



# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

НОЯБРЬ 2020 № 4–5 (39)

## слово редактора



**Николай Владимирович  
ЖУКОВ**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

### Дорогие коллеги!

Вот незаметно и наступил ноябрь. Этот непростой год принес нам много неприятных сюрпризов, однако они, к счастью, не смогли остановить нашу профессиональную деятельность — ни практическую, ни научную. Мы по-прежнему в специальности, по-прежнему востребованы. Продолжаем общаться, обсуждать, учиться. Это видно и по графику конференций. Казалось бы, совсем недавно состоялся III Международный форум онкологии и радиологии, к которому приурочено большое интервью с А.Д. Каприным о достижениях, трудностях и планах российской онкологической службы. А этот номер выходит уже одновременно с началом Российского онкологического конгресса.

Тема COVID в онкологической сфере постепенно перестала быть новостью: личный опыт уже накоплен и озвучен, руководства составлены и опубликованы, с риском смерти онкобольных в эпоху COVID вроде бы разобрались, а влияние его на отдаленные результаты пока еще оценивать рано. Из-за пандемии многие онкологические исследования резко затормозились или были приостановлены. А значит, получение их результатов будет отсрочено, что, скорее всего, на какое-то время обеднит информационную картину в обозримом будущем.

Но пока, к счастью, запас новой информации еще не исчерпан. Да, мы перешли на «удаленное» ее получение, но стало ли от этого хуже? Данному вопросу посвящена одна из статей в текущем номере газеты. Новая информация в области наших «онкологических» интересов продолжает появляться, несмотря ни на что, а мы продолжаем делиться ею с вами. Мы продолжаем жить и работать! И надеяться на лучшее.

## АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

# 10 вопросов к главному онкологу о сегодняшнем и завтрашнем дне специальности

В преддверии III Международного форума онкологии и радиологии, проходившего с 21 по 25 сентября 2020 года, на вопросы нашего корреспондента ответил академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России А.Д. КАПРИН.

— **Уважаемый Андрей Дмитриевич, это уже третий форум, который вы проводите. Расскажите, пожалуйста, о том, как видоизменяется, расцветает и растет ваше детище. Сколько специалистов в нем участвуют, какие темы освещаются? Хотелось бы больше узнать об особенностях этого форума по сравнению с другими онкологическими мероприятиями подобного рода и, в частности, о междисциплинарном подходе, который заложен в его основе. Какие результаты принесит многостороннее сотрудничество в борьбе с онкологическими заболеваниями? Что необходимо сделать, чтобы наладить междисциплинарное взаимодействие специалистов?**

— Число участников форума постоянно растет. В этом году их ожидается более 4 тысяч. Несмотря на сравнительную молодость нашего форума, он стал одним из наиболее массово посещаемых. Это во многом связано с идеологией мероприятия — междисциплинарным подходом к обсуждению лечения онкологических за-



болеваний. Формат мероприятия и научная программа позволяют собрать вместе не только онкологов, радиотерапевтов и радиологов, но и инженеров, организаторов здравоохранения и образования, ученых Российской академии наук, предста-

вителей государственных корпораций, исполнительных и законодательных органов власти, зарубежных экспертов — всех, кто вовлечен в процесс решения главной проблемы здоровья нации — лечения рака. Такое многостороннее сотрудниче-

ство — один из важнейших факторов успешной борьбы с онкологическими заболеваниями. Это касается не только столичных учреждений, но и большинства региональных центров.

Продолжение на с. 2 ▶

## НОВОСТЬ

# Оценка текущей ситуации с курением в РФ

Обобщив результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований, рабочие группы Международного агентства по изучению рака (МАИР) пришли к заключению, что курение табака является фактором канцерогенного риска и приводит к развитию примерно 15 форм онкологической патологии. Курение сигарет является прямой или косвенной причиной возникновения как минимум 25–30 % всех злокачественных опухолей. Наиболее сильная взаимосвязь прослеживается при раке легкого, гортани, пищевода и мочевого пузыря.

