



ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УСКОРЕНИЕ ТЕМПОВ СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ОТ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В США. НЕУЖЕЛИ, НАКОНЕЦ, «ПРАЗДНИК» СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ



Жуков Николай Владимирович
Руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, Москва

По отношению к другим медицинским специальностям онкология долго находилась в аутсайдерах в отношении темпов (и даже самой возможности) снижения смертности. В то время как кардиологи рапортовали о снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на десятки процентов, онкологическая смертность лишь замедляла рост или (в лучшем случае) уменьшалась в пределах статистической погрешности.

Однако в настоящее время в странах, ведущих продуманную «антираковую» стратегию и обладающих на это достаточными ресурсами, ситуация кардинально меняется. Так, например, в США уже в

течение многих лет наблюдается устойчивая тенденция снижения смертности от онкологических заболеваний. Однако, судя по всему, новые значимые успехи могут быть связаны не только с аксиоматичными мерами, на которые мы продолжаем уповать как на чудо – скрининг и профилактику, но и с системным лечением больных распространенными стадиями заболевания.

Согласно докладу Американского онкологического общества (American Cancer Society), опубликованному в начале 2020 года в журнале этой организации, смертность от онкологических заболеваний в США начала неуклонно снижаться после достижения пика в 1991 году, что к 2017 году выразилось в суммарном ее уменьшении на 29%. Но более интересным является то, что в отличие от смертности от других заболеваний, где после ранее достигнутых успехов отмечается стагнация, онкологическая смертность продолжает снижаться нарастающими темпами. Так, согласно докладу, в интервале между 2016 и 2017 годами было достигнуто наибольшее по магнитуде годовое снижение смертности от онкологических заболеваний за всю историю ведения статистических наблюдений.

Основным «драйвером» снижения смертности, как и раньше, оказался рак легкого. Смертность от трех других основных по вкладу в этот показатель онкологических заболеваний в США (рак молочной железы, колоректальный рак и рак предстательной железы) также снижается, однако их вклад гораздо меньше, т.к. по числу погибающих за год американцев рак легкого превосходит их всех вместе взятых. Хотя цифры говорят сами за себя. Смертность от рака молочной железы уменьшилась на 40% по сравнению с пиком в 1989

году, смертность от рака предстательной железы по сравнению с 1993 снизилась на 52%, а от колоректального рака стало умирать более чем в половину меньше американцев (снижение на 53% и 57% среди мужчин и женщин соответственно).

Однако эти цифры не столь удивительны и были ранее доступны из других источников. Сюрпризом явилось то, что в отношении рака легкого в настоящее время к хорошо известной причине – снижению доли курящего населения, обусловившей снижение смертности от этого заболевания на 50% у мужчин (по сравнению с пиком в 1991 году) и на 26% у женщин (по сравнению с пиком в 2002 году), возможно, добавилась еще одна, казалось бы, совершенно невероятная с точки зрения догмы о «примате» профилактики и лечения ранних стадий – улучшение лечения распространенных стадий заболевания.

Как было сказано раньше, смертность от рака легкого снижается уже много лет, однако наблюдавшийся тренд, обусловленный отказом от курения, был стабильным и весьма предсказуемым. Ежегодное снижение смертности было значительно меньше, чем отмеченное в 2016-2017 гг. снижение стандартизованной смертности от рака легкого на 5% у мужчин и на 4% у женщин. Введение в клиническую практику скрининга рака легкого вряд ли могло отвечать за резкое изменение тренда, т.к. даже в США он используется весьма редко – менее 2% курильщиков, подходящих под критерии скрининга, проходят его. В связи с этим наиболее вероятной причиной снижения смертности ряд экспертов называет именно успехи, достигнутые в области лекарственного лечения метастатического рака легкого [cancerletter.

com/articles/20200108_1/]. Косвенно это подтверждается и тем, что в последние годы наблюдается «популяционное» увеличение 5-летней общей выживаемости именно среди этих категорий больных, в то время как при ранних стадиях рака легкого ситуация остается стабильной [www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures.html].

Еще одним подтверждением того, что эффективное лечение «поздних» стадий заболевания становится полноценным игроком на поле снижения смертности (а не приводит к продлению жизни на несколько месяцев, как принято считать сейчас), является лидер по темпам снижения онкологической смертности в США – меланома. Для данной болезни единственной очевидной причиной происходящего является именно внедрение новых жизнеспасующих видов терапии, что подтверждается как «популяционной» пятилетней выживаемостью больных распространенными стадиями, которая по данным Cancer facts and figures [www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures.html] почти удвоилась между отчетами 2010 и 2020 гг., так и данными о том, что в «бедных» регионах США, где инновационное лечение менее доступно, подобного ускоренного снижения смертности от меланомы не наблюдается [acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21590].

Безусловно, отмеченное изменение динамики смертности требует подтверждения более длительными наблюдениями, существуют у гипотезы о влиянии лекарственного лечения на снижение смертности и критики. Однако даже сам факт того, что подобный вопрос поднимается и обсуждается экспертами, является важным информационным поводом.

РАКФОНД ЗАПУСКАЕТ НОВЫЙ КОНКУРС ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Во Всемирный день борьбы против рака Фонд поддержки научных исследований в онкологии открывает прием заявок на участие в конкурсе исследований в области лучевой терапии в онкологии.

Цель программы – предоставить финансирование и другую поддержку ученым и врачам, работающим в России, для стимулирования и продвижения исследований в области лучевой терапии и разработки новых эффективных методов лечения онкологических заболеваний.

Принимаются заявки на проведение исследований в области лучевой терапии онкологических заболеваний от врачей-исследователей и научных сотрудников, работающих в российских организациях, чья деятельность связана с проведением научных исследований в онкологии.

Победитель конкурса получит финансирование от РакФонда в размере до 1 миллиона рублей на выполнение исследовательского проекта, а также экспертную помощь в доработке дизайна и протокола исследования и статистической обработке данных и доступ к онлайн-сервису для проведения клинических исследований Энроллми.ру.

Сбор заявок открыт до 31 мая 2020 года.

Результаты конкурса будут объявлены в августе 2020 года.

Подробные условия участия в конкурсе и инструкции по подаче заявок размещены на сайте РакФонда: www.rakfond.org/rfp-2020-01-ru/.

Поддержать проведение новых исследований можно на сайте РакФонда: www.rakfond.org/donations-2/.

Дайте шанс на жизнь
 большему числу пациентов
 с ОПДИВО®

ОПДИВО® (НИВОЛУМАБ)



МОНО –
 монотерапия
 ниволумабом

КОМБО –
 комбинация
 ниволумаб+
 ипилимумаб

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® 1

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб (nivolumab). **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, не зависимо от мутации в гене BRAF; в качестве адьювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространённого неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого 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 тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **Лекарственные взаимодействия:** ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **Способ применения и дозы:** Препарат Опдиво® вводят в виде 60- или 30-мин внутривенной инфузии. Лечение

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

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

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-19.09.19

СВЯЗЬ МЕЖДУ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Повышение индекса массы тела (ИМТ) было связано с улучшением общей выживаемости больных меланомой, получающих ингибиторы контрольных точек. До сих пор не было известно, есть ли взаимосвязь ИМТ и выживаемости у пациентов с другой опухолью – метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – на иммунотерапии.

В крупный анализ, объединивший результаты четырех исследований (одно исследование 3 фазы (ОАК) и 3 исследования 2 фазы (POPLAR, BIRCH, FIR)) эффективности и безопасности атезолизумаба, было включено 2110 больных НМРЛ. Целью анализа было оценить связь между ИМТ и общей выживаемостью, выживаемостью без прогрессирования и частотой побочных явлений, связанных с лечением.

Из 2110 включенных в анализ больных 1434 пациента (медиана возраста 64 года; 890 мужчин [62%]) получали атезолизумаб и 676 пациентов (медиана возраста 63 года; 419 мужчин [62%]) получили доцетаксел. Авторы выявили прямую связь между увеличением ИМТ и общей выживаемостью у пациентов, получавших атезолизумаб. Ожирение (ИМТ \geq 30 [рассчитывается как вес в килограммах, деленный на рост в метрах квадратных]) было связано со значительным улучшением продолжительности жизни у пациентов, получавших атезолизумаб, но не у тех, кто получал доцетаксел. Ассоциация между лучшей выживаемостью и ИМТ была самой сильной в подгруппе пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Так, риск смерти снижался у пациентов с самой высокой категорией экспрессии PD-L1 (\geq 50% опухолевых клеток или \geq 10% опухолевых инфильтрирующих иммунных клеток; n=436) в группе с ожирением на 64% (отношение рисков 0,36) и в группе с избыточным весом на 31% (отношение рисков 0,69). Риск прогрессирования болезни также был ниже в группах с ожирением (HR=0,68) и избыточным весом (HR=0,72). ИМТ не влиял на частоту нежелательных явлений, обусловленных терапией.

Таким образом, авторы делают вывод, что высокий ИМТ, по-видимому, независимо связан с улучшением выживаемости на терапии атезолизумабом у пациентов с НМРЛ. В будущем исходный ИМТ следует учитывать при планировании клинических исследований и рассматривать в качестве фактора стратификации.

Источник: Kichenadasse G, et al. JAMA Oncol. 2019.

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Смолин Алексей Владимирович
Начальник радиологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» МО РФ, кандидат медицинских наук, Москва

Недавние успехи в иммунотерапии изменили парадигму противоопухолевого лечения. К сожалению, только 20-25% пациентов длительно отвечают на иммунотерапию, хотя недавно даже такой уровень длительной выживаемости казался абсолютно не достижим. Одной из основных проблем, с которой сталкиваются онкологи при выборе тактики лечения, является идентификация пациентов, которые с наибольшей вероятностью выиграют от применения иммунотерапии. Известно несколько факторов, влияющих на эффективность противоопухолевой иммунотерапии. Поскольку иммунный ответ – это феномен взаимодействия опухоли и иммунной системы живого организма, то неудивительно, что предикторы эффективности должны оцени-

ваться не только в опухоли и ее микроокружении, но и в макроокружении. И в последнем случае есть множество дополнительных факторов, которые уже известны, например, микробиота, но и появляются новые, роль и механизм влияния которых на иммунную систему еще предстоит изучить. Ожирение – один из основных факторов риска развития некоторых злокачественных новообразований, однако до недавнего времени влияние ожирения на противоопухолевый иммунный ответ было мало изучено. В ряде работ показано, что ожирение приводит к PD-1 обусловленной дисфункции Т-клеток, частично связанной с лептином (лептин-пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен; относится к адипокинам (гормонам жировой ткани); оказывает анорексигенное действие (подавляет аппетит)) [1]. Снижение концентрации лептина ведет к развитию ожирения. Лептин рассматривается в качестве одного из факторов патогенеза инсулин-независимого сахарного диабета. С другой стороны, как показано в исследованиях на мышах, ожирение ассоциировано с увеличением эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 [2]. Дуализм концепции роли ожирения в онкологии уже получил название «парадокс ожирения». Новые данные, полученные в результате анализа, объединившего результаты четырех исследований, выявили прямую связь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и общей выживаемостью у пациентов, получавших атезолизумаб, подтвердив тем самым данные фундаментальных исследований, полученных на моделях животных. Мы можем

с большой степенью уверенности говорить о том, что появился дополнительный предиктивный фактор, который поможет лучше идентифицировать когорту пациентов с наибольшим выигрышем от иммунотерапии. Безусловно, ИМТ должен учитываться при стратификации пациентов в рандомизированных клинических исследованиях для снижения риска систематических ошибок при анализе их результатов. Раскрытие механизмов влияния ожирения на эффективность иммунотерапии может привести к открытию новых лекарственных средств, потенцирующих эффект ингибиторов контрольных точек. А тот факт, что большая эффективность иммунотерапии у пациентов с ожирением не сопровождалась увеличением иммуноопосредованных побочных эффектов [3], говорит о том, что подобные комбинации при высокой эффективности будут обладать низкой токсичностью.

Список литературы

1. Rivadeneira DB, DePeaux K, Wang Y, et al. Oncolytic Viruses Engineered to Enforce Leptin Expression Reprogram Tumor-Infiltrating T Cell Metabolism and Promote Tumor Clearance. *Immunity*. 2019. Vol.51, №3, 548-560.e4.
2. Wang Z, Aguilar EG, Luna JJ, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nature medicine*. 2019. Vol.25, №1, P.141-151.
3. Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, et al. Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA oncology*. 2019.

