотезы было посвящено исследование испаноговорящей кооперированной группы GEICAM/SIBOMA, в которое включались только радикально оперированные больные ТНРМЖ с IC и более стадией [3]. Все они получали предоперационно или адьювантно стандартную химиотерапию с включением антрациклинов и таксанов, после окончания которой рандомизировались в группу наблюдения или лечения капецитабином в суточной дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно в течение 14 дней каждые 3 недели 8 курсов. Основными критериями эффективности была медиана времени до прогрессирования. В исследовании было включено 876 больных, средний возраст которых составил 50 лет, у 71% опухоль была высокой степени злокачественности (G3), у 62% – II стадии, метастазы в лимфоузлы отсутствовали у 56%, неоадьювантная и адьювантная терапия были проведены 18% и 80% пациентам соответственно. Запланированное лечение капецитабином в полном объеме завершили 75% больных.

При медиане наблюдения 7,4 года 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 79,6% в группе капецитабина и 76,8% в группе наблюдения, что соответствует недостоверному снижению относительного риска прогрессирования на 18% (p=0,082). Также не было отмечено достоверного улучшения 5-летней общей выживаемости, которая составила 86,2% и 85,9% соответственно. При подгрупповом анализе безрецидивной выживаемости не отмечено выигрыша от назначения капецитабина у больных независимо от менопаузального статуса, ранее проведенной химиотерапии, характера поражения подмышечных лимфоузлов.

Частота токсических проявлений различной степени составила 97,3% и 99,3% в группах капецитабина и наблюдения. Побочные эффекты 3-4 степени отмечены у 40,6% больных в группе капецитабина. В группе капецитабина 5 (1,1%) больных умерли на фоне лечения, в двух случаях смерть была обусловлена приемом препарата (септический шок без нейтропении и печеночная недостаточность).

Таким образом, данное исследование не доказало улучшения безрецидивной выживаемости при добавлении 8 курсов лечения капецитабином к стандартной неоадьювантной или адьювантной терапии. В группе больных, получавших капецитабин, отмечена лучшая 5-летняя безрецидивная выживаемость (79,6%) по сравнению с группой наблюдения (76,8%), однако разница не достигла статистической достоверности. Статистическая гипотеза для этого исследования исходила из ожидаемой 5-летней безрецидивной выживаемости 64,7% в группе контроля, что оказалось существенно ниже реальной безрецидивной выживаемости в данном исследовании. В исследовании CREATE-X 5-летняя безрецидивная выживаемость в контрольной группе составила 56,1%. Исходя из полученных результатов, чтобы доказать преимущество добавления капецитабина, в исследовании GEICAM/SIBOMA надо было включить более 3000 больных. Результаты исследования не противоречат результатам CREATE-X, так как в последнее исследование включались больные с резидуальной опухолью после проведенной предоперационной химиотерапии, имеющие высокий шанс прогрессирования. В этом случае проведение адьювантной терапии капецитабином улучшило отдаленные результаты. Следует отказаться от добавления капецитабина к стандартно проводимой адьювантной химиотерапии больных ТНРМЖ в связи с отсутствием убедительных свидетельств об улучшении безрецидивной выживаемости у этой категории больных.

## Литература:

1. Li X, Yang J, Peng L, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017; 161: 279-287.
2. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2147-2159.
3. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase II trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003-11\_SIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol.* 2020; 38: 203-213.

## FDA ОДОБРИЛО НЕРАТИНИБ В КОМБИНАЦИИ С КАПЕЦИТАБИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

25 февраля Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило нератиниб в комбинации с капецитабином для лечения больных метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, получивших две и более линии терапии с включением анти-HER2 препарата.

Нератиниб является пероральным, необратимым ингибитором тирозинкиназы пан-HER-рецепторов, действующим на ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2) и ErbB4 (HER4).

Эффективность нератиниба изучалась в многоцентровом рандомизированном исследовании 3 фазы NALA. 621 пациентка была рандомизирована в соотношении 1:1:

- в группу нератиниба (240 мг, перорально, один раз в день, дни 1-21 каждого цикла) в комбинации с капецитабином (750 мг/м<sup>2</sup>, перорально, два раза в день, дни 1-14 каждого цикла) или
- в группу лапатиниба (1250 мг, перорально, один раз в день, дни 1-21 каждого цикла) в комбинации с капецитабином (1000 мг/м<sup>2</sup>, перорально, два раза в день, дни 1-14 каждого цикла).

Лечение проводилось до прогрессирования болезни или непереносимой токсичности. Главными критериями эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ).

Медиана ВБП составила 5,6 месяца (95% ДИ: 4,9-6,9) в группе больных, получавших нератиниб с капецитабином, и 5,5 месяца (95% ДИ: 4,3-5,6) в группе лапатиниба с капецитабином (HR=0,76; p=0,0059). Однолетняя ВБП была 29% против 15% соответственно. Медиана ОВ также была выше в абсолютных цифрах в группе нератиниба (21 месяц; 95% ДИ: 17,7-23,8) по сравнению с группой лапатиниба (18,7 месяца; 95% ДИ: 15,5-21,2; HR=0,88; p=0,2086). Частота объективных ответов составила 32,8% по сравнению с 26,7% соответственно. Медиана продолжительности ответа была 8,5 месяца и 5,6 месяца в этих группах.

Наиболее частыми побочными реакциями любой степени (>5%) в группе нератиниб плюс капецитабин были диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, запор, усталость/астения, снижение веса, головкружение, боль в спине, артралгия, инфекция мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, вздутие живота, почечная недостаточность и мышечные спазмы. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени были диарея, тошнота, рвота, усталость и снижение аппетита.

Источник: веб-сайт FDA.

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ  
RUSSCO

2-3  
октября  
2020

Москва  
Кортгьярд  
Марриотт

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

# ОНКО-ГИНЕКОЛОГИЯ

www.rosoncoweb.ru

# КИТРУДА®

## меняет представления о выживаемости

### Показания к применению препарата Китруда®<sup>1</sup>



Рак легкого\*



Меланома



ПКР



кЛХ



РШМ



Опухоли  
с MSI-H



Рак головы  
и шеи



Уротелиальный  
рак



Рак желудка



ГЦР

\* Препарат Китруда имеет показания к применению при мелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого  
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

**Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда®** в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-061119

**Торговое название:** Китруда®. **МНН** – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома - лечение взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов после хирургического лечения. **Мелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** - в комбинации с химиотерапией (препарат платины и пеметрексед) в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ; в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). В качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$  опухолевыми клетками, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию. **Мелкоклеточный рак легкого** - для пациентов с местнораспространенным или метастатическим мелкоклеточным раком легкого, которые ранее получали две или более линии терапии. **Рак головы и шеи** - рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** – у взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более линий предшествующей терапии. **Уротелиальная карцинома** - местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD L1 (CPS  $\geq 10$ ) или при невозможности проведения химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** - рецидивирующая местно-распространенная или метастатическая аденокарцинома желудка или пищевода-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) при прогрессировании на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетной терапии препаратами анти-HER2/neu. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** – у пациентов с распространенными опухолями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию. **Гепатоцеллюлярная карцинома** – при прогрессировании на анти-ангиогенной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). **Рак шейки матки** - рецидивирующий или метастатический рак шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS  $\geq 1$ ) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии. **Почечно-клеточный рак** – в комбинации с акситинибом показан в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР). **Противопоказания:** Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 4948 пациентов с распространенной меланомой, меланомой 3-й стадии после хирургического лечения (адъювантная терапия), НМРЛ, кЛХ, уротелиальной карциномой или раком головы и шеи. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10%) при применении препарата Китруда® были утомляемость (34,1%), сыпь (22,7%), тошнота (21,7%), диарея (21,5%) и зуд (20,2%). Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с химиотерапией изучалась в клинических исследованиях у 791 пациента с НМРЛ. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (49%), анемия (48%), усталость (38%), запор (34%), диарея (31%), нейтропения (29%) и снижение аппетита (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), снижение аппетита (30%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%), тошнота (28%). Данные по **иммуноопосредованным нежелательным реакциям** основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 10,4%, гипертиреоз – 4,0%, пневмонит – 3,7%, колит – 2,0%, гепатит – 0,8%, гипопизит – 0,6%, нефрит – 0,3%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые кожные реакции – 1,3%; тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. RU-KEY-00265\_12.2019



000 «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msdu.ru.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00311\_01.2020

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

**Тюляндин Сергей Алексеевич, Председатель Российского общества клинической онкологии, Москва**

Несмотря на победное шествие ингибиторов контрольных точек иммунного ответа моноклональных антител, блокирующих PD-1 или PD-L1, нам еще мало известно об их отдаленных результатах у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Отдаленные результаты двух исследований по применению пембролизумаба были опубликованы в Journal of Clinical Oncology. Более ранние результаты этих исследований после достижения конечных точек уже были опубликованы и послужили основанием для регистрации препарата в качестве стандарта лечения первой и второй линии больных НМРЛ [1,2].

В исследование KEYNOTE 189 включались больные метастатическим неплоскоклеточным раком легкого с отсутствием активирующих мутаций, ранее не получавшие лекарственного лечения [3]. После рандомизации в соотношении 2:1 они получали либо пембролизумаб в дозе 200 мг, либо плацебо каждые 3 недели 35 введений. Все больные получали химиотерапию пеметрекседом и производными платины по выбору врача (цисплатин или карбоплатин) или химиотерапию только каждые 3 недели 4 цикла. После окончания индукционной химиотерапии проводилась поддерживающая терапия пеметрекседом каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Рандомизация проводилась с учетом выраженности экспрессии PD-L1 в опухоли, выбором платинового производного (цисплатин или карбоплатин) и статусом курения. Больным в группе плацебо в случае прогрессирования заболевания проводилось лечение пембролизумабом. Основными критериями эффективности были медианы времени до прогрессирования (PFS) и общей продолжительности жизни (OS).

В исследование было включено 616 больных, медиана времени наблюдения составила 23 месяца. Вторую линию терапии в связи с прогрессированием процесса получили 45% и 59% больных в группе пембролизумаба и плацебо соответственно, 54% больных в группе плацебо получали анти-PD терапию (в основном пембролизумаб) при прогрессировании заболевания. Добавление пембролизумаба к химиотерапии достоверно улучшило отдаленные результаты лечения. Медиана PFS была увеличена с 4,9 до 9,0 мес., что соответствует достоверному уменьшению риска прогрессирования в группе пембролизумаба на 52%. Показатель 2-летней вы-

живаемости без прогрессирования составил 20,5% и 1,5% в группе пембролизумаба и плацебо соответственно. Медиана OS составила 22,0 мес. в группе пембролизумаба и 10,7 мес. в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению риска смерти на 44%. Показатель двухлетней выживаемости составил 45,5% и 29% соответственно. Добавление пембролизумаба увеличило частоту объективного эффекта (19,4% и 48%) и его продолжительность с 7,1 до 12,4 мес. Также отмечено увеличение времени от начала лечения до второго прогрессирования заболевания (PFS2) с 9,0 до 17,0 мес. Позитивный эффект пембролизумаба наблюдался независимо от экспрессии PD-L1. Наибольший эффект при добавлении пембролизумаба в сравнении с плацебо был отмечен в группе больных с высокой экспрессией (TPS >50%: 2-летняя OS составила 51,9% и 39,4% соответственно), чем с умеренной (TPS 1-49%: 44,4% и 33,0%) и отрицательной (TPS <1%: 38,5% и 15,5%). Позитивный эффект пембролизумаба наблюдался в группе больных с плохим прогнозом при наличии метастазов в печени и головной мозг.