В 2019 году исследовательской группой ЦИРКОН при поддержке НП «Равное право на жизнь» и ООД

«За здоровую Россию» было проведено социологическое исследование на тему «Контроль и управление факторами риска развития неинфекционных заболеваний (НИЗ)» в 4 регионах РФ. Его главными целями были получение и анализ сведений о собственной оценке населением Великого Новгорода, Новосибирска, Казани, Иваново состояния своего здоровья, текущего образа жизни и привычек (спорт, питание, потребление алкоголя и табака), информированности и поведения в области заботы о здоровье. В опросе участвовали более 2000 человек.

Особый интерес для минимизации рисков НИЗ представляет оценка

респондентами причин потребления табачной продукции, зависимости от курения и влияния на уменьшение его уровня государственных мер, направленных на снижение потребления табачных изделий. По данным опроса, среднее число курильщиков в каждом регионе составило около 36 % от общей численности населения, при этом группа выкуривающих пачку и больше в сутки — 12 %. В основном это лица мужского пола с общим стажем курения 24 года. До 50 % курильщиков не связывают имеющиеся проблемы со здоровьем с пристрастием к сигаретам, при этом большинство из них никогда не получали рекомендаций от врача бросить курить.

Большинство опрошенных (до 65 %) сообщили о неудачных попытках бросить курить в анамнезе как о демотиваторе. Большую обеспокоенность вызывают ответы респондентов о том, что государственные меры борьбы с курением не повлияли и не могут повлиять на их решение продолжать курить. Примерно 33 % курильщиков не были осведомлены об альтернативных никотинсодержащих продуктах, а 20 % допускали, что публикация результатов научных исследований альтернативных систем доставки никотина может стать причиной отказа от сигарет промышленного производства.

Наталья Фоменко

# 10 вопросов к главному онкологу о сегодняшнем и завтрашнем дне специальности

◀ Продолжение, начало на с. 1

Работающие в них специалисты не только пополняют свои знания благодаря форуму, но и часто делятся своим уникальным опытом диагностики и терапии онкологических заболеваний.

— **Что будет наиболее интересным на конгрессе для опытных врачей, а что для молодых специалистов? Какие знаковые спикеры задействованы в работе форума? Какие собственные данные представлены вашей клиникой и клиниками, подведомственными вам как главному онкологу РФ?**

— Все инновации в онкологии перечислить невозможно. Главное, что на форуме каждый участник, несомненно, сможет выбрать для себя все, что ему покажется наиболее важным, интересным и пригодится в работе или продолжении научных исследований. Практически в каждой секции будут представлены доклады специалистов НМИЦ радиологии — это результат деятельности центра в борьбе против рака. Мы всегда с большим интересом относимся к исследованиям наших коллег, что-то принимаем, с чем-то спорим. Ведь только в спорах рождается истина. А в целом мы все едины в стремлении помочь больным.

В рамках форума пройдет и такое знаковое мероприятие, как IV конгресс Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО), которая, кстати, в этом году отмечает свое 20-летие. Эта организация, объединяющая в своих рядах радио- и лучевых терапевтов страны, тесно сотрудничает с Европейской ассоциацией радиационных онкологов (ESTRO), которой, в свою очередь, исполняется 40 лет. Так что это юбилейный год для радиотерапевтов России и Европы.

Накануне конгресса РАТРО планируется школа ESTRO+РАТРО, посвященная одной из важнейших проблем радиотерапии — клинической радиобиологии. Участники смогут послушать лекции ведущих специалистов нашей страны и Европы.

Важно отметить, что только совместная деятельность специалистов из разных стран позволяет надеяться на успехи в лечении наших больных.

— **А как насчет медицинских работников среднего звена? От их квалификации зависит очень многое.**

— У среднего медицинского персонала радиологических отделений назрела серьезная проблема. Переоснащение отделений лучевой терапии новой современной радиотерапевтической техникой требует изменения программы подготовки и переподготовки среднего медицинского персонала, который непосредственно работает с этой техникой. В рамках конгресса РАТРО планируется конференция радиационных онкологов, на которой будут обсуждаться серьезные проблемы обучения специалистов. Остается открытым вопрос о создании общества радиационных онкологов, что мы и собираемся осуществить на данной конференции.