НИВОЛУМАБ ОКАЗАЛСЯ БЕЗОПАСНЫМ И ЭФФЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ТЕРАПИЮ

CheckMate 171 - это открытое многоцентровое исследование 2 фазы, изучающее безопасность и эффективность ниволумаба у пациентов, ранее получавших терапию с прогрессированием по поводу метастатического плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого. Исследование проводилось под контролем Европейского медицинского агентства по лекарственным средствам (EMA). Пациенты со статусом по шкале ECOG 0-2 и прогрессированием заболевания во время или после \geq 1 линии химиотерапии на основе препаратов платины получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой была частота развития нежелательных явлений 3-4 степени,

связанных с лечением. Другие конечные точки включали общую выживаемость и безопасность. 811 пациентов получили терапию ниволумабом в рамках исследования. 103 больных имели статус по шкале ECOG=2, 278 больных были в возрасте 70 лет и старше, около половины из них - старше 75 лет. Минимальный срок наблюдения составлял 18 месяцев. Терапия была безопасной во всей популяции. Так, частота всех нежелательных явлений во всей популяции составила 57,3%; 47,6% больных с ECOG 2 имели нежелательные явления любой степени, 62,9% пациентов старше 70 лет и 68,8% пациентов старше 75 лет отметили нежелательные явления. Наиболее частыми, ассоциированными с лечением нежелательными явлениями 3-4 степени у всех пролеченных пациентов были диарея (1%), повышение аланинамино-

трансферазы (1%), пневмонит (0,7%), колит (0,6%) и повышение аспаратаминотрансферазы (0,5%). Медиана общей выживаемости во всей популяции, в группе пациентов старше 70 и 75 лет составила 10 месяцев, 10 месяцев и 11,2 месяца, соответственно. Медиана общей выживаемости в группе больных с ECOG 2 была 5,2 месяца. Однолетняя общая выживаемость в этих группах была 42,7%, 41,4%, 46,8% и 26,7%. Авторы делают вывод, что ниволумаб в качестве последующей терапии хорошо переносится больными метастатическим плоскоклеточным раком легкого вне зависимости от возраста и статуса по шкале ECOG.

Источник: Felip E, et al. Eur J Cancer. 2020.

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Тимофеев Илья Валерьевич, главный редактор Газеты RUSSCO и вебпортала RosOncoWeb, Российское общество клинической онкологии

Выступая на различных междисциплинарных форумах с докладами по лечению почечно-клеточного рака, я неоднократно слышал призывы в лекциях некоторых коллег, занимающихся лечением метастатического рака легкого, отказаться от терапии ингибиторами контрольных точек

у пожилых больных и пациентов со статусом по шкале ECOG выше 1. Я недоумевал, почему безопасность одной и той же терапии может отличаться у пациентов с различными формами рака? Например, для рака почки ещё в исследовании NIVOREN с включением 700 пациентов было показано и доказано, что ни возраст, ни статус по шкале ECOG, ни даже почечная недостаточность или наличие метастазов в ЦНС не влияют на безопасность терапии ниволумабом. Этот довод я приводил в полемике с коллегами-специалистами по раку легкого, однако, слышал одно и то же - терапия у пожилых больных немелкоклеточным раком легкого токсична и для них не безопасна, а статус ECOG 2 является чуть ли не абсолютным противопоказанием к назначению ниволумаба.

Точки над "i" были расставлены в крупнейшем проспективном исследовании CheckMate 171, которое было спланировано так, чтобы доказать безопасность ниволумаба в популяции больных плоскоклеточным раком легкого (который, к сло-

Продолжение на стр. 7

ПРЕПАРАТ ТАГРИССО® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFRm+ pNMPЛ

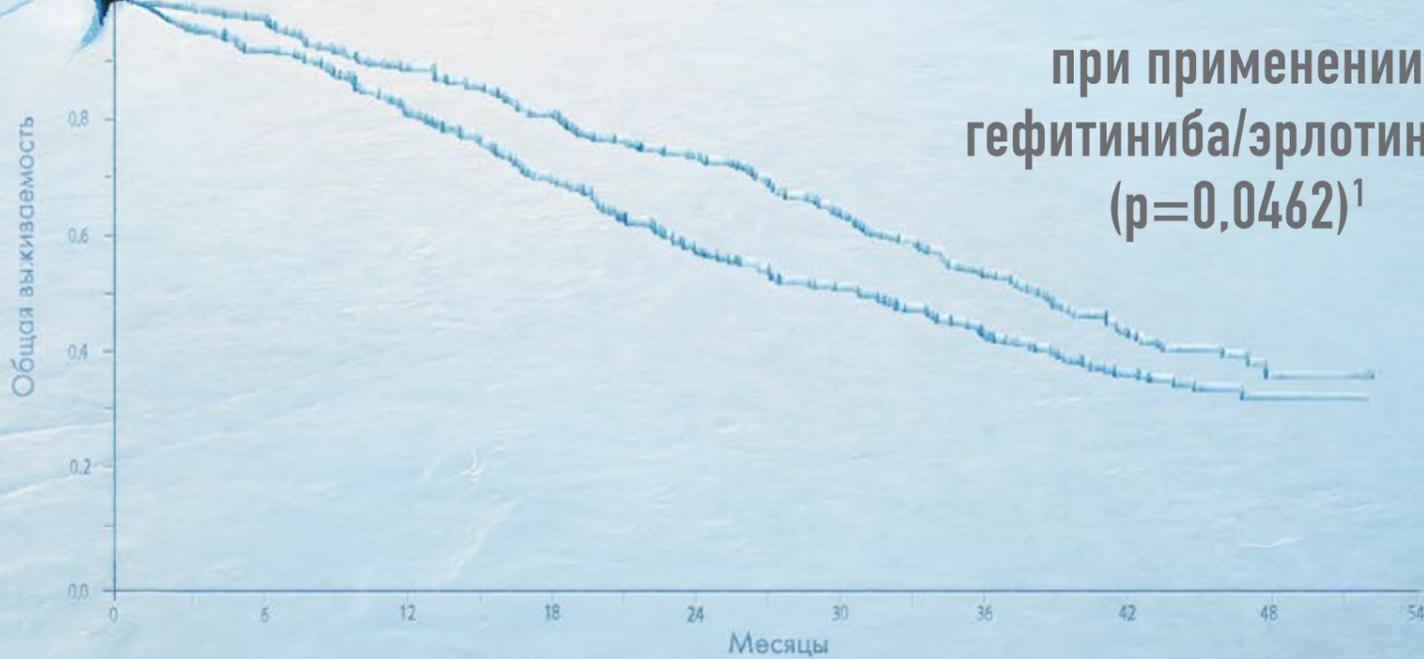
БЕСПРЕЦЕДЕНТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ВВП И ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ¹



Статистически и клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости более 3-х лет

38,6 vs 31,8 мес.

при применении гефитиниба/эрлотиниба (p=0,0462)¹



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАГРИССО®²:

- Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 гена EGFR) у взрослых пациентов.
- Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов.

1. Ramalingam et al, Annals of Oncology, Volume 30, Issue Supplement_5, October 2019, LBA5. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб) ЛП-004492 от 11.05.2018. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: https://gls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baae-ca2fd4b840eb&t=дата_обращения_17.05.2018

Краткая инструкция по медицинскому применению

Регистрационный номер: ЛП-004492. **Международное непатентованное название:** осимертиниб (osimertinib). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протектиновый ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит действующее вещество: осимертиниб мезилат* 47,7 мг, что соответствует осимертинibu 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит действующее вещество: осимертиниб мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинibu 80 мг. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линии); мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR). **Дозы:** Рекомендуемая доза осимертиниба – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **Показания к применению:** Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к осимертинibu или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо. **С осторожностью:** интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетон, эфавиренз, модафинил), нарушение функции печени легкой степени тяжести. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо отражает опыт его применения у 1142 пациентов НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях III фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA и AURA 2) и в одном исследовании I фазы (первая или последующая линия терапии в исследовании AURA 1). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести в обоих исследованиях составили 9,7% и 0,9%, соответственно. 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. Определены частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA (AURA 3, AURA ex, AURA 2 и AURA 1):** Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – интерстициальная болезнь легких, частота нежелательных реакций 3-4 степени

– 1,5%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%, очень часто – стоматит, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%. Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – кератит, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%, очень часто – сухость кожи, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%, очень часто – паронихия, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%, очень часто – зуд, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований (результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ) (отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений): нечасто – удлинение интервала QTc (0,9%), очень часто – снижение количества тромбоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,6%, очень часто – снижение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%, очень часто – снижение количества лимфоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 7,2%, очень часто – снижение количества нейтрофилов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA** (степень определяли по СТСАЕ): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, стоматит – любая степень – 2,9%, степень 3 и выше – 0,7%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 3,5%, степень 3 и выше – 0,4%, зуд – любая степень – 1,7%, степень 3 и выше – 0,4%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 51%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 72%, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов – любая степень – 63%, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3** (степень определяли по СТСАЕ): Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 1,5%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 2,3%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 2,2%, степень 3 и выше – 0,4%, зуд – любая степень – 1,4%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по СТСАЕ: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников).** **Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, комн. 13/14, тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.



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



ИНТЕРВЬЮ С ЭКСПЕРТОМ



Артамонова Елена Владимировна
Заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, член правления RUSSCO, доктор медицинских наук, Москва

– Елена Владимировна, какое у Вас общее впечатление от результатов исследования FLAURA?

– Осимертиниб продемонстрировал значительное преимущество по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) первого поколения как в отношении выживаемости без прогрессирования и длительности ответа, так и в отношении общей выживаемости. Это первое рандомизированное исследование ИТК EGFR, в котором удалось добиться достоверного увеличения общей выживаемости, ни один из препаратов ИТК прошлых поколений не смог показать таких результатов.

– Считаете ли Вы различия в общей выживаемости между группами статистически значимыми, учитывая цифры относительного риска смерти (HR) 0,8 и различия $P=0,046$?

– Важно помнить, что первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования – параметр, который позволяет оценить прямой эффект терапии, в то время как на общую выживаемость влияет не только выбор первой линии терапии, но и все последующие события и стратегия ведения пациента после прогрессирования. В отношении выживаемости без прогрессирования было продемонстрировано впечатляющее увеличение медианы в группе осимертиниба по сравнению с ИТК первого поколения, кривые выживаемости без прогрессирования начинают расходиться уже при первой оценке эффективности терапии. Полученные результаты по общей выживаемости демонстрируют, что преимущество по выживаемости без прогрессирования транслируется в увеличение общей выживаемости, несмотря на то, что дизайн исследования предполагал кросс-овер (перекрест) и большое количество пациентов из контрольной группы получили осимертиниб после прогрессирования на ИТК первого поколения. Статистическая мощность исследования закладывалась

в первую очередь для оценки именно выживаемости без прогрессирования, однако различия общей выживаемости также достигли статистической значимости, поскольку дизайном исследования значение p для подтверждения статистической значимости при финальном анализе общей выживаемости было определено равным 0,0495.

Медиана общей выживаемости в группе осимертиниба превысила 3 года, а разница между группами составила 6,8 мес. Согласно мнению рабочей группы экспертов Американского общества клинической онкологии (ASCO), клинически значимым улучшением может считаться относительное увеличение медианы общей выживаемости на 20% и более и/или относительный риск (HR) $\leq 0,8$ (что соответствует приросту медианы на 2,5–6 месяцев). Таким образом, можно заключить, что осимертиниб продемонстрировал не только статистически, но и клинически значимое увеличение общей выживаемости.

– Как можно объяснить отсутствие различий по общей выживаемости у больных азиатской расы? А у больных с мутацией L858R?

– Как и при оценке выживаемости без прогрессирования, для общей выживаемости во всех подгруппах пациентов HR составил <1 , что указывает на преимущество осимертиниба по сравнению с ИТК первого поколения, хотя выраженность эффекта варьирует. Но, как уже было сказано, общая выживаемость является вторичной конечной точкой исследования и дизайном исследования не была заложена статистическая мощность для оценки общей выживаемости в различных подгруппах. Учитывая этот факт, а также широкие перекрывающиеся доверительные интервалы, результаты по общей выживаемости в различных подгруппах сложно интерпретировать. В то же время данные по выживаемости без прогрессирования указывают на значительное преимущество осимертиниба во всех подгруппах пациентов, независимо от расы и типа мутации.