Частота побочных эффектов любой степени составила 99,8% и 99% в группе пембролизумаба и плацебо, частота серьезных осложнений 3-5 степени – 71,9% и 66,8% соответственно. Лечение в связи с токсичностью было прекращено у 33,6% в группе пембролизумаба и у 16,4% в группе плацебо, смерть от токсичности проводимой терапии зарегистрирована у 2% и 1% больных соответственно. Частота иммунопосредованных реакций в группе пембролизумаба составила 26,4%, из них 10,9% отнесены к серьезным.

Таким образом, добавление пембролизумаба принесло значительное улучшение отдаленных результатов. Медиана PFS и OS была увеличена вдвое, этот эффект наблюдался независимо от экспрессии PD-L1, наличия метастазов в печени и головном мозге. Показатель 2-летней OS в группе, получавшей химиотерапию, составил 30%, что в 2 раза больше исторического контроля при использовании комбинации производных платины и пеметрекседа у больных с аденокарциномой. Столь выдающийся результат для контрольной группы был получен за счет назначения анти-PD терапии (большинство больных получали пембролизумаб) в качестве второй линии системной терапии при прогрессировании заболевания. Это в какой-то степени уменьшило выигрыш от добавления пембролизумаба к химиотерапии первой линии. Также был оценено влияние использования пембролизумаба в первой линии на эффект терапии

второй линии, которое увеличилось продолжительность PFS-2 в два раза. Несмотря на активное использование пембролизумаба при проведении второй линии, больные, получившие этот препарат при добавлении к первой линии химиотерапии, выигрывают по сравнению с теми, кто начинал лечение с химиотерапии и получал пембролизумаб во второй линии. Преимущество добавления пембролизумаба к химиотерапии наблюдалось независимо от экспрессии PD-L1, в том числе и у больных с отсутствием экспрессии, которые имеют низкий шанс ответа при назначении монотерапии пембролизумабом. Токсичность при добавлении пембролизумаба к первой линии химиотерапии пеметрекседом и производными платины была контролируема. Отдаленные результаты исследования KEYNOTE 189 подтверждают высокую эффективность добавления пембролизумаба к химиотерапии при проведении первой линии у больных неплоскоклеточным раком легкого.

В другой работе рассматриваются результаты рандомизированного исследования KEYNOTE-010, в котором сравнивали эффективность пембролизумаба и доцетаксела в качестве второй линии системной терапии НМРЛ [4]. В исследование включались пациенты с прогрессированием заболевания после проведения первой линии цисплатиновой химиотерапии с наличием экспрессии PD-L1 в опухоли  $\geq 1\%$ . Они были рандомизированы в группу пембролизумаба 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые 3 недели в течение 2 лет (35 введений) или группу доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Основными критериями эффективности были PFS и OS. Анализ проводился в зависимости от экс-

прессии PD-L1 ( $\geq 1\%$  и  $\geq 50\%$ ).

В исследование было включено 1033 пациента: 690 и 343 больных получали пембролизумаб и доцетаксел соответственно. В связи с отсутствием разницы в эффективности и токсичности между пациентами, получавшими различные дозы пембролизумаба, эти группы были объединены в одну. При медиане наблюдения 43 мес. медиана продолжительности лечения в группе пембролизумаба составила 3,5 мес. (1 день – 32 мес.) и 2,0 мес. (1 день – 26 мес.) в группе доцетаксела. Медиана PFS была одинаковой в группе пембролизумаба (4,0 мес.) и химиотерапии (4,1 мес.), показатель 3-летней PFS составил 12,7% и 1,0% соответственно с достоверным снижением риска прогрессирования на 17%. В группе больных с высокой PD-L1 экспрессией 3-летняя PFS составила 21,9% и 1,2% с достоверным снижением риска прогрессирования на 43%. Медиана OS составила 11,8 мес. и 8,4 мес. в группе пембролизумаба и доцетаксела, 3-летняя OS – 22,9 мес. и 11,0 мес. с достоверным снижением риска смерти на 31%. В группе высокой экспрессии PD-L1 медиана OS составила 16,9 мес. и 8,2 мес., 3-летняя OS – 34,5% и 12,7%, достоверное снижение риска смерти на 47%. При подгрупповом анализе выигрыш в увеличении продолжительности жизни при назначении пембролизумаба наблюдался во всех подгруппах, за исключением больных с наличием мутации EGFR.

Таким образом, в этих двух исследованиях описываются отдаленные результаты эффективности пембролизумаба. Будем исходить из представления, что те больные, которые живут без признаков прогрессирования 3 и более лет, имеют высокий шанс жить долго. В первой линии у больных с аденокарциномой независимо

от экспрессии PD-L1 добавление пембролизумаба к химиотерапии позволяет надеяться, что каждый пятый-шестой больной будет жить 5 лет и более. Назначение пембролизумаба больным с экспрессией в опухоли PD-L1 в качестве второй линии позволит жить долго каждому десятому пациенту. Шанс жить долго гораздо выше в случае высокой экспрессии PD-L1, в этом случае мы можем рассчитывать на продолжительность жизни более 5 лет у каждого третьего пациента при проведении химиоиммунотерапии в первой линии. Эти реалистичные ожидания, основанные на результатах рандомизированных исследований с достаточным сроком наблюдения, помогут нам правильно планировать противоопухолевое лечение и обсуждать его перспективы с пациентом и их родственниками.

## Литература:

1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2078-2092.
2. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1540-1550.
3. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis From KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *JCO.* Published online: March 9, 2020.
4. Herbst R, Garon EB, Kim D-W, et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 Study. *JCO.* Published online: February 20, 2020.



**ЕСТЬ МЕТАСТАЗЫ? НЕТ МЕТАСТАЗОВ? НАЗНАЧЬТЕ КСТАНДИ®**

Не ждите, когда начинается прогрессирование на фоне АДТ, – назначьте вашим пациентам с КРРПЖ лекарственный препарат Кстанди®, независимо от наличия метастазов<sup>1-3</sup>.

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КСТАНДИ®**

**Регистрационный номер:** ЛП-003605. **Торговое наименование препарата:** Кстанди®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Энзалутамид. **Лекарственная форма:** капсулы. **Показания для применения:** Кстанди® показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу (энзалутамиду) или к любому из вспомогательных веществ препарата. Противопоказаны у женщин и детей. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог; у пациентов с синдромом задней обратной энцефалопатии (рекомендуется прекратить прием препарата Кстанди® при подтвержденной диагностике); при одновременном применении с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; следует проявлять осторожность у пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале NYHA с фракцией выброса левого желудочка менее 55%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией; у пациентов с риском удлинения интервала QT; при одновременном применении с химиотерапией на основе доцетаксела; наследственная непереносимость фруктозы; следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP2C8. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая суточная доза Кстанди® составляет 160 мг (четыре капсулы по 40 мг) 1 раз в день. **Способ применения.** Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, их можно принимать независимо от приема пищи. Не разжевывать, не растворять и не вскрывать. Препарат следует применять примерно в одно и то же время суток. Если пациент пропустил прием энзалутамида в обычное время, предписанную дозу следует принять как можно ближе к обычному времени. Если пациент пропустил прием препарата в течение целого дня, лечение следует возобновить на следующий день с обычной суточной дозы. Медикаментозная кастрация с использованием аналога ЛГРГ должна быть продолжена во время лечения у пациентов, не прошедших хирургическую кастрацию. Если у пациента развивается тошнота 3 степени и выше или опасные нежелательные реакции, прием препарата необходимо отменить на одну неделю или до снижения симптомов до уровня 2 степени и ниже, а затем, если это оправдано, возобновить прием в такой же или уменьшенной дозировке (120 или 80 мг). Всем, кроме пациента и лиц, ухаживающих за ним, следует избегать контакта с препаратом энзалутамид, особенно беременным и женщинам детородного возраста. **Одновременное применение с сильными ингибиторами фермента CYP2C8.** По возможности, следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов фермента CYP2C8. Если пациент должен одновременно принимать сильный ингибитор фермента CYP2C8, дозу энзалутамида необходимо снизить до 80 мг один раз в день. Если применение сильного ингибитора фермента CYP2C8 прекращено, дозу энзалутамида следует повысить до первоначального уровня. **Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной или тяжелой степени (класс A, B, C по классификации Чайлд-Пью соответственно) коррекция дозы не требуется. Однако у пациентов с тяжелым нарушением функции печени было отмечено увеличение периода полувыведения. **Пациенты с нарушением функции почек.** У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и с терминальной стадией почечной недостаточности препарат должен применяться с осторожностью. **Дети.** Применение энзалутамида у детей не актуально, поскольку препарат показан для терапии взрослых мужчин с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. **Побочное действие.** Наиболее частые нежелательные реакции являются астения/усталость, «приливы», головная боль и гипертония. Другие важные нежелательные реакции включают падения, непереносимость переломы, когнитивные расстройства и нейтропению. Судороги наблюдались у 0,4% пациентов, получавших энзалутамид, у 0,1% пациентов в группе плацебо и у 0,3% пациентов, получавших бикалутамид. Были зарегистрированы редкие случаи синдрома задней энцефалопатии у пациентов, получавших энзалутамид. Ниже приведены и распределены по частоте нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1 000), очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