— **Как реализуется стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями, которая с 2019 года стала приоритетом оте-**

**ственного здравоохранения? Как повлияло на оказание помощи онкологическим больным включение онкологии в число приоритетных отраслей медицины?**

— Это огромное поле, на котором произошли изменения. Во-первых, лидер нации обратил внимание на онкологическую службу.



” **Международный форум онкологии и радиологии впервые прошел в Москве осенью 2018 года, уже тогда его посетили свыше 2400 участников. В прошлом году мероприятие собрало свыше 3500 представителей более чем двадцати стран**

Во-вторых, к работе подключились общественные деятели, которые тоже стали много внимания уделять онкологии. В онкологическую службу пришли деньги, в которых она остро нуждалась. У нас больше нет финансового дефицита в вопросе обеспечения лекарственными препаратами самых отдаленных уголков нашей Родины. Стали развиваться диспансерное наблюдение и скрининговые программы. Более того, Россия объявила о расширении скрининговых программ до семи локализаций в рамках ежегодной диспансеризации населения, тогда как в Европе их всего лишь три. Возникли планы по перевооружению онкологической службы в регионах, поступили большие деньги на смену многих лучевых установок. Появилась направленность нашей страны как ядерной державы на разработку радионуклидов для собственной лучевой терапии. Мы сейчас участвуем в разработке нашего отечественного линейного ускорителя (КЛТ-6) и в формировании совместной лаборатории со Всероссийским НИИ автоматизации имени Н.Л. Духова по нейтронной терапии.

Внимание со стороны власти, финансирование повлияли и на приток кадров в нашу специальность. В этом году благодаря нашим целевым программам и просто по бюджету в одном только МНИОИ им. Герцена конкурс 380 человек на 16 вакансий. Сами понимаете, какие широкие были у нас возможности в плане выбора кадров! За это спасибо еще и СМИ, которые постоянно рассказывают о внимании правительства и лидеров страны к нашей службе, о ее работе. Будущие врачи слышат обо всем этом со студенческой скамьи, соответственно, и престиж профессии растет.

— **Как показала себя онкологическая служба во время пандемии?**

— Очень хорошо показала. Нам известно о предложениях перевести нашу службу на европейскую систему, расположив онкологиче-

ские учреждения на базах крупных больниц. Это казалось логичным, ведь онкологическому больному необходима помощь мультидисциплинарных специалистов. Но в условиях пандемии, особенно в Европе, многие онкологические учреждения были закрыты. Отечественная онкологическая служба сформирована иначе.

Поэтому профильные онкологические учреждения и центры, в которых мы смогли наладить эпидемиологический режим, продолжили свою работу в штатном режиме и смогли оказывать помощь онкологическим больным. О том, что онкологическая служба показала свою состоятельность, выдержав испытание пандемией, говорит и министр здравоохранения России Михаил Альбертович Мурашко. Он пошел на риск — не закрыл ни одного диспансера, и риск этот оказался оправданным благодаря успешной работе нашей службы в столь непростой ситуации. Мы общались с главными онкологами разных стран — они восхищаются нашими достижениями, в том числе слаженной работой в самых сложных условиях пандемии.

— **Уже можно подвести промежуточные итоги по COVID-19: как коронавирус повлиял на вашу клинику и на состояние онкологической помощи в целом? Плановые обследования и вмешательства были ограничены — отразилось ли это на положении больных?**

— Безусловно, пандемия отбросит нас на некоторое время назад. Например, англичане подсчитали, что на 40 спасенных от коронавирусной инфекции жизней мы теряем около 700 онкологических пациентов из-за вынужденного ослабления наблюдения за ними. Но это опять-таки больше относится к ним, а не к нам, потому что отечественная онкологическая служба сформирована иначе. Ни в одной стране мира нет такой структуры, состоящей из отдельных профильных учреждений, за рубежом она высокоцентрализованная и мультидисциплинарная. Поэтому я думаю, что в нашей стране потеря среди онкологических больных будет меньше.