Разница между подгруппами больных азиатской и не азиатской расы действительно наиболее выражены и в группе азиатской расы (HR почти равен 1), однако если посмотреть на кривые выживаемости для этой группы, видно, что кривые начинают расходиться с самого начала и расхождение сохраняется на протяжении почти 3 лет, при последующем наблюдении присутствует много цензурированных (то есть пропущенных) данных, которые ограничивают возможность интерпретации. Такое расхождение кривых общей выживаемости соответствует ранее полученным результатам подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования, в котором показано, что осимертиниб эффективен в том числе и у больных азиатской расы (HR=0,55).

– В практике, если Вы получите заключение, в котором сказано «У пациента имеется мутация EGFR L858R», Вы назначите осимертиниб или отдадите предпочтение,

например, gefitinibu?

– Улучшение выживаемости без прогрессирования при применении осимертиниба продемонстрировано у всех пациентов независимо от типа мутации, HR для больных с мутацией L858R равен 0,51. Медиана выживаемости без прогрессирования 14,4 мес. vs. 9,5 мес. при применении осимертиниба и ИТК первого поколения соответственно. Более выраженная эффективность у больных с мутацией гена EGFR в 19 экзоне, по сравнению с теми, у кого мутация обнаружена в 21-м экзоне, общее свойство для всех ИТК.

– Наличие мутации T790M все же будет для Вас главным критерием выбора в пользу осимертиниба?

– Только для пациентов с прогрессией на ИТК предыдущих поколений. В первой линии терапии осимертиниб продемонстрировал превосходящую эффективность у больных с активирующими мутациями, и тестирование на мутацию T790M больным, ранее не получавшим лечение, не требуется.

– Частота пациентов, получивших последующее лечение при прогрессировании болезни на препаратах в исследовании FLAURA, была выше в группе ингибиторов первого поколения. Почему, на Ваш взгляд? У нас меньше лекарственных опций после осимертиниба? Что бы Вы назначили при прогрессировании на нем?

– Это связано с тем, что на момент анализа большее количество пациентов в группе осимертиниба продолжают терапию первой линии без прогрессирования болезни (22% в группе осимертиниба vs 5% в группе препаратов сравнения). Доля пациентов, которые не получали последующую терапию, одинакова в обеих группах и составляет 30%.

Что касается возможной тактики при прогрессировании на осимертинибе, прежде всего нужно оценить характер прогрессирования. При бессимптомном прогрессировании, а также при симптомном прогрессировании с метастазами в головной мозг или изолированными метастазами во внутренние органы целесообразно продолжить терапию осимертинибом с добавлением – при необходимости – локальных видов лечения. При системном прогрессировании на осимертинибе могут быть доступны несколько терапевтических опций в зависимости от общего состояния больного, такие как химиотерапия или комбинация иммунотерапии и химиотерапии. Кроме того, в настоящее время проводится ряд исследований по оценке эффективности новых таргетных препаратов в зависимости от того, какой механизм лежит в основе резистентности к осимертинибу.

– 47% больных из тех, кто прогрессировал на первой линии терапии ингибиторами EGFR, получили во второй линии осимертиниб. Как Вы считаете, могло ли это повлиять на результаты общей выживаемости в исследовании?

– С учетом того, что осимертиниб

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ EGFR-ПОЗИТИВНЫМ НМРЛ, ПОЛУЧАВШИХ ОСИМЕРТИНИБ

Осимертиниб является необратимым ингибитором третьего поколения тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Препарат избирательно воздействует на клетки немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с сенсibiliзирующими мутациями EGFR, а также резистентной мутацией T790M.

В исследовании 3 фазы FLAURA осимертиниб сравнивался с другими ингибиторами EGFR в первой линии терапии EGFR-положительного НМРЛ. Так, 556 пациентов с мутациями в экзоне 19 или мутацией L858R были рандомизированы в группу осимертиниба или в группу gefitiniba/эрлотиниба. Ранее сообщалось, что в исследовании была достигнута главная цель – риск прогрессирования болезни снижился на 54% у больных, получавших осимертиниб. Данные окончательного анализа общей выживаемости были представлены только сейчас.

Медиана общей выживаемости составила 38,6 месяца в группе осимертиниба и 31,8 месяца в группе ингибиторов EGFR первого поколения. Относительный риск смерти (HR) был 0,8 (95,05% ДИ 0,64–1,00; $P=0,046$). Через 3 года 28% больных продолжили получать осимертиниб и только 9% – ингибиторы EGFR первого поколения. Медиана продолжительности терапии составила 20,7 месяца и 11,5 месяца в этих группах соответственно. 3-летняя общая выживаемость была 54% и 44%. Согласно подгрупповому анализу, отличий в выживаемости у пациентов азиатской расы не было (HR=1,00), при этом они составляли большую половину популяции ($N=347$). С другой стороны, эффект осимертиниба на продолжительность жизни у пациентов неазиатской расы был более выраженным, чем в общей группе (HR=0,54). Интересно, что в этом подгрупповом анализе осимертиниб не имел преимуществ по сравнению с ингибиторами первого поколения у пациентов с хорошим статусом по критериям ВОЗ (0) и у пациентов с мутацией L858R.

Частота нежелательных явлений 3 степени и выше была 42% при лечении осимертинибом и 47% – gefitinibом/эрлотинибом.

Авторы сделали вывод, что среди пациентов с ранее нелеченным, распространенным, EGFR-положительным НМРЛ более длительную общую выживаемость имели больные, которые получали осимертиниб. Профиль безопасности для осимертиниба был аналогичен профилю ингибиторов первого поколения, несмотря на большую продолжительность использования препарата.

Источник: Ramalingam SS, et al. N Engl J Med. 2020.

показал высокую эффективность у больных с мутацией T790M после прогрессирования на ИТК 1-2 поколений, конечно последующее получение осимертиниба могло улучшить результаты по общей выживаемости пациентов из группы сравнения, т.е. влияние осимертиниба на увеличение общей выживаемости по сравнению с ИТК первого поколения может быть недооценено. Но даже при таком значительном кросс-овере удалось впервые показать клинически и статистически значимое преимущество в отношении общей выживаемости.

– Подтверждает ли это гипотезу, что лучше начинать с осимертиниба в первой линии, чем назначать терапию этим препаратом во второй и последующих линиях?

– Применение осимертиниба в первой линии лечения позволит большему количеству пациентов получить пользу от этого препарата: к сожалению, не все пациенты могут продолжить лечение после первого прогрессирования болезни и даже среди тех, кому может быть назначена терапия второй линии, осимертиниб должен использоваться только при подтвержденном наличии мутации T790M.

– Как бы Вы описали токсичность осимертиниба? Как можно объяснить различия в токсичности между препаратами первого и третьего поколений?

– Профиль безопасности осимертиниба и ИТК первого поколения как минимум сопоставимы, а по некоторым параметрам осимертиниб лучше в отношении переносимости и профиля безопасности.

Частота нежелательных явлений 3 степени и выше в группе осимертиниба и группе сравнения были аналогичными (42% vs 47%), при этом только у 18% пациентов в группе осимертиниба (vs 29% пациентов в группе сравнения) они были расценены как возможно связанные с терапией. Отмена терапии по причине нежелательных явлений требовалась в группе осимертиниба реже, чем в группе сравнения. При этом длительность терапии осимертинибом почти в 2 раза превышала длительность терапии ИТК первого поколения.

Частота нежелательных явлений, характерных для терапии ИТК EGFR, таких как диарея и сыпь, была ниже в группе осимертиниба, что, вероятно, связано с тем, что осимертиниб неактивен в отношении EGFR дикого типа, в отличие от ИТК первого поколения.

КИТРУДА®

меняет представления о ВЫЖИВАЕМОСТИ

Показания к применению препарата Китруда®¹



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 немелкоклеточном 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. **Немелкоклеточный 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 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$, при отсутствии мутаций в генах EGFR или 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 ≥ 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 пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 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 тирозинкиназ (ИТК). **Рак шейки матки** - рецидивирующий или метастатический рак шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 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 эритродисестезии (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%, гипофизит - 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



ООО «МСД Фармасьютикалс»

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

Начало на стр. 3

ву, является самым распространённым гистологическим вариантом в России), обогащенной пожилыми пациентами и пациентами с ECOG 2. Как видно, частота всех нежелательных явлений была даже меньше у пациентов с ECOG 2 и не отличалась достоверно в возрастных группах. Кстати, ещё в исследовании CheckMate 153 авторы отмечали низкую токсичность ниволумаба у пациентов с ECOG 2, что и было подтверждено результатами настоящего исследования. Частота серьёзной токсичности, колеблющаяся в пределах 0-2%, также не отличалась между возрастными группами и у больных с ECOG 2.

Медиана общей выживаемости для второй и последующих линий терапии плоскоклеточного рака легкого была весьма удовлетворительной - 10 месяцев. У пациентов с ECOG

2 результаты были несколько хуже, но это было предсказуемо, учитывая статус. А вот результаты лечения пожилых пациентов вовсе не отличались от общей популяции, и даже наблюдался тренд к лучшим показателям выживаемости в группе старше 75.

К сожалению, как мы видели в исследовании RENSUR3, 58% пожилых больных раком почки не получают лекарственное лечение в России, Казахстане и Беларуси. Статистики по раку легкого нет, но, я думаю, с учётом нозологии эти показатели могут быть ещё хуже. Теперь мы знаем, что терапия этих пациентов является безопасной и неотличимой по эффективности от общей популяции. Назначая им лечение, мы существенно повлияем на глобальный показатель продолжительности жизни в России за счёт влияния на одну из самых распространенных опухолей.

СТРОЕНИЕ ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ МОЖЕТ ВЛИЯТЬ НА ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ ХИМИОТЕРАПИИ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Большинство химиотерапевтических препаратов дозируется в зависимости от площади поверхности тела или массы пациента. Тем не менее, строение тела (то есть количество и распределение мышечной и жировой ткани) может влиять на переносимость и приверженность к лекарственной терапии, а также на ее эффективность. Задачей исследования, опубликованного в журнале JAMA Oncology, была оценка связи строения тела с относительной интенсивностью дозы (RDI) химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов, оценка риска развития гематологической токсичности, а также оценка взаимосвязи снижения RDI и смертности.

1395 больных нематастатическим раком молочной железы, диагностированным в период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2013 г., получавших химиотерапию на основе антрациклинов и таксанов, было включено в наблюдательное когортное исследование с проспективным анализом историй болезни. Внутримышечное, висцеральное и подкожное ожирение, а также развитие скелетных мышц оценивались по полученным компьютерным томографическим снимкам в момент постановки диагноза. Первичной точкой оценки была низкая RDI (<0,85), которая определялась как отношение дозы введенных препаратов к необходимой дозе. Кроме того, оценивалась частота гематологических нежелательных явлений на основании значений лабораторных показателей. Для того чтобы проанализировать связь RDI с общей и специфической смертностью от рака молочной железы, были использованы стандартные модели логистической регрессии, скорректированные с учетом возраста и площади поверхности тела, а также модели риска Кокса с учетом возраста, расы / этнической принадлежности, ожирения, показателя индекса сопутствующей патологии Чарльсона, стадии и подтипа опухоли. Средний возраст при постановке диагноза составил 52,8 года. Повышенное висцеральное (отношение шансов 1,19) и внутримышечное (отношение шансов 1,16) ожирение были связаны с увеличением шансов снижения интенсивности дозы (RDI<0,85). Большая мышечная масса была связана с уменьшением вероятности гематологической токсичности (отношение шансов 0,84). Снижение относительной интенсивности дозы менее 0,85 было связано с повышением риска смерти на 30% (отношение рисков 1,30). Более низкий показатель RDI частично был связан с ожирением и увеличением риска смерти от рака молочной железы. Авторы заключают, что избыточное ожирение, преимущественно висцеральное или внутримышечное, может приводить к снижению дозы химиопрепаратов и, соответственно, к более низким параметрам RDI. Снижение RDI приводит к худшей специфической выживаемости больных раком молочной железы. Таким образом, оценка строения тела до введения химиопрепаратов может помочь выявить больных с более высоким риском развития токсичности, а также оптимизировать дозы во избежание снижения эффективности проводимого лечения.

Источник: Elizabeth M. Cespedes Feliciano, et al. JAMA Oncol. Published online December 5, 2019. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4668>.

В ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ RUSSCO БЫЛИ ВНЕСЕНЫ ПРАВКИ В РАЗДЕЛ «МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО»

В качестве рекомендуемого режима лекарственной терапии первой линии при распространенной стадии мелкоклеточного рака легкого был добавлен Карбоплатин АУС 5 в/в в 1-й день + этопозид 100 мг / м² в / в в 1 й, 2 й, 3 й дни + атезолизумаб 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов с последующими введениями атезолизумаба 1200 мг в 1 й день каждые 3 нед. в поддерживающем режиме.