лась на 326%, тогда как C<sub>max</sub> энзалутамида уменьшилась на 18%. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит AUC увеличилась на 77%, в то время как C<sub>max</sub> снизилась на 19%. Во время лечения энзалутамидом следует избегать приема сильных ингибиторов (например, гемфиброзил) или применять их с осторожностью. Если пациенту необходимо совместно применять сильный ингибитор CYP2C8, дозу энзалутамида следует снизить до 80 мг один раз в день. **Ингибиторы CYP3A4.** Фермент CYP3A4 играет незначительную роль в метаболизме энзалутамида. После приема сильного ингибитора фермента CYP3A4 итраконазол (200 мг один раз в день) здоровыми добровольцами, AUC энзалутамида увеличилась на 41%, в то время как C<sub>max</sub> не изменилась. На сумму несвязанного энзалутамида плюс несвязанный активный метаболит, AUC увеличилась на 27%, тогда как C<sub>max</sub> снова осталась без изменений. При совместном применении энзалутамида с ингибиторами CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Индукторы CYP2C8 и CYP3A4.** После приема внутрь умеренного индуктора CYP2C8 и сильного индуктора CYP3A4 рифампицина (600 мг один раз в сутки) здоровыми добровольцами мужского пола AUC энзалутамида и активного метаболита снижались на 37%, в то время как C<sub>max</sub> оставалась неизменной. При одновременном применении энзалутамида с индукторами CYP2C8 или CYP3A4 коррекция дозы не требуется. **Влияние энзалутамида на другие препараты.** Индукция ферментов. Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и повышает синтез многих ферментов и транспортеров, поэтому он взаимодействует со многими обычными лекарственными средствами, которые являются субстратами ферментов или транспортерами. Снижение концентрации в плазме может быть существенным и вести к потере или уменьшению клинического эффекта. Существует также риск образования активных метаболитов. К ферментам, образованию которых может быть индуцировано, относятся CYP3A в печени и кишечника, CYP2B6, CYP2C9, CYP11C9 и уридин-5'-дифосфат глюкозоилтрансфераза. Также возможна индукция транспортного белка Р-гликопротеина и других транспортеров, а также, например, белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (OATP1В1). Исследования *in vivo* показали, что энзалутамид является сильным индуктором CYP3A4 и умеренным индуктором CYP2C9 и CYP2C19. Совместное применение энзалутамида (160 мг один раз в день) у пациентов с раком предстательной железы привело к 86%-ному снижению AUC мидазолама (субстрат CYP3A4), 56%-ному снижению AUC 5-варфарина (субстрат CYP2C9) и 70%-ному снижению AUC омепразола (субстрат CYP2C19). Также возможна индукция UGT1A1. В клинических исследованиях у пациентов с метастатическим КРРПЖ прием Кстанди® (160 мг один раз в день) не имел клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно (75 мг/м<sup>2</sup> в/а каждые 3 недели). AUC доцетаксела снизилась на 12% (среднее геометрическое отношение (СГО) = 0,882 (90% ДИ: 0,767; 1,02)), тогда как C<sub>max</sub> снизилась на 4% (СГО = 0,963 (90% ДИ: 0,834; 1,11)). Также препарат взаимодействует с определенными лекарственными средствами, которые выводятся в процессе метаболизма или активного транспорта. Если их терапевтический эффект имеет большее значение для пациента и коррекция дозы на основе контроля эффективности или концентрации в плазме не так проста, приема этих лекарственных средств следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что, риск повторения печенки после приема парацетамола выше у пациентов, которым одновременно вводили индукторы ферментов. К группе лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с препаратом, относятся, не ограничиваясь: анальгетики (например, фентанил, трамадол); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противоопухолевые агенты (например, кабезатаксел); антиэпилептики (например, карбамазепин, клоназепам, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); антикоагулянты (например, аценокмарол, варфарин, клопидогрел); бета-блокаторы (например, биспролол, пропранолол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизолон); антивирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, индинавир, ритонавир); противорвотные средства (например, дилазем, мидазолам, золпидем); иммуносупрессанты (например, такролимус); ингибиторы протонной помпы (например, омепразол); статины, метаболизируемые с участием фермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симаvastatin); тиреоидные средства (например, левотироксин). Все индукционные возможности энзалутамида могут проявиться приблизительно через 1 месяц после начала лечения, после достижения стабильной плазменной концентрации энзалутамида, хотя некоторые индукционные эффекты могут стать заметными и раньше. У пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые являются субстратами ферментов CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1, следует оценивать возможное снижение фармакологического воздействия (или увеличение воздействия в случае образования активных метаболитов) в течение первого месяца лечения энзалутамидом и соответствующим образом корректировать дозу. Учитывая длительный период полувыведения энзалутамида (5,8 суток), лечение на образование ферментов может сохраняться в течение одного месяца и более после прекращения применения энзалутамида. При прекращении приема энзалутамида может потребоваться постепенное снижение дозы сопутствующих лекарственных средств. **Субстраты CYP2C8 и CYP1A2.** Энзалутамид (160 мг один раз в день) не вызывает клинически значимых изменений в AUC или C<sub>max</sub> кофеина (субстрат CYP1A2) или пиоглитазона (субстрат CYP2C8). AUC пиоглитазона увеличилась на 20%, в то время как C<sub>min</sub> снизилась на 18%. AUC и C<sub>min</sub> кофеина снижались на 11% и 4% соответственно. Если субстраты CYP2C8 или CYP1A2 применяются совместно с энзалутамидом, коррекция дозы не требуется. **Субстраты Р-гликопротеина.** Данные *in vitro* показывают, что энзалутамид может быть ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина. Действие энзалутамида на субстраты Р-гликопротеина *in vivo* не оценивали, однако в условиях клинического применения энзалутамид может быть индуктором Р-гликопротеина через активацию ядерного рецептора (прегнан-Х-рецептор). Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, являющиеся субстратами для Р-гликопротеина (например, колхицин, дабигатран этексилат, дигоксин), при одновременном применении с энзалутамидом следует применять с осторожностью, а для поддержания оптимальной концентрации в плазме может потребоваться коррекция дозы. **Субстраты белков резистентности рака молочной железы (BCRP), белков множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2), транспортеры органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортера органических катионов человека 1 (OCT1).** На основе данных лабораторных исследований нельзя исключить ингибирование BCRP и MRP2 (в кишечнике), а также транспортеров органических анионов человека 3 типа (OAT3) и транспортеров органических катионов человека 1 (OCT1) (системного). Теоретически, индукция этих транспортеров также возможна, и суммарный эффект в настоящее время неизвестен. **Препараты, удлиняющие интервал QT.** В связи с тем, что андрогендепривационная терапия может удлинять интервал QT, следует избегать одновременного применения Кстанди® вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT, а также препаратами, которые могут вызывать возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутидил), метадон, оксифлюксонин, нейролептики и др. **Влияние пищи на прием энзалутамида.** Прием пищи не имеет клинически значимого влияния на степень воздействия энзалутамида. В клинических исследованиях Кстанди® применяли независимо от приема пищи. **Особые указания. Риск развития судорог.** Применение энзалутамида было связано с явлениями судорог (см. раздел «Побочное действие»). Решение о продолжении терапии у пациентов с судорогами должно рассматриваться индивидуально в каждом конкретном случае. **Синдром задней обратной энцефалопатии.** В ходе применения пациентами препарата Кстанди® были зарегистрированы редкие сообщения о развитии синдрома задней обратной энцефалопатии (PRES). Синдром задней обратной энцефалопатии – это редкое обратимое неврологическое заболевание, которое может характеризоваться быстро развивающимися симптомами, такими как судороги, головная боль, спутанность сознания, слепота и другие зрительные и неврологические расстройства, сопровождаемые или не сопровождаемые гипертензией. Диагноз синдрома задней обратной энцефалопатии должен быть подтвержден результатами томографии головного мозга, лучше всего результатами МРТ. Рекомендуется прием препарата Кстанди® при подтвержденном диагнозе. **Одновременное применение с другими лекарственными средствами.** Энзалутамид является мощным индуктором ферментов и может привести к снижению эффективности многих часто используемых лекарственных средств. Поэтому, начиная лечение энзалутамидом, необходимо провести анализ сопутствующих лекарственных средств. Следует избегать одновременного применения энзалутамида с лекарственными средствами, которые являются чувствительными субстратами многих метаболизирующих ферментов или транспортеров, если их терапевтическое воздействие имеет большее значение для пациента, а также если на основании контроля эффективности или концентрации в плазме невозможно скорректировать дозу. Следует избегать одновременного применения с варфарин и кумарин-подобными антикоагулянтами. Если Кстанди® используется совместно с антикоагулянтами, который метаболизируется ферментом CYP2C9 (например, варфарин или аценокмарол), требуется дополнительный контроль международного нормализованного отношения (МНО). **Почечная недостаточность.** С осторожностью следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, так как действие энзалутамида в этой группе пациентов не изучено. **Тяжелая печеночная недостаточность.** У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдается увеличение периода полувыведения лекарственного средства, что возможно связано с увеличением распределения в тканях. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной. Тем не менее может потребоваться длительное время для достижения стабильных концентраций и может быть увеличено время до достижения максимального фармакологического эффекта, а также время до начала и снижения индукции ферментов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»). **Недавно перенесенные сердечно-сосудистые заболевания.** В исследовании III фазы не были включены пациенты, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев) или страдают нестабильной стенокардией (в течение последних 3 месяцев), сердечной недостаточностью класса III или IV по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) за исключением пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 45%, брадикардией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Это необходимо принять во внимание при назначении Кстанди® таким пациентам. **Андрогендепривационная терапия может удлинить интервал QT.** У пациентов с наличием удлиненного интервала QT или с предрасполагающими факторами и у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, которые могут удлинить интервал QT, при приеме энзалутамида Кстанди® должны оценить соотношение пользы и риска, включая возможность возникновения желудочковой тахикардии типа «пируэт». **Применение химиотерапии.** Безопасность и эффективность одновременного применения Кстанди® с цитотоксической химиотерапией не установлена. Одновременное назначение энзалутамида не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику доцетаксела, вводимого внутривенно, однако увеличение частоты нейтропении, вызванной приемом доцетаксела, нельзя исключить. **Вспомогательные вещества.** Кстанди® содержит сорбитол (E420). Пациентами с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот лекарственный препарат. **Реакция гиперчувствительности.** При применении энзалутамида наблюдались аллергические реакции, которые проявлялись симптомами, включая, но не ограничиваясь: отек лица, отек языка, отек губ, отек глотки и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). При появлении указанных симптомов следует прекратить применение препарата и обратиться за медицинской помощью. **Контрацепция для мужчин и женщин.** Нет данных, присутствия ли энзалутамид или его метаболиты в сперме. Если пациент имеет сексуальный контакт с беременной женщиной, во время и в течение 3 месяцев после лечения энзалутамидом требуется использование презерватива. Если пациент имеет сексуальный контакт с женщиной детородного возраста, необходимо использовать презерватив наряду с другими эффективными методами контрацепции во время и в течение 3 месяцев после лечения. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата.

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

\* Сообщения, полученные в пострегистрционный период.  
<sup>1</sup> По оценке с использованием узкого термина SMO «Судороги», включая судороги, большой эпилептический припадок, сложные парциальные припадки, парциальные припадки и эпилептический статус. Включая редкие случаи судорог с осложнениями, приводящими к смертельному исходу.  
<sup>2</sup> По оценке с использованием узких терминов SMO «Инфаркт миокарда» и «Другие виды ишемической болезни сердца», включая следующие термины предпочтительного употребления, наблюдаемые, как минимум, у 2 пациентов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ишемия миокарда и артериосклероз коронарных артерий.  
<sup>3</sup> Включая все термины предпочтительного употребления со словом «перелом» в кость.

**Судороги.** В ходе контролируемых клинических исследований судороги отмечались у 13 пациентов (0,4%) из 3179 пациентов, которые ежедневно принимали энзалутамид в дозе 160 мг, у 1 пациента (0,1%), получавшего плацебо, и у 1 пациента (0,3%), получавшего бикалутамид. Доза представляется важным предиктором риска развития судорог, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований и данные исследований с увеличением дозы. Из контролируемых клинических исследований исключались пациенты с судорогами в анамнезе или факторами риска возникновения судорог. В неслепом исследовании UPWARD для оценки частоты возникновения судорожных припадков у пациентов с предрасполагающими факторами их развития 1,6 % пациентов, включенных в исследование, имели в анамнезе судорожные припадки, у 8 из 366 (2,2 %) пациентов, получавших энзалутамид, отмечали судорожные припадки. Медиана продолжительности лечения составляла 9,3 месяца. Механизм, посредством которого энзалутамид может снижать судорожный порог, неизвестен. Однако он может быть связан с данными исследований *in vitro*, которые показали, что энзалутамид и его активный метаболит связываются и могут ингибировать активность хлорных каналов GFMK-рецепторы. **Ишемическая болезнь сердца.** В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях ишемическая болезнь сердца возникла у 2,5% пациентов, получавших энзалутамид по сравнению с 1,3 % пациентов, получавших плацебо плюс АДТ. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.** Влияние других препаратов на энзалутамид. Ингибиторы CYP2C8. Фермент CYP2C8 играет важную роль в выведении энзалутамида и в формировании его активного метаболита. После перорального применения сильного ингибитора CYP2C8 гемфиброзила (600 мг дважды в день) у здоровых пациентов мужского пола AUC энзалутамида увеличи-

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

**Лекарственный препарат Кстанди® показан для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы.<sup>1</sup>**

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди® (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru).
2. Hussain M et al. NEJM. 2018; 378: 2465-2474.
3. Beer TM et al. Eur Urol. 2017; 71: 151-4.