Сейчас мы столкнулись с проблемой остановки скрининговых программ на 7–8 месяцев. Такая ситуация во всем мире. И наши зарубеж-

ные коллеги, и мы считаем, что последствия этой вынужденной паузы проявятся не сейчас (потому что мы пока пожинаем плоды проводившихся ранее скрининговых программ), а примерно через полтора года. Сейчас мы опять увидим уменьшение смертности — вот так лихорадит систему! Почему? Потому что мы просто не выявляем новые случаи заболеваний, а тем временем многие из наших пациентов переходят в четвертую стадию. Конечно же, это общемировая проблема и удар по хорошо налаженной службе. Мы сейчас в том же положении, что и лечебники. Там, где были созданы такие мощные структуры, как онкодиспансер, мы удерживаем ситуацию, но на уровне первичного звена, к сожалению, упустим часть пациентов, которые перейдут сразу в тяжелые стадии.

— **Правда ли, что риск осложнений и летального исхода при заражении онкобольного коронавирусом возрастает в 5–6 раз?**

— Это совершенно непроверенные сведения! Как раз сейчас мы собираем регистр по онкологическим больным, переболевшим новой коронавирусной инфекцией. Вы знаете, что мы давно уже ведем канцер-регистр, но не всегда есть возможность наладить нормальную регистрацию. Дело в том, что онкологические пациенты с начала пандемии попадали и в другие учреждения, не только занимающиеся онкологией и коронавирусом, поэтому регистрация была не очень понятной.

Конечно, есть больные, у которых заведомо снижен иммунитет, но мы обратили внимание на то, что некоторые пациенты в таком иммунодефицитном состоянии легче переносили коронавирусную инфекцию, нежели условно здоровые люди и те, у кого иммунитет был на высоте. Видимо, сниженный иммунитет оказался своего рода профилактикой цитокинового шторма. Это относится в том числе и к пациентам с гемобластомами и лимфомами, за которыми мы внимательно наблюдали: это были наши больные в том самом филиале, где мы работали по ковиду, — НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина. Поэтому, прежде чем делать какие-либо выводы, необходимо еще провести много научных исследований и проанализировать уже собранный материал.

— **Ваше отношение к вакцинации для врачей и для онкологических пациентов? Будете ли прививаться?**

— Открою вам тайну: я уже привился и провел еще одну прививку, также вакцинировался два моих заместителя как добровольцы. Мы прекрасно перенесли вакцинацию. Считаю, что врачам нужно прививаться обязательно, так как мы находимся в зоне такой серьезной вирусной нагрузки, что риск заболеть очень высок. Наша служба состоит из высококвалифицированных специалистов, и жалко каждого!

Кстати, мы очень хорошо сохранили кадры в условиях пандемии: из 4000 сотрудников лишь 30 заболели в тяжелой форме, при этом мы не потеряли ни одного из них, всех выходили. Готовы работать и дальше. Хотя очень не хочется переживать еще одну волну, но если придется, то лучше это делать во всеоружии, используя все достижения современной науки. Мы полностью доверяем нашим вирусологам и считаем, что у нас очень сильная вирусологическая служба.

Окончание на с. 5 ▶

# Клиническая практика терапии неоперабельного уротелиального рака после прогрессирования

На XV Международном конгрессе Российского общества онкоурологов с докладом под названием, вынесенным в заголовок статьи, выступила заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена, д.м.н. Лариса Владимировна БОЛОТИНА. Специалистам не нужно объяснять, что вместе с таргетными и иммуноонкологическими инновационными препаратами цитостатики остаются надежным средством в лечении метастатического рака мочевого пузыря. Одному из таких лекарств, противоопухолевому средству растительного происхождения винфлунину (Жавлор®, «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), и посвятила свое выступление эксперт.

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 3,0 % в структуре общей онкологической заболеваемости и 3,1 % в структуре смертности по причине злокачественных новообразований. В 2018 году в РФ зарегистрировано 14 731 новых пациентов с таким диагнозом (заболеваемость — 79,9 на 100 тыс.). Не менее 4 % из них имеют метастазы на момент установления диагноза, а у 50 % больных они обнаруживаются уже при последующем наблюдении после цистэктомии. Первичный очаг в 90 % случаев обнаруживается в мочевом пузыре, а в 10 % — в верхних мочевых путях.