Полная версия рекомендаций размещена на сайте RosOncoWeb

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Копп Михаил Валериевич
Доктор медицинских наук,
профессор, медицинский
университет «Реавиз»,
г. Самара

Эту тему можно рассмотреть с двух сторон. С одной стороны, еще в первых классических работах, посвященных адъювантной химиотерапии рака молочной железы (РМЖ), Джанни Бонадонна (G. Bonadonna, et al. N Engl J Med, 1995) убедительно показал, что редукция доз препаратов ниже 85% от расчетной снижает эффективность терапии и не приводит к желаемому увеличению вы-

живаемости. Его работы касались уже «ушедшего в историю» режима CMF, но сама идея остается актуальной и сегодня. В данном исследовании великолепно продемонстрировано, что снижение интенсивности дозы препаратов влияет на эффективность адъювантной химиотерапии не только для режима CMF, но и для антрациклинов и таксанов. Эти результаты являются доказательной базой для клинических рекомендаций, требующих максимально строго придерживаться дозового режима при проведении химиотерапии. С практической точки зрения это означает, что необходимо или проводить адъювантную химиотерапию в расчетных дозах (редукция не более чем на 15%), или не проводить вовсе. Вторая идея данного исследования не менее интересна. Изменение типа питания в РФ за последние 20 лет, несомненное увеличение калорийности пищи привело к тому, что большое число пациенток в момент назначения им адъювантной химиотерапии имеют избыточную массу тела. Восприятие врачом лишнего веса пациентки бывает различным – онколог может рассчитать площадь

поверхности тела на актуальный или на идеальный вес. До достижения расчетной площади поверхности тела 2 м² большинство химиотерапевтов рассчитывают площадь поверхности тела по актуальному весу, при значительном ожирении пациентки обычно или используют площадь поверхности 2 м² для всех пациенток с избыточной массой тела, или (реже) идеальный вес. Соотношение жира и мышечной массы обычно интересует онкологов при изучении опухолевой кахексии. Все чаще на конференциях по поддерживающей терапии в онкологии обсуждается проблема сочетания ожирения (в том числе и со значительным увеличением массы тела) и саркопении (снижение мышечной массы). В данной работе показана возможность прогнозирования гематологической токсичности при проведении адъювантной химиотерапии на основании оценки висцерального и внутримышечного ожирения. Возможно, в ближайшее время онкологи получат дополнительный инструмент прогнозирования вероятности гематологической токсичности в этой группе больных.

К ПИЩЕВЫМ ДОБАВКАМ ВО ВРЕМЯ ХИМИОТЕРАПИИ НУЖНО ОТНОСИТЬСЯ ОСТОРОЖНО

Несмотря на широко распространенное использование пищевых добавок во время лечения рака, существует мало эмпирических данных относительно их безопасности или эффективности. Из-за опасений, что некоторые добавки, особенно антиоксиданты, могут снижать «цитотоксичность» химиотерапии, д-р Ambrosone из онкологического центра Roswell Park с соавторами провели крупное проспективное исследование, чтобы оценить связь между применением добавок и исходами рака молочной железы (РМЖ). 1134 больных РМЖ, получающих пищевые добавки до и во время химиотерапии на основе циклофосфамида, доксорубина и паклитаксела, были включены в исследование.

Применение любой антиоксидантной добавки (витамины А, С и Е; каротиноиды; коэнзим Q10) как до, так и во время химиотерапии было связано с повышенным риском рецидива РМЖ (скорректированное отношение рисков [adjHR] 1,41; p=0,06) и, в меньшей степени, с повышением риска смерти (adjHR 1,40; p=0,14). Что касается неантиоксидантов, то использование витамина В12 как до, так и во время химиотерапии было в значительной степени связано с худшей безрецидивной выживаемостью (adjHR 1,83; p<0,01) и общей выживаемостью (adjHR 2,04; p<0,01). Использование препаратов железа во время химиотерапии было в значительной степени связано с повышением риска рецидива (adjHR 1,79; p<0,01) как до, так и во время лечения (adjHR 1,91; p=0,06). Использование поливитаминов не было связано с результатами выживания. Применение омега-3 жирных кислот как до, так и во время лечения было связано с худшей безрецидивной выживаемостью (HR=1,67), но не влияло на продолжительность жизни.

Авторы делают вывод, что к назначению пищевых добавок и поливитаминов, особенно с включением витамина В12 и железа, до и во время химиотерапии нужно относиться с большой осторожностью.

Источник: Ambrosone, et al. J Clin Oncol. 2019 Dec 19. JCO1901203. doi: 10.1200/JCO.19.01203. [Epub ahead of print]

Годы незабываемых моментов

3x

В первой линии терапии медиана ВБП увеличена до 34,8 месяца по сравнению с 10,9 месяца на терапии кризотинибом¹

4x

Риск прогрессирования в ЦНС снижен до 9,4% по сравнению с 41,4% на терапии кризотинибом в первой линии²

↑

Риск прогрессирования заболевания снижен на 57% в первой линии терапии¹

4+

64,5% пациентов продолжают жить после 4-х лет терапии¹

✓

Благоприятный профиль безопасности и переносимости при длительном применении по сравнению с кризотинибом^{1,2}

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ³

Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный):

- в первой линии терапии
- при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости

В КИ ALEX монотерапия алектинибом привела к подтвержденному ответу у 72,4% пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ. Медиана ВБП составила 34,8 месяца.¹

1. Mok, et al. ESMO 2019. 1484PD. 2. Gadgeel, et al. Ann Oncol 2018. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Алеценза®.

Показания к применению. Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный): в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к алектинибу или к другим вспомогательным веществам препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. Редкая наследственная непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата Алеценза® составляет 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), внутрь. Капсулы препарата Алеценза® следует принимать одновременно с приемом пищи и проглатывать целиком. Открывать или растворять капсулы нельзя. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Алеценза®, возникли у ≥10% пациентов. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия. Нарушения со стороны органа зрения: расстройства зрения. Нарушения со стороны сердца: брадикардия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: повышение концентрации билирубина, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, повышение активности КФК в крови. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки. **Описание отдельных нежелательных реакций** (возникли у ≥1% пациентов). Гепатотоксичность: повышение активности АСТ и АЛТ ≥3 степени тяжести наблюдались у 2,8% и 3,2% пациентов, соответственно; повышение концентрации общего билирубина 3 степени тяжести отмечалось у 3,2% пациентов. Брадикардия: случаи брадикардии отмечались у 7,9% пациентов. Тяжелая миалгия и повышение активности КФК: у 1,2% и 5,0% пациентов наблюдались явления 3 степени тяжести, соответственно. **Дополнительная информация.** Пациентки или половые партнерши пациентов, обладающие детородным потенциалом, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Алеценза® и в течение не менее 3 месяцев после приема последней дозы препарата. Женщинам детородного потенциала необходимо избегать беременности при приеме препарата Алеценза®. Клинические исследования препарата Алеценза® у беременных женщин не проводились. В силу своего механизма действия препарат Алеценза® может оказывать повреждающее воздействие на плод. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-005109 от 15.10.2018 г. **Полная информация о препарате Алеценза® (Капсулы) представлена в инструкции по медицинскому применению.** О нежелательных реакциях при применении препарата Алеценза®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Алеценза® или в течение 3 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ



АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хорффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ВСЕГО МОЗГА ПО СРАВНЕНИЮ С НАБЛЮДЕНИЕМ ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

Головной мозг является органом-мишенью метастазирования меланомы, особенно высокого риска. У 20-30% больных с отдаленными органными метастазами появляются внутричерепные метастазы уже в течение года. Хирургическое вмешательство и стереотаксическая лучевая терапия представляют собой стандарты местного лечения небольшого числа метастазов, но не снижают риск появления дополнительных метастазов в мозг. Целесообразность адьювантного облучения всего мозга (WBRT) с целью уменьшения риска появления новых метастазов остается спорной, значимые доказательства эффективности этого подхода у больных меланомой отсутствуют.

В рандомизированном исследовании III фазы 215 пациентов с меланомой, у которых ранее проводилось локальное лечение по поводу одного-трех метастазов в головной мозг, были случайным образом распределены в группу WBRT (N=107) или в группу наблюдения (N=108). Первичной конечной точкой была частота пациентов с появлением внутричерепных очагов более 1 см в диаметре в течение 12 месяцев, а вторичными конечными точками – время до появления очагов, общая выживаемость, время до ухудшения общего состояния и качество жизни.

Медиана наблюдения составила 48,1 месяца. У 42% больных в группе WBRT и у 50,5% в группе наблюдения появились очаги в головной мозг в течение 12 месяцев (отношение рисков 0,71; P=0,22). Частота появления очагов в течение всего периода наблюдения составила 52,0% и 57,9% в этих группах (отношение рисков 0,79; P=0,39). В когорте пациентов с одним ранее удаленным метастазом частота появления новых очагов составила 37,3% и 52,9% в соответствующих группах (отношение рисков 0,53; P=0,08). Частота локальных рецидивов была ниже в группе облучения (20,0% против 33,6%; P=0,03). Авторы отметили достоверные отличия в частоте локального рецидива при удалении единственного метастаза (18,6% против 41,2%; P=0,007).

Медиана времени до появления новых очагов в головном мозге составила 26,4 месяца в группе WBRT и 11,5 месяца в группе наблюдения (P=0,20). Через 12 месяцев 41,5% пациентов в группе WBRT и 51,4% пациентов в группе наблюдения погибли (P=0,28). Медиана общей выживаемости составила 16,5 месяца (95% ДИ от 13 до 24 месяцев) и 13 месяцев (95% ДИ от 10 до 19 месяцев) в этих группах соответственно (P=0,86). Отличий во времени до ухудшения общего состояния пациентов также не наблюдалось – 3,8 месяца после WBRT и 4,4 месяца в группе наблюдения (P=0,32). Большинство нежелательных явлений были 1-2 степени токсичности.

Таким образом, в этом исследовании адьювантная WBRT не принесла значимой клинической пользы с точки зрения снижения частоты появления новых очагов в головной мозг, общей выживаемости или улучшения общего состояния больных меланомой, ранее перенесших локальное лечение.

Источник: Hong AM, et al. J Clin Oncol. 2019.

FDA ОДОБРИЛО ТАЗЕМОСТАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЭПИТЕЛИОИДНОЙ САРКОМЫ

23 января Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило таземостат (tazemetostat) для лечения метастатической или местно-распространенной эпителиоидной саркомы у пациентов старше 16 лет, которым не показана резекция.

Эффективность препарата была оценена в многокогортном, нерандомизированном исследовании EZH-202 (когорты 5). 62 пациента со статусом ECOG 0-1, без экспрессии INI1 получили таземостат в дозе 800 мг перорально 2 раза в день до прогрессирования или непереносимой токсичности. Главными критериями эффективности были частота и продолжительность объективных ответов.

Частота объективных ответов составила 15%, из которых полными были 1,6% и частичными – 13%. У 67% больных продолжительность ответа составила 6 и более месяцев.

Наиболее распространенными побочными реакциями (частота ≥20%) были боль, быстрая утомляемость, тошнота, снижение аппетита, рвота и запор.

Источник: веб-сайт FDA.

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Егоренков Виталий Викторович
Заместитель директора по медицинской части ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», кандидат медицинских наук

Пациенты с меланомой IV стадии подвержены высокому риску развития метастазов в головной мозг. Риск развития метастатического поражения в среднем в те-

чение первых 2-3 лет составляет от 30% до 40%. В настоящее время стандартом лечения единичных поражений является локальная хирургия или стереотаксическая радиохирургия, однако и у этой когорты пациентов риск развития последующих метастазов достигает 50% в течение первого года после проведенного лечения. По-прежнему основным вопросом остается, должны ли пациенты после локального лечения получать WBRT или находиться только под динамическим наблюдением?