XTD\_2019\_0005\_RU\_SEPT\_2019\_1\_Borges

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

# GU ASCO 2020: НОВЫЕ ДАННЫЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

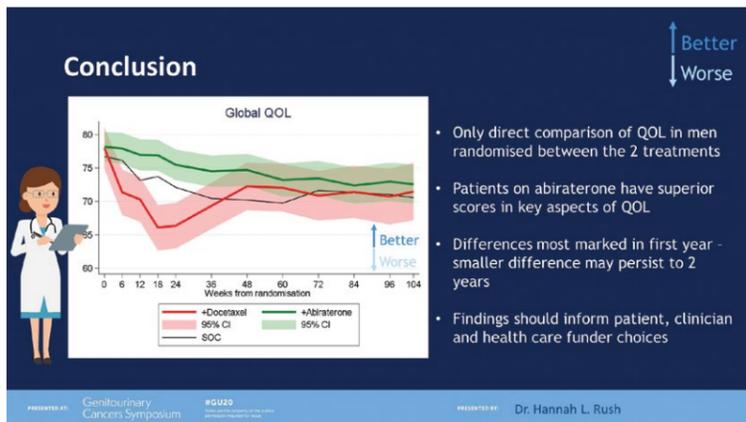


Рисунок 3. Presented By Hannah Rush at 2020 Genitourinary Cancers Symposium

**Гафанов Рустем Айратович**  
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», Москва

С появлением в арсенале врачей новых гормональных препаратов, воздействующих на путь передачи сигнала андрогенных рецепторов, подходы к лечению распространенного рака предстательной железы претерпели серьезные изменения.

В частности, в современных международных и отечественных клинических рекомендациях стандартом терапии 1-й линии больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) является комбинированная терапия: андрогендепривационная терапия (АДТ) в комбинации с доцетакселом или новыми гормональными препаратами. АДТ в монорежиме должна проводиться только при невозможности комбинированной терапии. К изменению данных рекомендаций привели результаты нескольких исследований, опубликованных за последние годы. В частности, в исследовании STAMPEDE мужчины с метастатическим РПЖ или

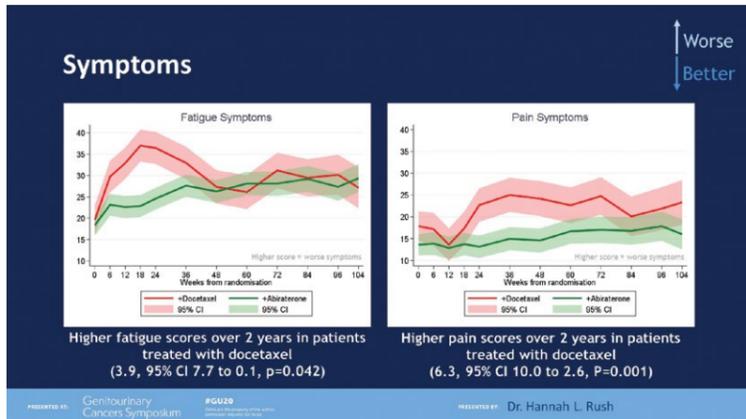


Рисунок 4. Presented By Hannah Rush at 2020 Genitourinary Cancers Symposium

мГЧРПЖ были рандомизированы в группы, получавшие только АДТ (группа А), АДТ в сочетании с золедроновой кислотой (группа В), АДТ в сочетании с доцетакселом (группа С) или АДТ в сочетании с абиратероном и преднизолоном (группа G) [1, 2].

В группе С исследования STAMPEDE применение АДТ в сочетании с доцетакселом привело к достоверному увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) по сравнению с применением только АДТ (81 мес. в сравнении с 71,3 мес.; ОР 0,78; 95% ДИ 0,66-0,93). Также в группе G исследования STAMPEDE было продемонстрировано достоверное превосходство применения АДТ в сочетании

с абиратероном над применением только АДТ в отношении показателя ОВ (83% в сравнении с 76%; ОР 0,63; 95% ДИ 0,52-0,76) в течение 3-летнего периода [1, 2].

Таким образом, по данным исследования STAMPEDE доцетаксел и абиратерон сопоставимо увеличивают общую выживаемость у больных мГЧРПЖ. Поэтому различия во влиянии проводимой терапии на качество жизни (КЖ) больных могут помочь клиницистам в выборе схемы лечения. В данном исследовании качество жизни больных оценивалось с использованием опросников EORTC QLQ C30 и PR25. Hannah L. Rush et al. представили данные прямого сравнения КЖ больных мГЧРПЖ, получавших терапию доцетакселом или абиратероном [3].

Наибольшее и достоверное преимущество гормональной терапии по сравнению с химиотерапией отмечалось в течение 1-го года лечения. Общий индекс КЖ на протяжении 2-х лет наблюдения был на 3,9 балла (95% ДИ 0,6-7,2; p=0,02) выше у пациентов, получавших терапию абиратероном. В группе доцетаксела на протяжении 2-х лет наблюдения был выше индекс боли – 6,3 (95% ДИ 10,0-2,6; p=0,001) и усталости – 3,9 (95% ДИ 7,7-0,1; p=0,042).

Резюмируя данные исследования STAMPEDE, можно сказать, что влияние вида проводимой терапии на КЖ пациента должно приниматься во внимание при выборе той или иной стратегии лечения. Несмотря на свою эффективность, химиотерапия доцетакселом у больных мГЧРПЖ приводит к достоверному снижению качества жизни по сравнению с гормональной терапией с наибольшими различиями в течение 1-го года лечения.

Комбинированная терапия би-

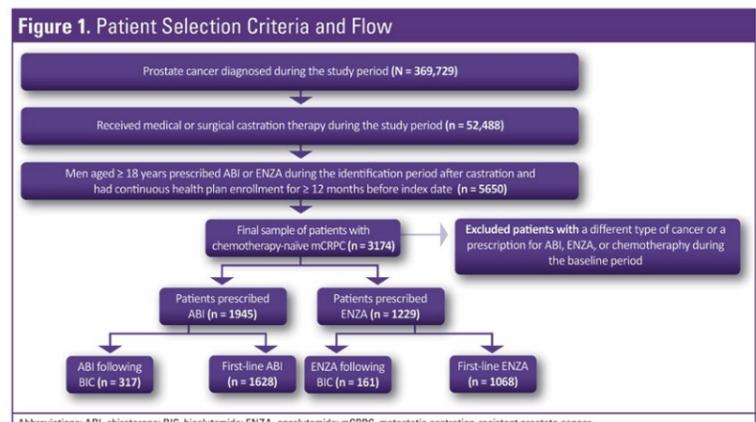


Рисунок 5.

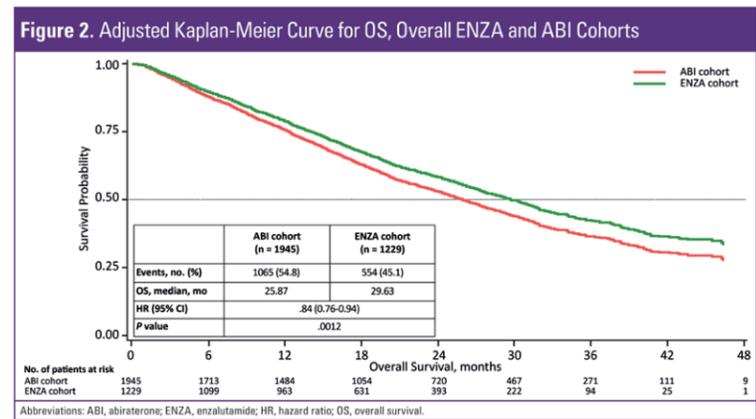


Рисунок 6.

калутамидом и АДТ широко используется у больных мГЧРПЖ. Также бикалутамид часто используется у больных кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ), несмотря на отсутствие клинической эффективности. Данные исследований TERRAIN и STRIVE подтвердили преимущество энзалутамида по сравнению с бикалутамидом в терапии 1-й линии у больных мКРРПЖ. В исследовании ENZAMET было продемонстрировано увеличение ОВ у больных мГЧРПЖ при применении энзалутамида по сравнению с бикалутамидом в частности. Тем не менее, высокая частота применения предшествующей терапии бикалутамидом отмечалась в исследованиях терапии 1-й линии мКРРПЖ: PREVAIL с энзалутамидом (87% всех включенных пациентов) и COU-AA-302 с абиратероном (99% всех включенных пациентов). Daniel J. George et al. представили результаты ретроспективного исследования по сравнению ОВ у больных мКРРПЖ, получающих терапию энзалутамидом или абиратероном в 1-й линии или терапии данными препаратами во 2-й линии после предшествующей терапии бикалутамидом (>90 дней) [4].

Всего в регистре Veterans Health Administration было идентифицировано 5680 записей пациентов с назначением энзалутамида или абиратерона, из них 3174 пациента удовлетворяли критериям включения/исключения. В исследование было включено 1229 пациентов, получавших энзалутамид (1068 получали энзалутамид в 1-й линии и 161 во 2-й линии после бикалутамида), и 1945 пациентов, получавших абиратерон (1628 получали абиратерон в 1-й линии и 317 во 2-й линии после бикалутамида).

Медиана периода наблюдения составила 18,27 мес. в группе энзалутамида и 19,07 мес. в группе абиратерона. Средняя продолжительность терапии 1-й линии была больше в группе энзалутамида по сравнению с абиратероном (9,93 мес. по сравнению с 8,47 мес., p=0,008). В группе энзалутамида медиана ОВ составила 29,63 мес. по сравнению с 25,87 мес. в группе абиратерона с достоверным снижением риска смерти на 16% при применении энзалутамида (ОР=0,84; 95% ДИ 0,76-0,94). У больных, получавших абиратерон, предшествующая терапия бикалутамидом по поводу КРРПЖ привела к достоверному снижению ОВ по сравнению с пациентами, которые не получали бикалутамид (ОР=1,58; 95% ДИ 1,09-2,29). У больных, получавших энзалутамид, предшествующая терапия бикалутамидом также приводила к снижению ОВ по сравнению с пациентами, которые не получали бикалутамид, хотя различия не были достоверными (ОР=1,50; 95% ДИ 0,87-2,60). Средняя длительность терапии бикалутамидом до начала лечения энзалутамидом или абиратероном составляла 4,6 мес. у всех пациентов, 4,0 мес. в группе энзалутамида и 5,2 мес. в группе абиратерона. Результаты исследования показывают, что пациенты, получившие терапию бикалутамидом при КРРПЖ, имеют худшие показатели ОВ при последующем лечении абиратероном (ОВ при лечении абиратероном без бикалутамида на 3,4 мес. дольше) и энзалутамидом (ОВ при лечении энзалутамидом без бикалутамида на 6,5 мес. дольше) даже при добавлении времени на терапии бикалутамидом к расчету медианы ОВ. Таким образом, в данном ретроспективном анализе было показано увеличение ОВ у больных мКРРПЖ при использовании в 1-й