В представленном рандомизированном исследовании авторы попробовали оценить оптимальный подход в выборе тактики. При многофакторном анализе было отмечено, что стереотаксическая терапия (SRS) к ложу удаленной опухоли и WBRT у пациентов с одним резецированным метастазом имели более короткий интервал времени до прогрессирования, чем WBRT (6,4 месяца против 27,5 месяца, HR=2,45; p<0,001). Среднее время до ухудшения общего состояния (работоспособность) составило 3,8 месяца после WBRT и 4,4 месяца у пациентов, находившихся

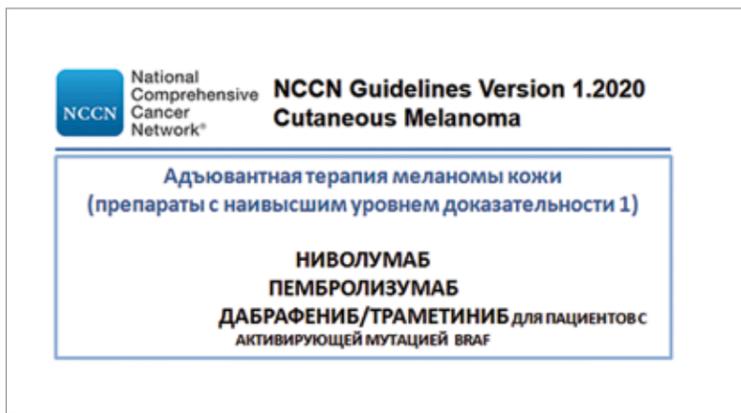
под динамическим наблюдением (P=0,32).

Результаты этого исследования подтверждают факт, что следует избегать обычного использования WBRT для одного-трех метастазов в головном мозге после местной терапии. Использование адьювантной терапии WBRT не имеет значительных преимуществ и существенно не влияет на общую выживаемость таких пациентов. Проведение адьювантной лучевой терапии всего мозга после местного лечения при меланоме не должно быть широко распространено в клинической практике. WBRT следует использовать с осторожностью при меланоме, так как подведенные RT дозы, вероятно, слишком малы, чтобы оказывать влияние на развитие рецидива заболевания, а осложнения от проводимой терапии могут быть долгосрочными и зачастую фатальными.

Все пациенты с меланомой и отдаленными метастазами в головной мозг должны быть обсуждены на мультидисциплинарной комиссии, чтобы обеспечить оптимальную комбинацию лекарственных средств, хирургического вмешательства и лучевой терапии.

ИПИЛИМУМАБ В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ

Больные меланомой кожи III и IV стадий имеют высокий риск возобновления болезни после хирургического лечения. Для того чтобы снизить этот риск и увеличить продолжительность жизни сразу после операции, назначается адьювантная терапия. В настоящее время главную роль препаратов адьювантной терапии играют ниволумаб и пембролизумаб, а также комбинация дабрафениба/траметиниба в случае мутации BRAF.

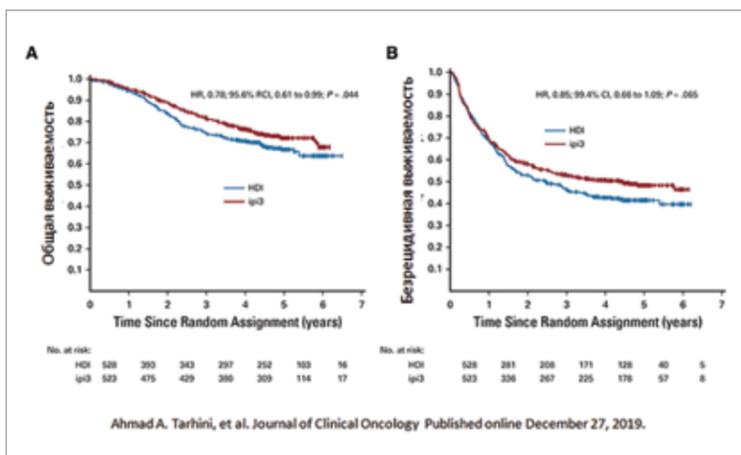


В международном исследовании 3 фазы, результаты которого были опубликованы в Журнале клинической онкологии, другой ингибитор контрольных точек – ипилимумаб – сравнялся со стандартом того времени – интерфероном.

Ипилимумаб в дозе 3 мг/кг достоверно увеличивал как время контроля над болезнью, так и продолжительность жизни больных по сравнению с интерфероном. 5-летняя продолжительность жизни составила 72% в группе ипилимумаба и 67% в группе интерферона. Время контроля

над болезнью было практически в 2 раза лучше в группе ипилимумаба.

Это первое исследование в истории адьювантной терапии меланомы, в котором новый препарат доказал свое влияние на продолжительность жизни больных в сравнении с существующим стандартом, а не плацебо.



Источник: Ahmad A. Tarhini, et al. Journal of Clinical Oncology. Published online: December 27, 2019.

ИКЗЕМПРА®

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРЕОДОЛЕТЬ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ



**Сильная духом
как и ее терапия**

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

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

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)³

Регистрационный номер: ЛП-000585

Торговое название: Икземпра® (Ixemptra®)

Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Код АТХ: L01DC04

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

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

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

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

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

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



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

ВЫЯВИТЬ РАК С ПОМОЩЬЮ ОБЫЧНОГО АНАЛИЗА КРОВИ – ТЕПЕРЬ РЕАЛЬНОСТЬ? НОВОСТИ GI ASCO 2020

Рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак печени, рак желчных протоков, колоректальный рак занимают 17% в структуре всех выявленных опухолей и 26% в структуре онкологической смертности в США. На Симпозиуме ASCO «Опухоли ЖКТ» в Сан-Франциско были представлены результаты исследования, в котором изучалась специфичность и чувствительность теста, предсказывающего не только наличие этих опухолей у человека, но и вариант опухоли. Для выполнения анализа у человека забирается кровь.

Тест был разработан на основе оценки метилирования внеклеточной ДНК. Сравнение проводилось в рамках проспективного многоцентрового исследования по типу случай-контроль (Circulating Cell-free Genome Atlas). 312 пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта были включены в исследование.

В 82% случаев с помощью теста удалось предугадать наличие опухоли у человека. Чувствительность составила в среднем 72% для опухолей I-III стадий и 96% для опухолей IV стадии. В 92% случаев был распознан точный вид опухоли. Отличий по этому показателю между I-III и IV стадиями болезни не было.

Таким образом, авторы делают вывод, что поиск опухолей желудочно-кишечного тракта с помощью одного несложного анализа крови может быть практически значимым.

Источник: Wolpin, et al. GI ASCO 2020, Abstract 283.

КОММЕНТАРИЙ ЭКСПЕРТА



Федянин Михаил Юрьевич
Старший научный сотрудник
отделения клинической
фармакологии
и химиотерапии ФГБУ
«НИИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
Москва

«Выявить рак с помощью обычного анализа крови – теперь реальность?», – подумалось слушателям доклада В. Wolpin 24 января на симпозиуме ASCO GI 2020. Исследователи собрали плазму крови более чем у 15 тысяч здоровых людей и пациентов с 20 различными онкологическими заболеваниями. Также у пациентов забирался и опухолевый материал. Авторы работы изучили метилирование ДНК в плазме крови здоровых и больных и с помощью искусственного интеллекта выявили спектр изменений, которые ассоциированы с наличием опухолей. Действительно, получены высокие данные по специфичности – в частности для опухолей ЖКТ – 99,3%. То есть

если выявляются изменения в метилировании ДНК, выделенной из плазмы крови, то практически всегда имеется опухоль. При этом специфичность составила для всех опухолей ЖКТ 81%. Однако, как это бывает для всех тестов, основанных на изменениях в циркулирующей в плазме крови ДНК, чувствительность для ранних стадий была низкой: для I стадии – менее 50%. В 89% разработанный алгоритм позволил определить точную локализацию опухолей. Пока не представлены данные в сравнении с различными предопухолевыми заболеваниями. Тем не менее, данное исследование подтвердило, что с помощью анализа изменений в циркулирующей в плазме крови ДНК можно выявить онкологические заболевания не только с помощью мутационного анализа, но и изучая метилирование ДНК. Следующим этапом должно быть сравнение теста со стандартными методами скрининга злокачественных опухолей, но здесь также есть трудности. Ведь тест позволяет выявлять различные онкологические заболевания, и что тогда должно явиться методом сравнения – колоноскопия, маммография, низкодозовая КТ грудной клетки или стандартные обследования для предполагаемой локализации опухолей в здоровой популяции людей, а может МРТ всего тела или ПЭТ/КТ?

Тем не менее, данная работа подтверждает, что действительно возможно разработать универсальный тест для скрининга злокачественных опухолей. И в ближайшие десятилетия данная цель будет достигнута.

РИСК МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ЦНС У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ III СТАДИИ

Для формирования алгоритма наблюдения у больных меланомой III стадии необходимо иметь представление о частоте, факторах риска и сроках метастазирования в ЦНС. Также важно оценить риск появления метастазов в ЦНС в соответствии с новым, восьмым пересмотром классификации TNM.

В крупнейшем на данный момент исследовании анализировались клинические данные, полученные из баз двух основных центров меланомы в Соединенных Штатах (MD Anderson) и Австралии (MIA) и включающие сведения о 1918 пациентах с меланомой III стадии, оцененной согласно 8-му пересмотру классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC). Исходно до хирургического лечения и на протяжении 4 месяцев после операции пациенты не долж-

ны были иметь метастазы в ЦНС. При медиане наблюдения 70,2 месяца отдаленные метастазы появились у 37,1% больных. В целом у 16,7% пациентов за весь период наблюдения были выявлены метастазы в ЦНС. Отличия в показателях риска между центрами выявлены не были. ЦНС стала первым местом локализации метастазов у 3,9% больных; 1,8% имели одновременное поражение ЦНС и дистантные метастазы. В течение 1, 2 и 5 лет метастазы в ЦНС появились у 3,6%, 9,6% и 15,8% больных соответственно. На риск метастазирования в ЦНС существенное влияние оказывали пол пациента (у мужчин риск был выше), возраст (более молодой возраст), стадия AJCC (IIIА→IIIВ→IIIС→IIID), локализация первичной опухоли (кожа головы) и частота митоза первичной опухоли. Высокий уровень митозов

в первичной опухоли был достоверно связан с повышенным риском метастазирования в ЦНС при постановке диагноза и во всех последующих временных точках.

Таким образом, схожие показатели метастазирования в ЦНС наблюдались в двух крупных, географически разных группах пациентов с меланомой III стадии. Результаты подчеркивают важность влияния частоты митозов первичной опухоли на появление метастазов в ЦНС. Кроме того, полученные данные необходимо принимать во внимание при формировании стратегий наблюдения и оценке влияния современных адъювантных методов лечения на риск метастазирования в ЦНС.

Источник: Lauren E. Haydu, et al. Journal of Clinical Oncology. Published online before print January 28, 2020.

В КРЕМЛЕ СОСТОЯЛАСЬ ЦЕРЕМОНИЯ ВРУЧЕНИЯ ГЛАВНОЙ ПРЕМИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

В Государственном Кремлевском Дворце 1 февраля 2020 года состоялась IV Торжественная церемония с вручением ежегодной Всероссийской премии «Будем жить!».

Всемирный день борьбы против рака обозначается в нашей стране большим ежегодным государственным событием, которое проходит на площадке Кремля. Инициатором проведения премии выступает Ассоциация онкологических пациентов «Здравствуй!» при поддержке аппарата президента.

Все пациентские сообщества и отдельные люди, которые столкнулись с этой страшной болезнью, смогли номинировать все лучшее, что было в онкологии за прошедший год. Премию 2020 года от всех предыдущих отличает свободная подача заявок не только от представителей профессионального сообщества, но и от онкологических пациентов, а также народное голосование на сайте «Здравствуй!».

Среди номинантов премии текущего года были ученые и волонтеры, пациенты и врачи, политические деятели и журналисты. Так, исходя из мнения пациентов, были определены лауреаты в номинации «Легенды в онкологии». Ими стали:

Заведующий 1-м онкологическим отделением Свердловского областного онкологического диспансера, кандидат медицинских наук Анатолий Васильевич Будлянский

Академик Российской Академии наук, профессор, доктор медицинских наук, советник генерального директора «НИИЦ радиологии» Минздрава России Валерий Иванович Чиссов

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии наук, руководитель отдела биологии опухолевого роста Национального исследовательско-

го центра онкологии имени Петрова Евгений Наумович Имянитов Заведующий кафедрой, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Сельчук

Доктор медицинских наук, академик Российской Академии наук, член-корреспондент Российской Академии медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Ирина Владимировна Поддубная

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Блохина Минздрава России Наталия Иннокентьевна Переводчикова

Доктор медицинских наук, руководитель программы «Онкопатология» Европейской Федерации Онкологии, член Международной Академии Цитологии Татьяна Тихоновна Кондратьева

IV Торжественная церемония вручения ежегодной Всероссийской премии «Будем жить!»

Награждение лауреатов ежегодной Всероссийской премии пациентов «Будем жить!» также состоялось в следующих номинациях: «Бороться и искать! Найти и не сдаваться!» (лучшие учреждения); «Там, где живет надежда» (лучшие онкоотделения); «Жемчужины профессии» (лучшие доктора-онкологи); «Династии в онкологии»; «Власть – рука об руку с пациентом»; «Эра милосердия» (лучшие благотворительные фонды России); «Один за всех, и все за одного» (лучшие пациентские сообщества); «Жизнь продолжается» (лучшие некоммерческие проекты); «Дарящие знания»; «Флагман телемедицинских технологий»; «Не бойся, я с тобой» (лучшие учреждения, организаторы и работники паллиативной службы); «По зову сердца» «Лучшие волонтеры»; «Волшебники в белых халатах»; «Материнское сердце»; «Уникальная

пациентская история» и «Луч света в интернете» (лучшие блогеры, пишущие о проблеме борьбы с онкозаболеваниями). Помимо этого, отдельно был проведен конкурс журналистских работ.

Напомним, Ассоциация онкологических пациентов «Здравствуй!» оказывает разноплановую поддержку больным и их родственникам, включая юридическую и психологическую помощь. Основной задачей, стоящей перед онкологическим сообществом, по словам руководителя организации Ирины Борововой, является снижение смертности и улучшение оказываемой населению качества медицинской помощи.

По словам президента «Здравствуй!», проведение премии «Будем жить!» популяризирует онкологическую службу всей страны, а в рамках проведения мероприятия пациенты выражают глубокую благодарность всем онкологам, учреждениям, отделениям и проектам.

«Сами пациенты номинируют все лучшее, что было в России не только за прошедший год, но и многие предыдущие, а также выражают свою глубокую благодарность за это. С главной сцены Кремля мы транслируем успехи онкологической службы. Тысячи пациентов, которые пришли на церемонию, могут показать тем, кто только вступил на борьбу с болезнью, что выздороветь можно и для этого в нашей стране существуют все технологии», – заключает Ирина Боровова.

Отметим, за годы организации премии ее активными сподвижниками и участниками становились известные общественные деятели, артисты и музыканты: Михаил Мурашко, Дарья Донцова, Анна Кузнецова, Жасмин, Родион Газманов, Диана Гурцкая, Тамара Гвердцители, Сергей Миронов, Стивен Сигал, Арина Шаропова и другие.



ПРЕПАРАТ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО НМРЛ III СТАДИИ

УВЕЛИЧИВАЕТ МЕДИАНУ
ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХЛТ¹

ИМФИНЗИ®
дурвалумаб
для в/в введения 50 мг/мл



ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины.¹

ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

В исследовании PACIFIC наиболее распространенными нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) любой степени тяжести при применении препарата ИМФИНЗИ® были: кашель, утомляемость, одышка и лучевой пневмонит.² Применение препарата ИМФИНЗИ® часто связано с возникновением иммуно-опосредованных нежелательных реакций, которые включают: иммуно-опосредованный пневмонит, гипотиреоз, сыпь или дерматит, колит или диарею, эндокринные нарушения, миокардит, миозит, полимиозит и панкреатит. Также могут возникать реакции, связанные с внутривенным введением препарата.^{3,4}

ХЛТ – химиолучевая терапия, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

Ссылки: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи® (дурвалумаб) ЛП-005664-180719 от 18.07.2019. 2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC [published online September 25, 2018]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1809697. 3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929. 4. ИМФИНЗИ EU SmPC, Sept 2018.

Краткая инструкция по медицинскому применению

Торговое наименование: Имфинзи®. **Регистрационный номер:** ЛП-005664-180719. **Международное непатентованное название:** дурвалумаб. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** в 1 мл концентрата содержится: действующее вещество: дурвалумаб 50 мг; вспомогательные вещества: L-гистидин 2 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат 2,7 мг, 0,0-трегалозы дигидрат 104 мг, полисорбат 80 0,2 мг, вода для инъекций приблизительно 900 мг. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза препарата Имфинзи® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 минут. Препарат необходимо вводить один раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Увеличение или уменьшение дозы препарата не рекомендуется. С учетом переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии или ее отмена. **Приготовление раствора:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов, каждый флакон предназначен для однократного применения. Следует соблюдать правила асептики при приготовлении раствора. Перед применением проводить визуальный осмотр лекарственного препарата на предмет наличия механических включений и изменения цвета. Если раствор мутный, его цвет изменен, и отмечаются видимые частицы, флакон утилизируют. Не следует встряхивать флакон. Из флакона (флаконов) извлекают нужный объем препарата Имфинзи® и переносят во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Перемешивают разведенный раствор посредством осторожного переворачивания. Раствор не встряхивать и не замораживать. Окончательная концентрация разведенного раствора должна составлять 1-15 мг/мл. Из флакона следует извлекать только одну дозу препарата; не следует повторно прокалывать флакон для извлечения еще одной дозы препарата. Частично использованные флаконы препарата Имфинзи® утилизируют. **Хранение раствора для инфузий:** препарат Имфинзи® не содержит консервантов. Раствор для инфузий вводят сразу же после приготовления. Если раствор для инфузий вводят не сразу, и его необходимо хранить, то суммарное время с момента прокола флакона до начала введения не должно превышать: 24 часа при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С; 4 часа при хранении при комнатной температуре до 25 °С. **Введение:** раствор для инфузий вводят внутривенно, продолжительность введения не менее 60 минут через внутривенный катетер со стерильным встроенным 0,2 или 0,22 микронным фильтром с низким связыванием белков. Через одну и ту же инфузионную систему нельзя одновременно вводить другие лекарственные препараты. Неиспользованный лекарственный препарат и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями. **Показания к применению:** нерезектабельный местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к дурвалумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, нарушение функции печени средней и тяжелой степени тяжести. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни. Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании PACIFIC: Профиль безопасности препарата Имфинзи® был изучен в исследовании PACIFIC (n=475) у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ, которые завершили, как минимум, 2 цикла одновременной химиолучевой терапии в период от 1 до 42 дней до включения в исследование. В этой популяции пациентов наиболее частыми нежелательными реакциями были кашель (40,2% и 30,3% в группе плацебо, соответственно), инфекции верхних дыхательных путей (26,1% и 11,5% в группе плацебо, соответственно) и сыпь (21,7% и 12,0% в группе плацебо, соответственно). Наиболее частой нежелательной реакцией 3-4 степени тяжести (по Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института онкологии США, версия 4.03) была пневмония (6,5% и 5,6% в группе плацебо, соответственно). Общая частота

нежелательных реакций 3-4 степени тяжести в группе препарата Имфинзи® составила 12,8%, в группе плацебо – 9,8%. **Описание отдельных нежелательных реакций:** применение препарата Имфинзи® наиболее часто связано с развитием иммуноопосредованных нежелательных реакций. Эти реакции, включая тяжелые, в большинстве случаев, разрешались после назначения соответствующей терапии или отмены препарата Имфинзи®. Данные о приведенных ниже иммуноопосредованных нежелательных реакциях получены из объединенной базы данных 1889 пациентов, принимавших участие в исследовании PACIFIC и двух дополнительных исследованиях (мультисетное открытое клиническое исследование у пациентов с распространенными солидными опухолями и открытое исследование у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ). В этих исследованиях препарат Имфинзи® применялся в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели. В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® (n=1889 пациентов с опухолями различных типов) иммуноопосредованный пневмонит возник у 79 (4,2%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 12 (0,6%) пациентов, 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента и 5 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. Медиана времени до начала нежелательной реакции составила 53 дня (диапазон 1-341 день). 45 из 79 пациентов получали терапию системными глюкокортикостероидами в высоких дозах (не менее 40 мг преднизона в сутки или эквивалент), 2 пациента также получили инфликсимаб. Терапия препаратом Имфинзи® была отменена у 26 пациентов. Реакция разрешилась у 42 пациентов. Иммуноопосредованный пневмонит чаще отмечался у пациентов в исследовании PACIFIC, завершивших одновременную химиолучевую терапию в период от 1 до 42 дней до начала исследуемой терапии (10,7%), чем у других пациентов в объединенной базе данных по безопасности (2,0%). В исследовании PACIFIC (n=475 в группе препарата Имфинзи® и n=234 в группе плацебо) иммуноопосредованный пневмонит развился у 51 пациента (10,7%) в группе препарата Имфинзи® и у 16 (6,8%) пациентов в группе плацебо, включая нежелательные реакции 3 степени тяжести у 8 (1,7%) пациентов в группе препарата Имфинзи® по сравнению с 6 (2,6%) пациентами в группе плацебо, и реакции 5 степени тяжести (фатальные) у 4 (0,8%) пациентов в группе препарата Имфинзи® по сравнению с 3 (1,3%) пациентами в группе плацебо. В объединенной базе данных по монотерапии препаратом Имфинзи® иммуноопосредованный колит или диарея были отмечены у 31 (1,6%) пациента, включая реакции 3 степени тяжести у 6 (0,3%) пациентов и 4 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента, иммуноопосредованный гипотиреоз был отмечен у 137 (7,3%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 (< 0,1%) пациента, иммуноопосредованный гипертиреоз был отмечен у 34 (1,8%) пациентов. Реакций 3 и 4 степени тяжести отмечено не было, иммуноопосредованная недостаточность функции надпочечников была отмечена у 7 (0,4%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (< 0,1%), сахарный диабет 1 типа развился у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести), иммуноопосредованный гипотитизм был отмечен у 1 (< 0,1%) пациента (3 степень тяжести), иммуноопосредованный нефрит был отмечен у 3 (0,2%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 1 пациента (< 0,1%), иммуноопосредованная сыпь или дерматит были отмечены у 30 (1,6%) пациентов, включая реакции 3 степени тяжести у 7 (0,4%) пациентов, реакции, связанные с введением препарата, были отмечены у 35 (1,9%) пациентов, включая реакцию 3 степени тяжести у 5 (0,3%) пациентов. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников).** Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1, эт. 30, комн. 13/14. Телефон: +7 (495) 799 56 99; факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения: 18.07.2019. **Если вам стало известно о нежелательных явлениях, другой информации по безопасности или случаях неэффективности при использовании препаратов нашей компании, пожалуйста, в течение 24 часов свяжитесь с сотрудниками подразделения по безопасности лекарственных препаратов +7 (495) 799 56 99 (доб. 2580) или отправьте всю известную вам информацию на электронный адрес: AdverseEvents.ru@AstraZeneca.com**

НАКОНЕЦ, ДОЖДАЛИСЬ! ИЛИ КОНЕЦ ДИСКУССИИ О НЕОБХОДИМОСТИ УДАЛЕНИЯ МАЛОСИМПТОМНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ?



Трякин Алексей Александрович
Главный научный сотрудник
отделения клинической
фармакологии
и химиотерапии ФГБУ
«НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, доктор медицинских
наук, Москва



Федянин Михаил Юрьевич
Старший научный сотрудник
отделения клинической
фармакологии
и химиотерапии ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
Москва

Колоректальный рак входит в тройку самых частых опухолей в мире, в России в четверти случаев болезнь диагностируется уже в IV стадии [1]. Если при I-III стадиях хирургический метод лечения является основным, то при метастатическом колоректальном раке (мКРР) в ситуациях, когда отсутствуют угрожающие жизни симптомы (кишечная непроходимость, кровотечение, распад), а ведущим методом лечения является лекарственная терапия, возникает вопрос о необходимости удаления первичной опухоли (УПО).

В годы невысокой эффективности химиотерапии при мКРР, когда единственным активным препаратом был фторурацил, УПО было, скорее, правилом. Так, в США по данным базы SEER в 1988-2000 годах УПО было выполнено 66% пациентам [2]. Апологеты необходимости УПО аргументируют свою позицию прежде всего важностью профилактики будущих осложнений. В эпоху фторурацила их частота составляла около 20%, но снижалась до 7-10% при использовании современной химиотерапии [3-4]. Выполнение на первом этапе УПО, к сожалению, не служило полной гарантией профилактики последующих осложнений. По данным одной из публикаций, 14% пациентов после УПО в последующем были вынуждены подвергнуться паллиативным хирургическим вмешательствам [5].

К настоящему времени было проведено большое число ретроспективных исследований, в которых изучались непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов, которым на первом этапе выполнялось УПО или проводилась химиотерапия. Самый большой их метаанализ был представлен в 2019 году, включивший 77 исследований и почти беспрецедентное число больных – 160 тыс. [6]. УПО ассоциировалось с достоверным улучшением

общей выживаемости (ОВ) (HR 0,59; средние различия 7,27 мес.) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (HR 0,76; средние различия 1,67 мес.). Данный выигрыш отмечался и после стратификации групп по различным клиническим признакам, а также при оценке исследований, представивших propensity score analysis. Серьезные осложнения после УПО развились у 10,2% больных, а летальность составила 4,5%. У 15,8% пациентов, начавших лечение с химиотерапии, в дальнейшем потребовалось хирургическое вмешательство в связи с развитием непроходимости (14,4%) и перфорации (0,6%).