Продолжение на стр. 11

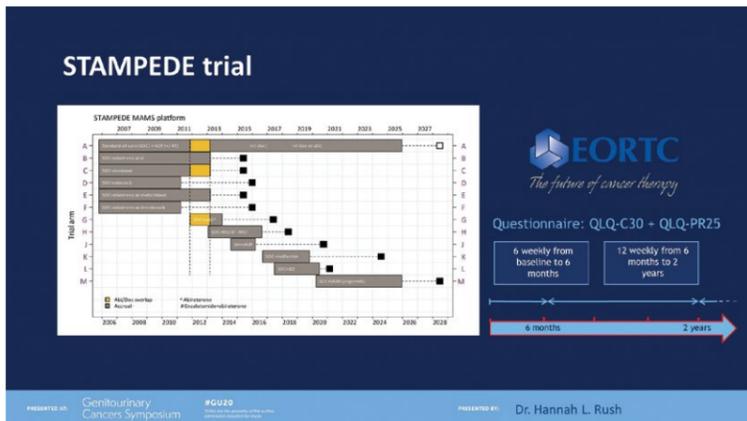


Рисунок 1. Presented By Hannah Rush at 2020 Genitourinary Cancers Symposium

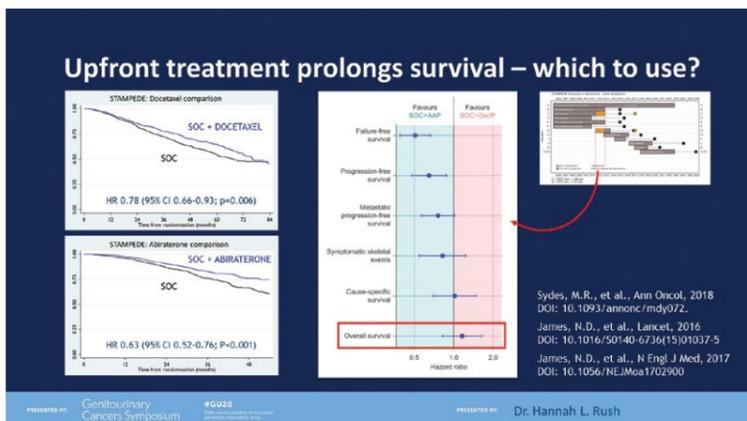


Рисунок 2. Presented By Hannah Rush at 2020 Genitourinary Cancers Symposium

Начало на стр. 10

линии терапии энзалутамида по сравнению с абиратероном.

Назначение бикалутамида у больных МКРПЖ снижает показатель ОВ при последующей терапии энзалутамидом и абиратероном. Средняя продолжительность лечения бикалутамидом составляла 4,6 мес. и была связана с 50% увеличением риска смерти по сравнению с отсутствием терапии бикалутамидом.

Эти данные подтверждают гипотезу о том, что отсрочка в назначении жизненноспасающей гормональ-

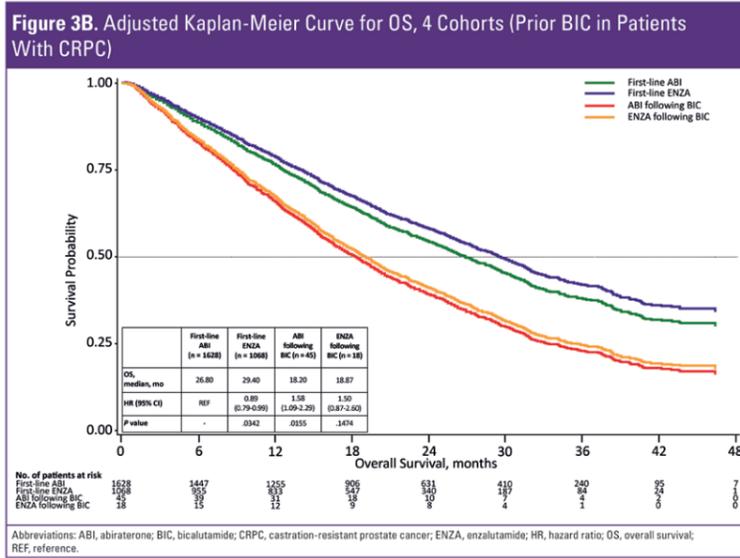


Рисунок 7.

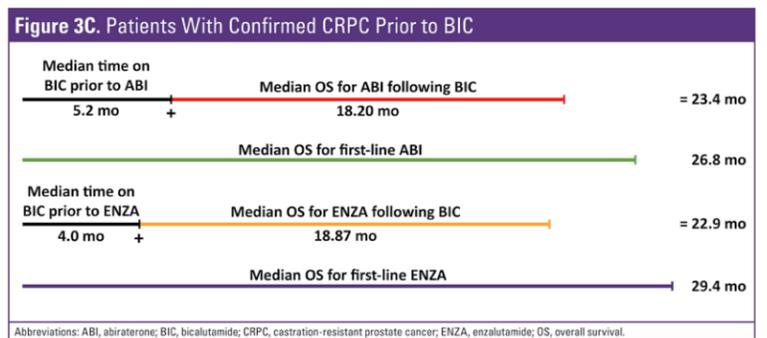


Рисунок 8.

ной терапии у больных КРПЖ негативным образом сказывается на показателях их выживаемости и не должна использоваться в клинической практике.

Список литературы размещен на сайте RosOncoWeb. Статья предоставлена компанией «Астеллас». Публикуется в редакции авторов.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИСТЕМНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ВИНФЛУНИН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



**Болотина Лариса Владимировна**  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва



**Шепель Артем Олегович**  
Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва – Онкологический диспансер, Москва

В нашей стране за последнее десятилетие отмечается устойчивая динамика снижения смертности от уротелиального рака несмотря на то, что показатель заболеваемости возрос за указанный период [1]. По данным российского канцер-регистра известно, что в 2008 году впервые диагноз рака мочевого пузыря (РМП) был установлен 13002 пациентам, тогда как в 2018 году уже 17426. Однако в указанные годы от уротелиального рака умерло 6872 и 6132 пациентов соответственно. В первую очередь эти успехи связаны с существенным расширением терапевтических возможностей распространенных форм патологии.

Говоря о подходах к терапии резектабельных мышечно-инвазивных (МИ) местнораспространенных форм РМП, необходимо отметить, что все чаще в практике используют периоперационную платиносодержащую химиотерапию. Наверное, несколько подробнее стоит сказать об адъювантном лечении. Накапливается все больше данных о целесообразности проведения этого этапа лечения [2]. На недавно прошедшем конгрессе ASCO GU 2020 были представлены результаты английского исследования, объеди-

нившего результаты лечения 260 пациентов с диагностированным раком верхних отделов уротелиального тракта pT2-T4pN0-N3M0 или pTлюбоеN1-N3M0, перенесших нефруретерэктомию [3]. В течение ближайших 90 дней после операции части больных назначалась адъювантная химиотерапия (АХТ) – 4 цикла в режиме цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин АUC 4,5/5,0 в 1 день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни каждые 3 недели. Другая часть дополнительного лечения не получала. К медиане наблюдения 30,3 месяца было зафиксировано достоверное снижение риска рецидива или смерти на 55% в группе пациентов, получавших АХТ. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости составил 71% и 46% соответственно. Медиана длительности безрецидивного периода в лечебной группе достигнута не была, тогда как в группе больных, находившихся под наблюдением, составила 29,8 месяца. Также достоверно ниже (на 52%) оказался и риск развития отдаленных метастазов и смерти в исследовательской группе. Показатель зафиксированной 3-летней выживаемости без метастазов составил 71% и 53% соответственно. Данные по общей выживаемости на момент представления резуль-

татов исследования оказались незрелыми, анализ этого показателя авторами планируется провести в последующем. Конечно, не стоит забывать, что проведение платиносодержащей химиотерапии сопровождается нежелательными реакциями (НР). Так, в представленном исследовании авторы сообщают о 44% НР 3-5 степени при проведении АХТ в сравнении с 4% в группе наблюдения. Основными из них были нейтропения, тромбоцитопения, тошнота, фебрильная нейтропения и рвота. Безусловно, с учетом того, что упомянутое исследование позволило ярко продемонстрировать увеличение беспрогрессивной выживаемости, которая рассматривается лишь как суррогатный параметр эффективности, в отличие от общей выживаемости, в ходе дискуссии по результатам протокола было высказано предложение о том, что специалистам необходимо самим принимать решение, насколько полученные данные могут поменять в настоящее время клиническую практику. Таким образом, все большему числу пациентов рекомендуется использование лекарственной терапии при первичном лечении, и, соответственно, платиносодержащие режимы реализуют свою эффективность уже в самом начале противоопухолевого лечения.

В отношении неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) существует более единый взгляд на необходимость ее применения при мышечно-инвазивном РМП (МИРМП) [2, 4, 5, 6]. Тем не менее, предпринимаются попытки определения более эффективного режима, чем стандартный GemCis (цисплатин и гемцитабин) или дозоуплотненный вариант MVAC (метаторексат, винбластин, доксорубин, цисплатин). Так, в 2018 году были представлены результаты исследования PURE-01 с небольшим числом участников (50 пациентов с мышечно-инвазивным уротелиальным РМП). Среди них 54% была установлена стадия cT3, 42% – cT2 и 4% – cT2-3N1. Сорока девяти из них до цистэктомии проводилось 3 введения

пембролизумаба 200 мг каждые 3 недели. У 21 (42,0%) пациента удалось достичь полного патоморфологического ответа (пПО, pT0), дополнительно у 6 больных резидуальная опухоль была представлена pTa, pTis или pT1. Таким образом, у 27 (54,0%) зафиксировано «снижение» стадии до неинвазивного варианта опухоли. Авторы отметили, что пациенты с PD-L1-позитивным раком лучше отвечали на иммунотерапию, чем PD-L1-негативные. Особого внимания заслуживает тот факт, что более половины (54,3%) из 35 больных с CPS 10 и более достигли пПО в сравнении с 13,3% из 15 с CPS менее 10 [7]. Результаты еще одного исследования 2 фазы BLASST-1 были доложены на ежегодном конгрессе ASCO GU в феврале 2020 года. В протокол был включен 41 пациент МИРМП, которым до операции назначались 4 курса комбинированного лечения: химиотерапия в режиме GemCis в сочетании с ниволумабом [8]. Распределение по стадиям было следующим: T2N0 – 90%, T3N0 – 7% и T2-4N1 – 3%. Основной целью являлось достижение патоморфологического ответа, при котором резидуальная опухоль была представлена мышечно-неинвазивным компонентом. Патоморфологический ответ составил 66%: 51,8% достигли pT0, у 7,4% резидуальная опухоль была представлена pT1, из них у 18,5% – pTa, и 22,2% – pTis. Таким образом, пПО, определяемый как pT0 and pTis, составил 49%. Обобщая данные литературы, необходимо вновь подчеркнуть, что у большого числа больных как платиносодержащие режимы химиотерапии, так и в ближайшем будущем возможно анти-PD-1/PD-L1 препараты будут реализовывать свою эффективность уже на ранних этапах лечения резектабельных процессов. Все это максимально актуализирует проблему грамотного выстраивания последующих линий терапии.

Среди цитостатиков, зарегистрированных для лечения РМП, и единственным доказавшим свою эффективность после препаратов

платины в рандомизированном исследовании III фазы является винфлулин. Также необходимо помнить, что от 30% до 50% пациентов не могут получать «золотой» стандарт 1 линии лечения – платиносодержащие режимы ХТ – в силу нарушения функции почек и общего состояния, связанного с возрастом и сопутствующими заболеваниями [9]. Известно, что основными противопоказаниями к использованию цисплатина являются клиренс креатинина <60 мл/мин. (1 мл/сек.), ECOG >1 или индекс Карновского ≤70%, периферическая нейропатия >1 степени (СТСАЕ версия 4), потеря слуха >1 степени (СТСАЕ версия 4) или сердечная недостаточность III класс по NYHA.

При невозможности назначения цисплатина ХТ имеет ограниченную эффективность. В 2007 году были опубликованы результаты исследования по прямому сравнению платиновых производных в сочетании с гемцитабином у пациентов с распространенным уротелиальным раком (УТР) [10]. Авторами убедительно была продемонстрирована существенно более высокая эффективность режима GemCis в сравнении с GemCarbo как по частоте объективного ответа (65,9% vs 56,4%) и возможности достижения полной регрессии опухоли (19,5% vs 2,6%), так и по медиане ОВ (12,8 мес. vs 9,8 мес.) и особенно показателю годичной выживаемости (63,6% vs 37,3%). Для группы больных с невозможностью использования препаратов платины в качестве 1 линии предусмотрена возможность применения иммуноонкологических препаратов [11, 12]. Однако необходимо отметить, что эффективность терапии как анти-PD-L1, так и анти-PD1 блокаторами нарастает при увеличении уровня экспрессии лиганда [13, 14].

На протяжении 10 лет винфлулин остается единственным цитостатиком, продемонстрировавшим

Начало на стр. 13

**ЖАВЛОР зарегистрирован для монотерапии распространенного или метастатического уротелиального переходо-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины. Эффективность и безопасность винфлунина не изучались у пациентов с функциональным статусом  $\geq 2$ <sup>8</sup>**



## Созвучно Вашим потребностям

  
**Pierre Fabre**  
Médicament

**Жавлор**  
винфлунин

*Доказательства играют решающую роль*

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

ОВ – Общая выживаемость

1. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013;24(6):1466-72. 2. Serrate C et al. Clin. Invest. 2014;4(4):305-311. 3. Hussain S et al. VICTOR abstract and poster presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium; abstract number 352. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014;14:779.

5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-61. 6. Witjes J et al. Eur Urol. 2014;65(4):778-92. 7. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.

8. Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор РУ ЛП-001721 03.07.17.

За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

За более подробной информацией о препарате, а также для приема претензий обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 15. Тел.: +7 (495) 789-95-33, Факс: +7 (495) 789-95-34, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre-russia.ru

Начало на стр. 11

статистически значимое преимущество по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией после препаратов платины, у пациентов распространенным УТР (n=253) в отношении частоты объективных ответов (ЧОО) (8,6% vs. 0%; p=0,0063), медианы беспродвижной выживаемости (3,0 мес. vs. 1,5 мес.; p=0,0012) и общей выживаемости (ОВ) (6,9 мес. vs. 4,3 мес.; p=0,0403) [15]. Конечно, полученные результаты вряд ли могут расцениваться как высокие. К тому же могут существовать опасения недостижения даже подобных результатов в реальной практике, что характерно для многих рандомизированных исследований. Это связано в первую очередь со строгим отбором пациентов в исследовательские протоколы. Именно поэтому представляет огромный интерес анализ эффективности винфлунина в условиях клинического использования у пациентов, имеющих более широкие критерии возможного применения препарата. Наиболее значимым является обобщенный опыт применения винфлунина в европейских странах (n=750), который позволил выявить группу максимальной его эффективности [16-22]. Оказалось, что у пациентов, сохраняющих ECOG 0, уровень гемоглобина более 100 г/л и без метастазов в печени, медиана ОВ составила 11,7-17,6 месяца. И вот если провести, конечно, не очень корректное, сравнение показателя медианы ОВ из разных исследований, то мы увидим, что во 2 линии терапии после применения платиносодержащих режимов иммуноонкологические препараты обеспечивают более скромные результаты. Так, применение во 2 линии атезолизумаба, ниволумаба и пембролизумаба привело к достижению медианы ОВ в 8,6 мес., 8,6 мес. и 10,1 мес. соответственно [23-25]. Полученные данные позволяют рассматривать винфлунин как оптимальный выбор для пациентов без факторов неблагоприятного прогноза, к которым относят ECOG >0, гемоглобин <100 г/л и метастазы в печени, или имеющих не более 1 фактора, получивших платиносодержащую ХТ. Дополнить эту группу могут пациенты с абсолютными противопоказаниями к назначению препаратов платины, которым в 1 линии лечения использовались блокаторы точек иммунного ответа.

Для демонстрации эффективности винфлунина в клинической практике приведем несколько клинических наблюдений.

Пациентка Б., 66 лет. Диагноз: рак мочевого пузыря Т3N3M1 метастатическое поражение печени, легких. Морфологическое заключение №6754/17 уротелиальный рак с поражением глубокого мышечного слоя.

Анамнез: в мае 2017 года отмечена появление периодической примеси крови в моче, через месяц присоединились боли в

грудной клетке, периодический кашель. При обследовании установлен диссеминированный рак мочевого пузыря с метастатическим поражением легких и печени. В качестве первой линии получила 8 курсов химиотерапии по схеме карбоплатин АУС 5 в 1 день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 1, 8 дни 21-дневного цикла. При обследовании в январе 2018 года (КТ органов грудной и брюшной полости) зафиксировано прогрессирование метастатического процесса в виде появления дополнительных очагов в легких, рост ранее выявленных очагов в легких и печени, поражение лимфоузлов бронхопальмональной группы. Пациентка сохраняла хороший функциональный статус (ECOG 0-1), нормальный уровень гемоглобина (123 г/л), в связи с чем с января 2018 года как 2 линия лечения начата терапия винфлунином 280 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели (дозировка 280 мг/м<sup>2</sup> обусловлена эпизодами токсичности в виде нейтропении при предыдущих курсах лечения). После первого введения в дозе 280 мг/м<sup>2</sup> отмечена удовлетворительная переносимость винфлунина, в связи с чем лечение продолжено в избранной дозе. При обследовании после 4 курсов отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров всех ранее выявленных очагов (в паренхиме легкого и печени, лимфоузлов средостения) (рис. 1).

Лечение продолжено по прежней схеме. Всего с января 2018 года по декабрь 2018 года пациентка получила 17 курсов монохимиотерапии винфлунином со стабилизацией достигнутого эффекта. Представленное наблюдение подтверждает ранее изложенные факты о высокой эффективности винфлунина у пациентов, имеющих не более 1 фактора неблагоприятного прогноза. Выживаемость без прогрессирования на фоне малотоксичного режима лечения составила 12 месяцев.

Второе клиническое наблюдение касается более молодого больного.

Пациент Р., 52 года. Диагноз: Рак мочевого пузыря pT2bN0M0. Морфологическое заключение №4484/15: уротелиальный рак с поражением глубокого мышечного слоя.

Анамнез: с декабря 2014 г. появились жалобы на примесь крови при мочеиспускании. При обследовании установлен рак мочевого пузыря. 13.01.2015 выполнено хирургическое лечение в объеме цистпростатвезикулэктомии. В последующем находился под динамическим наблюдением. При контрольном обследовании в апреле 2017 года выявлено прогрессирование заболевания в виде появления множественных гиперметаболических очагов в паренхиме обоих легких, увеличение лимфоузлов средостения. КТ органов грудной полости 13.04.2017 года: отмечается появление множественных очаговых образований в паренхиме обоих легких, максимальный размер 24

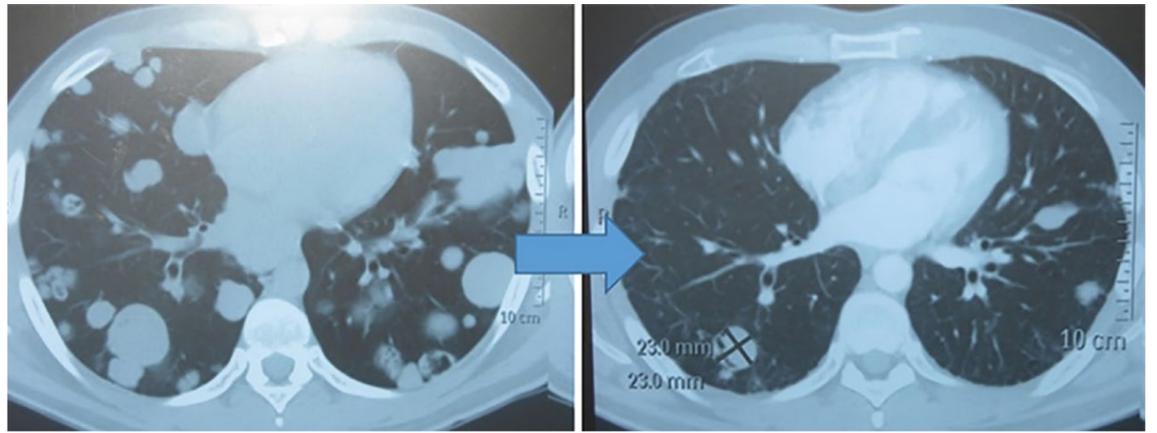


Рисунок 1. Пациентка Б. Динамика очагов в легких после 4 курсов терапии винфлунином (2 линия).

мм, увеличение лимфоузлов средостения. С мая 2017 года по август 2017 года проведено 4 курса 1 линии химиотерапии в режиме CemGis (цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 дни 21-дневного цикла). По данным контрольного обследования зафиксирована отрицательная динамика. КТ органов грудной полости, МРТ малого таза (сентябрь 2017 года): отмечается увеличение очагов в легких при сравнении с ранее измеряемыми очагами 35 мм (ранее 24 мм), появление объемного образования в малом тазу размерами 35×25 мм, накапливающего контраст. С сентября 2017 года по апрель 2018 года пациент получал комбинированную терапию (иммунотерапия + химиотерапия) в рамках клинического протокола. По данным контрольного обследования (КТ органов грудной полости, МРТ малого таза) от мая 2018 года вновь отмечена отрицательная динамика в виде увеличения очагов в легких и рост объемного образования в малом тазу.

В качестве 3 линии терапии больному проведено 3 курса монотерапии винфлунином 320 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели. При контрольном обследовании в июле 2018 года отмечена положительная динамика в виде уменьшения очагов в паренхиме легкого, лимфоузлов средостения и размеров объемного образования в малом тазу. Всего пациент получил 11 курсов винфлунина без редукции дозы со стабилизацией достигнутых изменений. Лечение завершено в феврале 2019 года в связи с появлением неврологической симптоматики (правосторонний гемипарез). Выполнено дополнительное обследование (МРТ головного мозга с в/в контрастированием), при котором выявлены множественные метастазы в головном мозге.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность применения винфлунина у молодого пациента, казалось бы, с полностью исчерпанными возможностями самого эффективного ле-

чения. Использование препарата позволило не только достичь частичного ответа, но и сохранить его длительное время (9 месяцев).

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что, несмотря на расширившиеся возможности лекарственной терапии распространенного УТР, имеющиеся в арсенале цитостатики не только сохраняют свое место в ряду эффективных лекарственных средств, но и заставляют клиницистов решать новые задачи, главной из которых является определение грамотной последовательности использования препаратов разных классов для выстраивания наиболее оптимальной и длительной лечебной стратегии в терапии этой сложной патологии.