Казалось бы, столь серьезная доказательная база должна была повлиять на реальную клиническую практику. В то же время подавляющее число авторитетных клинических рекомендаций и экспертов продолжали отстаивать позицию, при которой бессимптомные больные мКРР не нуждаются в УПО на первом этапе. Ретроспективный характер исследований не позволял исключить влияния клинических факторов на выбор метода лечения. Так, пациентам с низким общим статусом, коморбидностью, старшего возраста, значимой распространенностью опухоли могли чаще отказываться в УПО. Тем не менее, с развитием статистических методов анализа в последние годы удалось нивелировать влияние данных прогностических факторов. Так, в исследовании Alawadi с соавторами проведенный анализ 15154 пациентов, которым в 57% наблюдений было выполнено УПО, первоначально показал значимое улучшение ОВ при комбинации химиотерапии с хирургией первичной опухоли (Cox model и propensity score analysis – HR 0,4 и HR 0,46 соответственно). Однако применение Landmark анализа с инструментальным анализом переменных определило отсутствие эффекта от УПО в отношении ОВ (HR

0,97; 95% ДИ 0,87-1,06) [7].

Кроме этого, если предположить, что в популяции пациентов имеет фактор, который значимо влияет на выживаемость больных (например, удаление первичной опухоли), то изменение его встречаемости в популяции будет приводить и к изменению продолжительности жизни больных. По данным базы SEER (США), из 64 157 больных РТК IV стадии 67,4 % перед началом ХТ была удалена первичная опухоль. С.У. Ну и соавт., проанализировавшие эту базу, выявили признаки, ассоциированные с удалением первичной опухоли: молодой возраст, нахождение в браке, женский пол, высокая степень дифференцировки опухоли и локализация очага болезни в ободочной кишке. При этом за несколько десятилетий отмечено уменьшение числа случаев удаления первичной опухоли: с 74,5% в 1988 г. до 57,4% в 2010 г., тогда как отдаленная общая выживаемость пациентов неуклонно возрастала: с 8,6% в 1988 г. до 17,8% в 2009 г. [8]. Конечно, основной вклад в выживаемость таких больных вносит появление новых противоопухолевых препаратов. Однако мы видим, что вероятное прогностическое значение удаления первичной опухоли для всей популяции больных с метастатическим РТК, если оно конечно есть, является минимальным и нивелируется проведением современной ХТ.

Таким образом, к концу второго десятилетия 21 века научное сообщество располагало многими десятками противоречивых исследований и метаанализов, никак не проливающих ясный свет на важный вопрос о необходимости УПО при мКРР.

По этой причине все специалисты с воодушевлением восприняли результаты первого рандомизированного проспективного исследования, выполненного в Японии и представленного на симпозиуме ASCO GI в январе 2020 года.

Исследователи резонно исключили пациентов с крайне неблагоприятными факторами. В исследовании принимали участие пациенты с нерезектабельным мКРР без признаков симптомов со стороны первичной опухоли, статусом ECOG 0-1, с поражением от 1 до 3 анатомических областей, без асцита, метастазов в кости и головной мозг, ранее не получавшие химиотерапии и лучевой терапии, которые рандомизировались в группу первичной химиотерапии (FOLFOX/XELOX + бевацизумаб) и в группу УПО с последующей аналогичной лекарственной терапией [9]. Первоначально статистическая гипотеза планировала зафиксировать возможные различия в медиане ОВ 4 мес., однако в последующем в связи с медленным набором планируемые различия были увеличены до 8 мес., что потребовало участия 280 пациентов. Проведенный в 2019 году промежуточный анализ исследования выявил тенденцию к ухудшению ОВ в группе с УПО, в связи

с чем исследование было остановлено, когда было включено 160 пациентов.

Показатели ОВ и ВБП были схожи в обеих группах: HR 1,10, 95% ДИ 0,76-1,59 и HR 1,08, 95% ДИ 0,77-1,50 соответственно (рис.1). УПО сопровождалось послеоперационными осложнениями 3-4 степени у 20% больных и привело к послеоперационной летальности 4%. Интересно, что в группе УПО отмечалась худшая переносимость последующей химиотерапии. Достоверно чаще встречались артериальная гипертензия, нейропатия и диарея. В то же время в группе первичной химиотерапии последующее паллиативное вмешательство в отношении первичной опухоли потребовалось только 13% больным. Противоречат ли результаты данного исследования предыдущим ретроспективным анализам? На наш взгляд, нет. Послеоперационная летальность, частота отсроченных хирургических вмешательств на первичной опухоли соответствуют ранее сообщаемым. После устранения, благодаря рандомизации и стратификации, минимальных различий в прогностических факторах (о которых мы говорили выше) исчез и ранее обнаруживаемый «вы-

IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol.* 2005 Aug; 12(8): 637-45.

3. Nitzkorski JR, Farma JM, Watson JC, et al. Outcome and natural history of patients with stage IV colorectal cancer receiving chemotherapy without primary tumor resection. *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb; 19(2): 379-83.

4. Poultides GA, Servais E, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10; 27(20): 3379-84.

5. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut.* 2003 Apr; 52(4): 568-73.

6. Simillis C, Kalakouti E, Afxentiou T, et al. Primary Tumor Resection in Patients with Incurable Localized or Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2019 Jul; 43(7): 1829-1840.

7. Alawadi Z, Phatak UR, Hu CY, et al. Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer. *Cancer.* 2017 Apr 1; 123(7): 1124-1133.

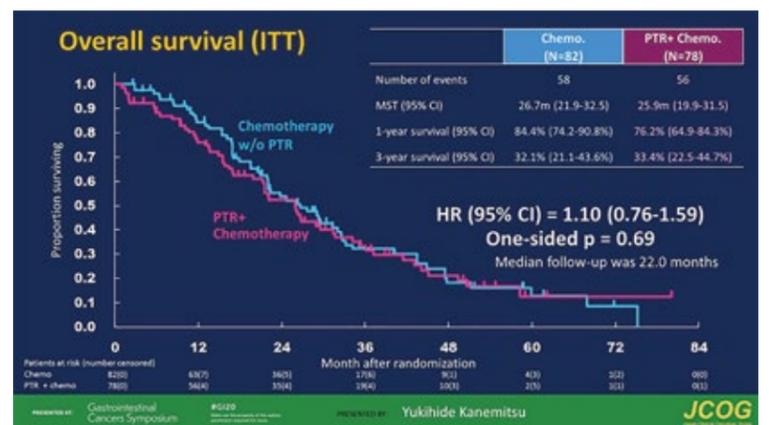


Рисунок 1. Общая выживаемость больных, получавших одну химиотерапию или с предшествующим УПО.

игрыш» в ОВ после УПО.

В настоящее время проводится ряд аналогичных исследований (SYNCHRONOUS в Германии, CAIRO4 в Нидерландах, CCR-IV в Испании, CLIMAT во Франции, PTR Trial в Южной Корее), которые, вероятно, закроют тему необходимости удаления первичной опухоли при мКРР, как это уже было сделано при раке желудка [10], молочной железы [11], раке почки [12].

Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 236 с. ISBN 978-5-85502-250-6.
2. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage

8. Hu CY, Bailey CE, You YN, et al. Time trend analysis of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer: less surgery, improved survival. *JAMA Surg.* 2015; 150(3): 245-51.

9. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study (iPACS). *J Clin Oncol.* 38, 2020 (suppl 4; abstr 7).

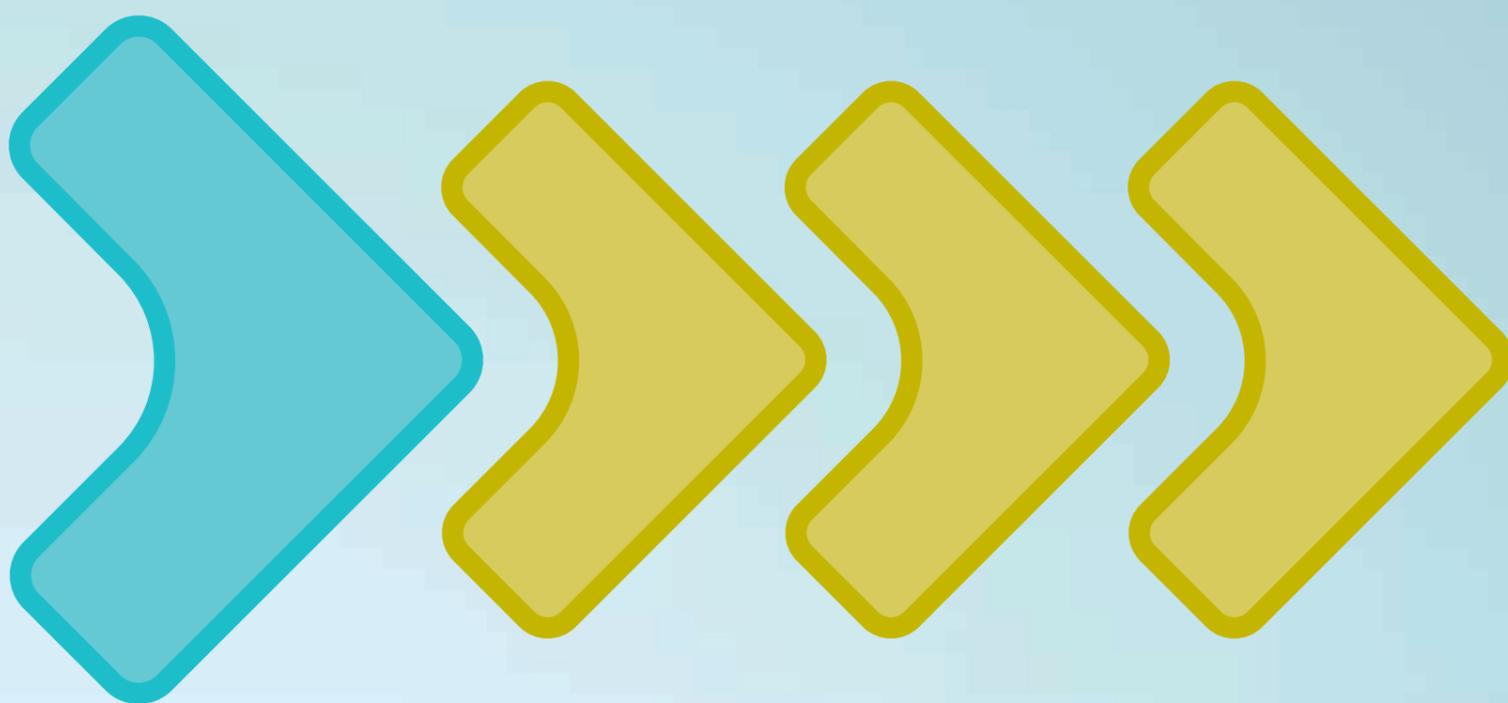
10. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Mar; 17(3): 309-18.

11. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, et al. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15; 3: CD011276.

12. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Aug 2; 379(5): 417-427.

GIOTAG: ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТА С EGFR-ПОЗИТИВНЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ВОЗМОЖНО!¹

ГИОТРИФ® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ EGFR+ НМРЛ



30,6 месяца

Медиана времени на таргетной терапии у пациентов с DEL19²

4 года

Медиана ОВ у пациентов с DEL19 (45,7 месяца)²

82%

Двухлетняя выживаемость пациентов с DEL19²

DEL19 – делеция в экзоне 19; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОВ – общая выживаемость

1. Адаптировано из: Hochmair MJ, et al. Future Oncol. 2018;14:2861–2874. 2. Адаптировано из: Hochmair MJ, et al. Future Oncol. 2019 Sep;15(25):2905–2914.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении).

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002275 **Торговое наименование:** ГИОТРИФ®. **МНН:** афатиниб. **Лекарственная форма и состав:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. **Активное вещество:** афатиниб дималеат. **Фармако-терапевтическая группа:** противоопухолевое средство - протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению:** ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, составляет 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. **Побочное действие:** диарея, тошнота, рвота, стоматит, хейлит, диспепсия, панкреатит; кровотечение из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения:** Хранить в плотно закупоренном флаконе при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска:** Отпускается по рецепту.