Список литературы размещен на сайте RosOncoWeb

Статья предоставлена компанией «Пьер Фабр». Публикуется в редакции авторов.

## FDA ОДОБРИЛО В УСКОРЕННОМ ПОРЯДКЕ КОМБИНАЦИЮ НИВОЛУМАБА И ИПИЛИМУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

10 марта 2020 года Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в ускоренном порядке одобрило комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (Опдиво + Ервой, Bristol Myers Squibb) для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), ранее получавших сорафениб.

Эффективность данной комбинации препаратов изучалась в когорте 4 исследования CheckMate 040 (NCT01658878) – многоцентровом, многокогортном, открытом исследовании у пациентов с ГЦР, которые прогрессировали на фоне терапии сорафенибом. В изучаемой когорте 49 пациентов получали ниволумаб в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее пациенты получали монотерапию ниволумабом в стандартной дозе 240 мг каждые 2 недели до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Главной целью при изучении комбинации была частота объективных ответов и длительность ответов по оценке заслепленного независимого центрального комитета с применением критериев оценки RECIST v1.1. Частота объективных ответов составила 33% (n=16; 95% CI 20-48), у 4 пациентов был достигнут полный ответ, в 12 случаев был частичный ответ. Длительность ответов варьировала от 4,6 мес. до 30,5+ мес., при этом 31% ответивших удерживали ответ более 24 месяцев.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (20%) на фоне терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба были: слабость, диарея, сыпь, кожный зуд, тошнота, мышечная боль, пирексия, кашель, снижение аппетита, рвота, боль в животе, нарушение сна, инфекции верхних дыхательных путей, артралгия, головная боль, гипотиреоз, снижение веса и головокружение.

Для лечения ГЦР рекомендованным режимом применения комбинации является ниволумаб в дозе 1 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 инфузии, далее монотерапия ниволумабом в стандартной дозе 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Данное показание одобрено по процедуре ускоренного одобрения на основании данных о частоте объективных ответов и длительности ответов. Дальнейшее одобрение этого показания будет возможным после описания и доказательства клинической пользы в подтверждающих исследованиях.

Источник: сайт FDA.

# ДВОЙНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА



**Тимофеев  
Илья Валерьевич**  
Бюро по изучению  
рака почки,  
Российское общество  
клинической онкологии,  
Москва

## Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) наравне с меланомой традиционно считается моделью для изучения новых подходов иммунотерапии. Еще в 2000-х годах предполагалось, что комбинация двух иммунных препаратов – в то время цитокинов – позволит увеличить общую эффективность лечения [1]. В исследованиях предпринимались неоднократные попытки сочетать интерферон и интерлейкин-2 в различных режимах, однако результаты зачастую оказывались настолько противоречивыми, что монотерапия цитокинами так и осталась стандартом того времени [2]. Вторым направлением было изучение комбинаций цитокинов, колониестимулирующих факторов с вакцинами, что тоже не привело к значимому результату. Спустя десятилетие иммунотерапия сделала новый виток: появились ингибиторы контрольных точек, блокирующие рецепторы-супрессоры или их лиганды на лимфоцитах и опухолевых клетках. Вместе с тем, появились надежды на комбинации нескольких ингибиторов контрольных точек.

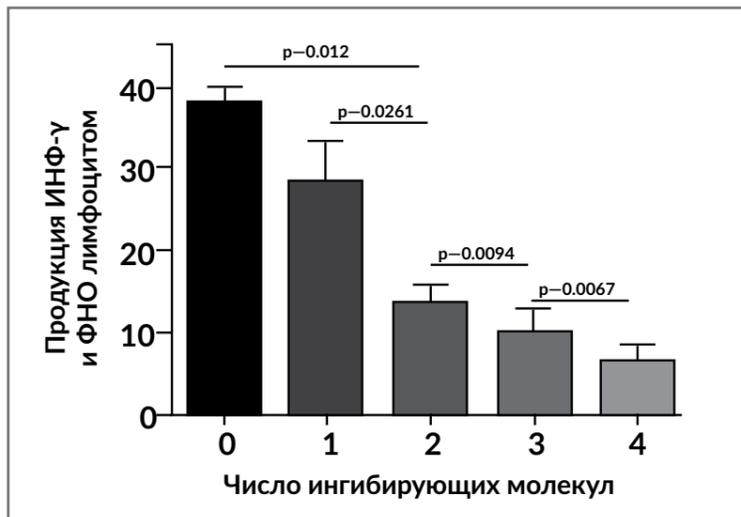
## Рак почки стимулирует и подавляет иммунную систему

Известно, что ПКР является иммуногенной опухолью. С одной стороны, опухолеассоциированные антигены, находящиеся на клетках рака почки, активируют специфический иммунитет [3]. С другой стороны, система регуляторных механизмов приводит к иммуносупрессии и дезактивации развивающегося противоопухолевого ответа [4]. Ранее было показано, что присутствие иммунных контрольных точек обуславливает агрессивный фенотип ПКР. В частности, экспрессия рецепторов PD-1 и CTLA-4 на клетках, как первичной опухоли почки, так и метастазов, приводит к худшим показателям общей выживаемости больных метастатическим ПКР [5-7]. Также были описаны два

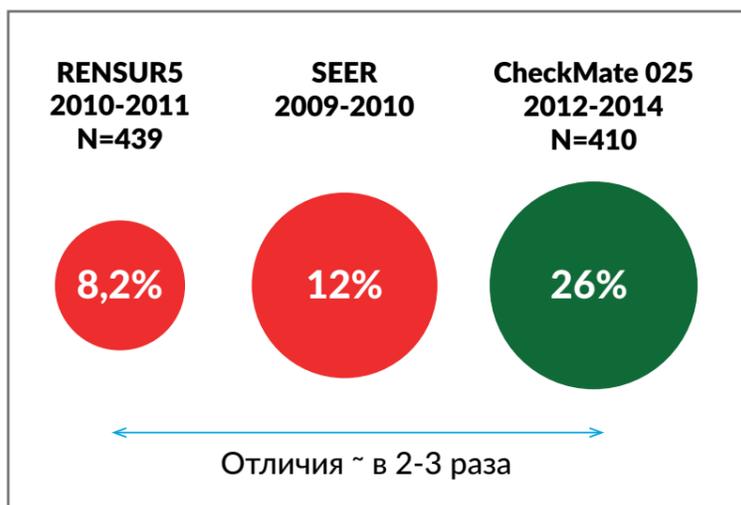
агрессивных фенотипа, связанных с лимфоцитами: CD8+PD-1+Tim-3+Lag-3+ и CD25+CD127-Foxp3+/Helios+GITR+ [8]. Примечательно, что чем больше контрольных точек задействовано, тем агрессивнее течение болезни. Еще в 2009 году Blackburn с соавторами показали, что в отсутствие иммуносупрессорных молекул лимфоцит продуцирует большие количества интерферона-гамма и фактора некроза опухоли, являющиеся показателями активности иммунной клетки [9]. При включении двух контрольных точек активность лимфоцита снижается в 2 раза по сравнению с одной и в 3 раза по сравнению с лимфоцитом без инициированных контрольных точек (рисунок 1). Различия в продукции интерферона лимфоцитом между двумя и тремя активными контрольными точками уже достоверно не определяются. Следовательно, можно предположить, что блокада двух контрольных точек является принципиально значимой для активации иммунной системы.

## Успех иммунотерапии был предопределен в 2015 году

Пять лет назад были опубликованы первые результаты рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 025, в котором изучался ниволумаб [10]. Ниволумаб является моноклональным антителом, действующим на рецептор PD-1. Связывая этот рецептор, ниволумаб приводит к активации лимфоцитов, которые находят опухолевые клетки и поражают их. В исследовании CheckMate 025 принял участие 821 пациент с метастатическим ПКР и прогрессирующим заболеванием на первой или второй линии терапии антиангиогенными препаратами. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ниволумаб (3 мг/кг, внутривенно, каждые 2 недели), а вторая – эверолимус (10 мг внутрь ежедневно). Основным критерием эффективности была общая выживаемость. Помимо этого проводили оценку объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и безопасности применения препарата. На GU ASCO в 2020 году авторы продемонстрировали окончательные результаты исследования CheckMate 025. Впервые у пациентов с метастатическим ПКР, получавших ингибитор контрольных точек, была проанализирована долгожданная 5-летняя общая выживаемость, которая составила 26%, а ее медиана – 25,8 месяца [11]. Такие показатели, в 2-3 раза превышающие как российские, так и американские результаты, несомненно, впечатляют. Так, в российском исследовании RENSUR5 5-летняя общая выживаемость составила 8,2% (медиана 11 месяцев) [12], а в американской базе SEER – 12% (рисунок 2) [13]. Следует отметить, как в RENSUR5, так и в SEER анализировались пациенты с впервые выявленным распространенным ПКР, в то время как в CheckMate 025 включались пациенты с прогрессирующим заболеванием на стан-



**Рисунок 1.** Снижение активности лимфоцита при активации ингибирующих молекул (количество от 0 до 4). Blackburn et al. Nature Immunology 2009 (адаптировано).



**Рисунок 2.** Непрямое сравнение показателей 5-летней выживаемости в российском исследовании RENSUR5, американской базе данных SEER и исследовании CheckMate 025 (указаны годы включения пациентов).

**Таблица 1.** Общая выживаемость больных метастатическим ПКР, имеющих промежуточный и плохой прогноз.

Общая выживаемость	Цитокины	Темсиrolimus	Ингибиторы тирозинкиназы	Ниволумаб + ипилимумаб
Промежуточный прогноз, мес.	14,6	–	18,9	47 мес.
Плохой прогноз, мес.	4,5	10,9	6,2	

**Источники:** Motzer RJ et al., J Clin Oncol 2000; Hudes et al., NEJM 2007; Baniias et al., Br J Cancer 2013; Gore et al., British Journal of Cancer 2015; Tannir N et al., 2020 GU ASCO. Медиана общей выживаемости у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, может измениться при дальнейшем цензурировании данных.

дартной терапии, и даже в этой ситуации результат был лучше. Частота объективных ответов также была удовлетворительной – 23%. В случае развития ответа на лечение медиана продолжительности ответа составила 18,2 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования была 4,2 месяца. Нежелательные явления 3-4 степени были зарегистрированы у 19% больных, получавших ниволумаб [10]. За 5 лет частота этих нежелательных явлений увеличилась лишь до 21%, что теоретически свидетельствует об отсутствии долгосрочной токсичности. Из всех нежелательных явлений 3-4 степени у больных из группы ниволумаба чаще всего была усталость (2%). Среди других нежелательных явлений у больных, получавших ниволумаб, были отмечены кашель, тошнота, сыпь, одышка, диарея, запор, снижение аппетита, боли в спине и суставах. С течением времени кардинальных изменений различных видов токсичности также не наблюдалось. Следовательно, ниволумаб в моноте-

рапии оказался в 5 раз более эффективной терапевтической опцией при токсичности меньшей, чем у таргетных препаратов. Первые результаты этого исследования послужили основанием для разработки комбинации для использования в первой линии терапии.