GI ASCO 2020: НИ ОДНО ИССЛЕДОВАНИЕ 3 ФАЗЫ НЕ ОКАЗАЛОСЬ ПОЗИТИВНЫМ

На прошедшем в Сан-Франциско симпозиуме «Опухоли ЖКТ» было представлено несколько крупных исследований 3 фазы. Ни в одном из них не были продемонстрированы преимущества в пользу новой опции.

Так, в исследовании JAVELIN Gastric 100 авелумаб в поддерживающей терапии не повлиял на общую выживаемость больных метастатическим раком желудка и пищеводно-желудочного перехода, которые получили в первой линии стандартную химиотерапию. Медиана общей выживаемости составила 10,4 мес. в группе авелумаба и 10,9 мес. в контрольной группе; HR=0,91, p=0,1779 (Moehler, Dvorkin, et al. Abstract 278).

В исследовании EXPEL перитонеальный лаваж не снижал риск рецидивов после гастрэктомии (читать подробнее).

В исследовании ARTDECO увеличение дозы лучевой терапии до 61,6 Гр на первичную опухоль пищевода в составе химиолучевой терапии не привело к значительному увеличению частоты местного контроля по сравнению с дозой 50,4 Гр. Кроме того, увеличение дозы приводило к повышению токсичности и не повлияло на общую выживаемость (Hulshof, Geijsen, et al. Abstract 279).

А влияет ли на общую выживаемость добавление к режиму FOLFOX пегилированного интерлейкина-10 (пегилодекакина) у больных метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, которые ранее прогрессировали на первой линии терапии? В исследовании SEQUOIA комбинация не оказалась эффективной по сравнению с только FOLFOX: медиана общей выживаемости составила 5,8 мес. в группе комбинации и 6,3 мес. в группе только FOLFOX. Также не было получено различий по выживаемости без прогрессирования и частоте ответов (Hecht, Lonardi, et al. Abstract 637).

Еще одна комбинация – пегворгилуридазы альфа с напаклитакселом и гемцитабином – изучалась у больных раком поджелудочной железы, имеющих высокие уровни гиалуриновой кислоты. Медиана общей выживаемости (главный критерий эффективности в этом исследовании HALO 109-301) не была лучше при добавлении нового препарата и составила 11,2 мес. по сравнению с 11,5 мес. в контрольной группе (Tempero, Cutsem, et al. Abstract 638).

Длительное время продолжаются дебаты, нужно ли удалять первичную опухоль у больных

метастатическим колоректальным раком с последующей химиотерапией или сразу начинать с лекарственного лечения? В рандомизированном исследовании JCOG1007 пациенты были рандомизированы в группу резекции первичной опухоли с последующей лекарственной терапией (mFOLFOX6 + бевацизумаб или CapeOX + бевацизумаб, N=78) или только лекарственного лечения (N=82). Первичной конечной точкой была общая выживаемость, которая, по предположению авторов, должна была улучшиться в группе с резекцией не менее чем на 8 месяцев. К сожалению, достоверного улучшения не произошло: медиана общей выживаемости составила 22 мес. в группе с резекцией и 25,9 мес. в группе только лекарственной терапии (p=0,69). Выживаемость без прогрессирования также статистически не изменилась (10,4 мес. и 15,1 мес.). Более того, в группе резекции было зафиксировано 3 смерти из-за послеоперационных осложнений. Авторы сделали вывод, что резекция первичной опухоли у больных с асимптомным метастатическим колоректальным раком не показана, так как не улучшает выживаемость (Kanemitsu, Shitara, et al. Abstract 7).

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EXPEL: ОБИЛЬНЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ЛАВАЖ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ГАСТРЭКТОМИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА



Хомяков Владимир Михайлович
Заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, Москва

Перитонеальная диссеминация является одним из наиболее частых вариантов прогрессирования после «радикального» хирургического лечения при раке желудка (Sasako, 2008; Spolverato, 2014). Одним из механизмов подобного прогрессирования, наряду с наличием свободных опухолевых клеток в брюшной полости при опухолях с инвазией серозной оболочки, является интраоперационная диссеминация в результате вскрытия просвета желудка и пересечения лимфатических капилляров, что было показано методом ПЦР даже при опухолях категории T1-T2 (Marutsuka, 2003). В связи с этим было предложено несколько способов повышения интраоперационной абластики, включая различные варианты внутрибрюшной химиотерапии (Imano, 2011). Наиболее простым и дешевым методом является EIPL (от англ. Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage), представляющий собой обильное многократное промывание брюшной полости в конце операции физиологическим

раствором. Как правило, осуществляют 10 промываний по 1 литру. В немногочисленных азиатских исследованиях было показано, что данный метод позволяет существенно снизить количество свободных опухолевых клеток в брюшной полости вплоть до неопределяемого порога, а также сократить частоту перитонеальных рецидивов (Shimada, 2002; Ilhan, 2016).

В ходе 2020 Gastrointestinal Cancer Symposium были представлены результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования 3 фазы, проводившегося в 22 госпиталях Южной Кореи, Китая, Японии, Малайзии и Сингапура. В исследование включали пациентов с раком желудка категории cT3/T4. В исследуемой группе радикальную гастрэктомию дополняли промыванием брюшной полости 10 литрами физиологического раствора, в контрольной группе лечение включало только хирургическое вмешательство. С марта 2015 по август 2018 было рандомизировано 800 пациентов (398 в группу EIPL и 402 – только хирургическое лечение). Медиана наблюдения составила 29 мес. 3-летняя кумулятивная смертность от всех причин составила 23,1% и 23,3% в группах EIPL и только хирургии соответственно (HR 1,01), частота перитонеальных рецидивов за тот же период – 7,9% и 6,6% соответственно (HR 1,33). Кроме того, риск нежелательных явлений оказался выше в группе EIPL (p=0,019). Наиболее частыми осложнениями были несостоятельность анастомозов, кровотечение и внутрибрюшной абсцесс.

Учитывая результаты промежуточного анализа, указывающие на невозможность достижения поставленных целей, исследование было решено прекратить. Таким образом, метод EIPL не показал эффективности при радикальном хирургическом лечении больных раком желудка по сравнению с только хирургическим лечением и не может быть рекомендован к рутинному применению.



20–21
марта
2020

Москва
Кортъярд
Марриотт

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

ОНКО-ГИНЕКОЛОГИЯ



www.rosoncweb.ru

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 2. 2020 – тираж
5000 экз. Заказ 1000.

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

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.

- **Более чем 6-летний опыт** применения КСАЛКОРИ® для лечения **пациентов с ALK+** распространённым НМРЛ*¹
- КСАЛКОРИ® делает возможным проведение **последовательной таргетной терапии ALK+** распространённого НМРЛ*^{2,3,4}
- КСАЛКОРИ® – **единственный одобренный в России** препарат для таргетной терапии **ROS1+** распространённого НМРЛ*^{5,6,7}

*НМРЛ – немелкоклеточный рак лёгкого

СДЕЛАТЬ
ВСЁ
ВОЗМОЖНОЕ,
НАЧИНАЯ С
ПЕРВОГО
ШАГА

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксалкори® (кризотиниб), капсулы 200 мг и 250 мг

Ксалкори® (кризотиниб) – противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Показания к применению:

• ALK-позитивный или ROS1-позитивный распространённый немелкоклеточный рак лёгкого.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к кризотинибу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- нарушение функции печени - повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 2,5 раза относительно ВГН (более чем в 5 раз относительно ВГН вследствие злокачественного новообразования) или повышение концентрации общего билирубина более чем в 1,5 раза относительно ВГН;
- нарушение функции почек тяжелой степени или у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- одновременное применение с мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A, а также с субстратами изофермента CYP3A, характеризующимися узким терапевтическим диапазоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (недостаточно данных по безопасности и эффективности).

С осторожностью:

Препарат Ксалкори® следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды удлинения интервала QTc, предрасположенных к данному состоянию (пациенты с застойной сердечной недостаточностью, брадикардией, нарушениями электролитного баланса) или получающих лекарственные средства, которые удлиняют интервал QT (см. раздел «Особые указания»), а также при нарушении функции печени. Следует соблюдать

осторожность при применении препарата Ксалкори® в комбинации с препаратами, преимущественно метаболизирующимися изоферментом CYP3A (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Способ применения и дозы:

Ксалкори® применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком. Перед применением препарата Ксалкори® у пациентов с НМРЛ необходимо определение транслокации ALK или ROS1, поскольку, как было показано, ответ на лечение достигается только у этих пациентов. Данное исследование должно выполняться в лаборатории, имеющей соответствующий опыт. Нарушение методики данного анализа может являться причиной получения ложных результатов. Рекомендуемая доза кризотиниба составляет 250 мг 2 раза в сутки. Лечение препаратом проводят длительно, до тех пор пока имеется положительный эффект от терапии. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности может потребоваться временная отмена препарата и/или снижение дозы кризотиниба. При необходимости снижения дозы для пациентов, получающих терапию кризотинибом в дозе 250 мг 2 раза в сутки, доза кризотиниба должна быть уменьшена, как указано ниже.

- Первое снижение дозы: Ксалкори® 200 мг 2 раза в сутки
- Второе снижение дозы: Ксалкори® 250 мг 1 раз в сутки
- Полная отмена препарата при непереносимости Ксалкори® 250 мг 1 раз в сутки

Побочное действие: Следующие побочные явления отмечались часто (≥1 % и <10 %) и очень часто (≥10 %):

очень часто – брадикардия (в том числе синусовая), снижение частоты сердечных сокращений, нарушение зрения (диплопия, фотопсия, снижение четкости зрения, плавающие помутнения стекловидного тела, светобоязнь, дефекты полей зрения, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света, нарушение восприятия яркости света), тошнота, диарея, рвота, запор, нарушения со стороны пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная

болезнь, дисфагия, боль при глотании, боль в области пищевода, спазм пищевода, язва пищевода, эзофагит, рефлюкс-эзофагит), боль в животе, стоматит (глоссодиния, глоссит, хейлит, воспаления и язвы слизистой оболочки полости рта, орофарингеальная боль), повышение активности «печеночных» трансаминаз* (АЛТ, АСТ, гаммаглутамилтрансферазы), нарушение функции печени, нейтропения (фебрильная нейтропения, снижение количества нейтрофилов), лейкопения, снижение концентрации белых кровяных телец, снижение аппетита, нейропатия (ощущение жжения, невралгия, периферическая нейропатия (в том числе, моторная, сенсорная нейропатия и мотосенсорная нейропатия), нейротоксичность, дизестезия, ощущение ползания мурашек по телу, нарушение походки, гипотония, невралгия, неврит, парестезия, гипестезия, гиперестезия, сенсорное расстройство, моторное расстройство, паралич малоберцового нерва, полинейропатия), головокружение, нарушения равновесия, постуральное головокружение, предобморочное состояние, дисгевзия, головная боль, бессонница, сыпь, боль в суставах, боль в спине, костно-мышечные боли в груди, мышечная слабость, мышечная атрофия, отеки (периферические отеки, отеки лица, генерализованные отеки, локальные отеки, периорбитальные отеки), повышенная утомляемость, астения, боль в груди, дискомфорт в области грудной клетки, лихорадка.

Часто - удлинение интервала QT на электрокардиограмме, обморок, диспепсия, повышение активности щелочной фосфатазы, лимфопения, анемия, снижение гемоглобина, гипофосфатемия, ИЗЛ (острый респираторный дистресс-синдром, пневмонит, альвеолит), инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, ринит, фарингит), одышка, кашель, множественные кисты почек, кровотечение из кист почек, инфекция кист почек, абсцесс почки, повышение концентрации креатина в крови, снижение почечного клиренса креатина, снижение концентрации тестостерона в крови (гипогонадизм, вторичный гипогонадизм).

Передозировка: В случае передозировки следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Специфический антидот кризотиниба не известен.

Перед назначением препарата Ксалкори® ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению⁵.

Список литературы:

1. European Medicines Agency. XALKORI (crizotinib) authorization details.
2. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903–17.
3. Gainor JF, Tan DS, De Pas T, et al. Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential crizotinib and ceritinib. *Clin Cancer Res*. 2015;21(12):2745–52.
4. Watanabe S, Hayashi H, Okamoto K, et al. Progression-free and overall survival of patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib. *Clin Lung Cancer*. 2016;17(6):528–34.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксалкори® (кризотиниб), капсулы 200 мг и 250 мг, утверждена МЗ РФ 20.06.2019, рег. уд. ЛП-001917 от 29.11.2012.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Алеценза® (Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>, по состоянию на октябрь 2019 г.).
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экадия® (Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>, по состоянию на октябрь 2019 г.).