## Настоящее. Двойная иммунотерапия в первой линии

Логичным было после успеха иммунотерапии у пациентов с прогрессирующим заболеванием на традиционных таргетных препаратах изучить эффективность нового метода в первой линии терапии. Более того, целесообразным представлялось использование комбинации ингибиторов, блокирующих две контрольные точки – PD-1 и CTLA-4. Поскольку первая линия терапии вносит максимальный вклад в общую выживаемость пациентов с метастатическим ПКР, и зная, что есть достоверное влияние на продолжительность жизни во второй

линии, можно было предположить, что ниволумаб в комбинации с ипилимумабом существенно улучшат общий результат лечения впервые выявленного метастатического рака почки. Наконец, предположим, что если у пациента появились метастазы, то опухолевые клетки ускользнули от иммунного надзора и, следовательно, нужно оказать незамедлительное воздействие на иммунную систему в первой же линии терапии.

В регистрационном рандомизированном исследовании 3 фазы CheckMate 214 [14] не получавшие ранее терапию по поводу светлоклеточного метастатического ПКР пациенты были рандомизированы в группу ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (N=550) или в группу сунитиниба, выбранного в качестве препарата сравнения (N=546). Исследование было спланировано так, чтобы оценить эффективность терапии в группе промежуточного и плохого прогноза согласно критериям IMDC. Ниволумаб использовался в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели в количестве 4 доз, далее продолжалась терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Сунитиниб пациенты получали в стандартном режиме 4/2 в дозе 50 мг. Первичными конечными точками в исследовании были общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов в группе пациентов с промежуточным и плохим прогнозом.

Медиана общей выживаемости в группе сунитиниба была анонсирована в 2018 году и составила 26,6 месяца [14]. Исследователи выявили статистически значимые пре-

имущества в пользу ниволумаба и ипилимумаба со снижением риска смерти при использовании комбинации на 34% (HR=0,66; P<0,0001). Удивительно и в то же время показательно, что на протяжении двух лет медиана продолжительности жизни в этой группе не была достигнута – более 50% больных оставались живы. На GU ASCO в 2020 году авторы представили результаты исследования при минимальном наблюдении в течение 42 месяцев [15]. Медиана общей выживаемости в группе ниволумаба-ипилимумаба составила 47 месяцев. Могли мы раньше ожидать того, что пациенты с плохим и промежуточным прогнозом будут жить 4 года? Таблица 1, в которой приведены результаты проспективных исследований и метаанализов, отвечает на этот вопрос.

42-месячная общая выживаемость составила 56% и 47% в группах комбинации и сунитиниба соответственно. Снова хотелось бы сравнить эти данные с российскими. В исследовании RENSUR3, объеди-

нившим результаты 8 российских регионов, 36-месячная общая выживаемость составила 21%, а медиана – 12 месяцев [16]. Из этого можно заключить, что, применяя комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в первой линии терапии в России, можно улучшить показатели выживаемости больных в 3-4 раза. Такие прогнозы должны использоваться в фармако-экономических расчетах при планировании лекарственного лечения в каждом регионе, учитывая, что когорта пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом является значительной (около 66% больных находятся в этой группе [17]). В исследовании CheckMate 214 медиана выживаемости без прогрессирования была 12 месяцев в группе комбинации и 8,3 месяца в группе сунитиниба (HR=0,76; P<0,01). По оценке независимого комитета, частота объективных ответов составила 42% у больных, получавших ингибиторы контрольных точек, и 26% в группе сунитиниба. 10% и 1% больных имели полные ответы на терапию ниволумабом-ипилимумабом и сунитинибом. Медиана длительности ответа не была достигнута в группе комбинации. Частота полных ответов в общей популяции и в когорте пациентов с благоприятным прогнозом по оценке независимого экспертного комитета составила 11% и 13% соответственно. На момент

проведения оценки (медиана 42 мес.) 68% пациентов, достигших ответа, продолжают его удерживать. 86% пациентов с полным ответом продолжают сохранять полный ответ. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-4 степени, связанными с иммунотерапией, были повышения уровней липазы (10%), амилазы (6%) и аланинаминотрансферазы (5%), тогда как в группе сунитиниба чаще встречалась гипертензия (17%), усталость (10%) и ладонно-подошвенный синдром (9%). Частота всех нежелательных явлений 3-4 степени составила 47% и 64% в группах иммунотерапии и сунитиниба соответственно. Полное прекращение терапии отмечалось у 22% пациентов, что было связано с невозможностью корректировки дозы иммуноонкологических препаратов. Назначение глюкокортикоидов в высоких дозах понадобилось 35% пациентов. Интересным представляется анализ общей выживаемости в группе пациентов, которым терапия ниволумабом и ипилимумабом была отменена из-за токсичности. При медиане наблюдения 42 месяца 66% больных, прекративших лечение, были живы, и это оказалось минимум не хуже, чем у пациентов в общей группе (56%). Таким образом, на основании результатов исследования CheckMate 214 комбинацию ниволумаба и ипилимумаба одобрили в России и

**Таблица 2. Рекомендации NCCN (версия 2, 2020 год): первая линия терапии метастатического светлоклеточного ПКР.**

	Предпочтительный режим	Другие рекомендованные режимы	Режимы, используемые в некоторых случаях
Благоприятный прогноз	Акситиниб + пембролизумаб Пазопаниб Сунитиниб	Ипилимумаб + ниволумаб Кабозантиниб (категория 2В) Акситиниб + авелумаб	Активное наблюдение Акситиниб (категория 2В) ИЛ-2 в высоких дозах
Плохой/промежуточный прогноз	Ипилимумаб + ниволумаб (категория 1) Акситиниб + пембролизумаб (категория 1) Кабозантиниб	Пазопаниб Сунитиниб Акситиниб + авелумаб	Акситиниб (категория 2В) ИЛ-2 в высоких дозах Темсиролимус

других странах для использования у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР, относящихся к группе промежуточного и плохого прогноза. Комбинация была включена в российские и международные рекомендации (таблица 2).

**Будущее иммунотерапии**

Каким можно представить будущее иммунотерапии рака почки? Во-первых, появляются антитела, блокирующие новые контрольные точки. Например, комбинация полностью человеческого антитела к LAG3 релатлимаба (80 мг) и

ниволумаба (240 мг) уже изучается в клинических исследованиях, в том числе с включением больных ПКР. LAG3 – это белок, который связывает молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС II класса), тем самым значительно подавляя активность иммунной системы. Тройная блокада PD-1, CTLA-4 и LAG3 также представляет научный интерес. Недавно стартовало клиническое исследование 1/2 фазы по оценке безопасности и предварительной эффективности комбинации релатлимаба, ниволумаба и ипилимумаба в двух когортах (NCT03459222).

Во-вторых, иммунотерапия делает попытку перемещения от первой линии лечения метастатического ПКР в адьювантные и неоадьювантные режимы. Многие специалисты принимают участие в рандомизированном исследовании 3 фазы PROSPER (NCT03055013), в котором пациенты со стадией ПКР T2 и выше и метастазами в регионарные лимфатические узлы начинают получать ниволумаб до хирургического лечения, а затем продолжают после операции. Классическое «адъ-

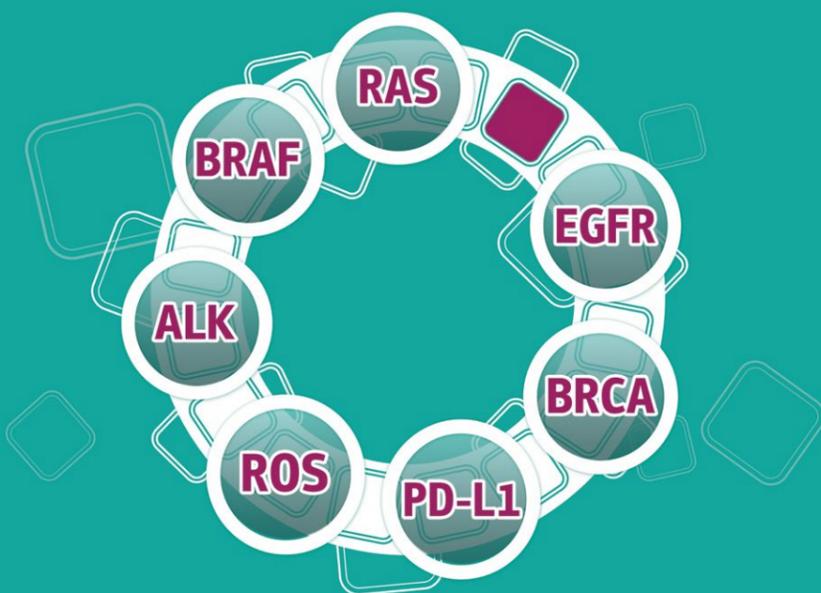
ювантное» исследование 3 фазы CheckMate 914 оценивает эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования болезни после хирургического лечения (NCT03138512).

И, наконец, может будущее комбинированной иммунотерапии заключается в вытеснении хирургического лечения у пациентов с маленькими опухолями почки? Ведь у 10% больных исчезли все метастазы при использовании ниволумаба и ипилимумаба в исследовании CheckMate 214, а значит, есть вероятность исчезновения маленьких опухолей при локализованном ПКР. В пилотном исследовании 2 фазы оценивается частота полных ответов у больных раком почки T1aN0M0, получающих комбинацию, и в ближайшем будущем мы получим эти результаты (NCT04134182).

*Список литературы размещен на сайте RosOncoWeb  
Статья предоставлена компанией BMS. Публикуется в редакции авторов.*



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



WWW.CANCERGENOME.RU



**Какие выводы нужно сделать практическим онкологам?**

- 5-летняя общая выживаемость больных метастатическим светлоклеточным ПКР, получивших ниволумаб во второй и последующих линиях терапии, является наилучшей и составляет 26%
- Медиана общей выживаемости у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом, получивших ниволумаб и ипилимумаба в первой линии терапии, превосходит ранее известные показатели и составляет 47 месяцев
- У 10% больных с промежуточным и плохим прогнозом наблюдаются полные ответы на терапию ниволумабом и ипилимумабом
- У больных метастатическим ПКР частота нежелательных явлений 3-4 степени токсичности, как при монотерапии ниволумабом (21%), так и при комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом (47%), была ниже по сравнению с таргетной терапией (37% и 64% соответственно)
- Используя в первой линии комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, остается ресурс терапии второй и последующих линий, что также способствует увеличению продолжительности жизни

Газета  
Российского общества  
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 4. 2020 – тираж  
5000 экз. Заказ 1000.

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

Распространяется бесплатно.  
При перепечатке материалов  
необходимо получить  
разрешение редакции.

Дайте шанс на жизнь  
 большему числу пациентов  
 с ОПДИВО®



# ОПДИВО® (НИВОЛУМАБ)



**МОНО** –  
 монотерапия  
 ниволумабом

**КОМБО** –  
 комбинация  
 ниволумаб+  
 ипилиумаб

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® 1**

**ОПДИВО®** Рег. номер: ЛП-004026. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб (nivolumab). **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилиумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адьювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилиумабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с сорафенибом; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилиумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространенного или рецидивирующего рака желудка или пищевода-желудочного перехода после 2-х и более линий системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени. **Лекарственные взаимодействия:** ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **Способ применения и дозы:** Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-мин. внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адьювантном режиме при терапии пациентов с ме-

ланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланوما: – в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилиумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилиумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адьювантная терапия пациентов с меланомой, местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка или пищевода-желудочного перехода: – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространенный почечно-клеточный рак: в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилиумабом: ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилиумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак легкого: – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; – в комбинации с ипилиумабом – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилиумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. **Срок годности:** 3 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

**ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ:**  
 Тел.: +7 (800) 250-12-12 medinfo.russia@bms.com

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-27.12.19

На правах рекламы