Цисплатин-содержащая химиотерапия остается стандартом первой линии лечения метастатического уротелиального рака (МУТР). Однако от 30 до 50 % пациентов не соответствуют требованиям для ее назначения из-за нарушений функции почек и других сопутствующих заболеваний. У таких больных одобрено применение иммуноонкологических препаратов (ИОП) — атезолизумаба и пембролизумаба — в случае экспрессии PD-L1  $\geq 1$  %.

В августе 2020 года Минздрав РФ одобрил в качестве первой линии лечения применение атезолизумаба у пациентов и без экспрессии PD-L1. В том числе для больных, не подходящих для терапии цисплатином, предусмотрена его замена на карбоплатин. Теперь ИОП могут применяться в первой линии лечения всех пациентов с МУТР.

## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Какой вариант терапии выбрать при прогрессировании РМП после лечения препаратами платины? Ведь ИОП у таких больных могут использоваться лишь в том случае, если они не применялись на старте терапии. Альтернативный вариант в такой ситуации — цитостатик винфлунин.

Это единственный химиопрепарат, доказавший эффективность во второй линии терапии в клиническом исследовании III фазы при участии 253 больных, завершившемся в 2009 году. Винфлунин продемонстрировал статистически значимое преимущество перед наилучшей поддерживающей терапией в отношении частоты объективных ответов (8,6 vs 0 %), медианы беспродвинутой выживаемости (МБВ — 3,0 vs 1,5 мес) и общей выживаемости (МОВ — 6,9 vs 4,3 мес).

После регистрации винфлунина в Евросоюзе в 9 его странах прошло 7 ретроспективных исследований при участии 750 пациентов (одно проспективное). Таким образом был обобщен опыт применения этого цитостатика в реальной клинической практике. Была выявлена группа больных, наиболее подходящих для назначения винфлунина: с удовлетворительным соматическим статусом, Hb > 10 г/дл и без метастазов в печени. У этих пациентов максимальная эффективность винфлунина по показателю МОВ составила 11,7–17,6 мес.



Инструкцией Минздрава РФ предусмотрено применение винфлунина для монотерапии взрослых пациентов с метастатическим уротелиальным переходо-клеточным раком после лечения препаратами платины, которое не привело к положительному результату.

Но ведь в таких случаях могут применяться и ИОП. Каким же препаратам отдать предпочтение? В клинических исследованиях III фазы оценка эффективности терапии атезолизумабом, ниволумабом и пембролизумабом при мРМП после безуспешного применения препаратов платины показывает, что МОВ у таких пациентов составляет от 8,6 до 11,6 мес. А по данным европейских ретроспективных и проспективных исследований МОВ аналогичной популяции больных на фоне лечения винфлунином — от 11,7 до 17,6 мес (группа больных, наиболее подходящих для назначения винфлунина). Это значит, что в подобных случаях винфлунин — надежная альтернатива ИОП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

В 2019 году в Москве прошло заседание Экспертного совета по лечению РМП, заключившего, что во второй линии лечения распространенного УТР после химиотерапии препаратами платины можно рекомендовать винфлунин, доказавший эффективность в клинических испытаниях III фазы и реальной клинической практике, и анти-PD-1/PD-L1 агенты (пембролизумаб, атезолизумаб и ниволумаб) — при условии, что они не применялись в первой линии лечения.

Винфлунин показан пациентам с удовлетворительным соматическим статусом, без метастазов в печени и анемии или с одним из перечисленных факторов риска. При гиперэкспрессии PD-L1 предпочтительна иммунотерапия (при условии, что препараты для ее проведения не использовались в первой линии лечения), а при PD-L1-негативных опухолях — винфлунин.

В 2017–2019 годах нами проведен ретроспективный анализ данных о применении винфлунина у пациентов с МУТР в условиях

реальной клинической практики. Предметом анализа стали данные, полученные из 8 ЛПУ, где винфлунин после курса препаратов платины получали 14 пациентов. Еще 1 больной находился на лечении винфлунином без предшествующей химиотерапии. Прооперированы были 93 % больных, лучевая терапия проводилась у 67 %. Из числа упомянутых выше 14 больных 80 % назначались гемцитабин и цисплатин, а оставшимся 20 % — гемцитабин и карбоплатин.

После лечения препаратами платины полный ответ получен у 7 % больных, частичный — у 21 %. Стабилизация наблюдалась у 36 % пациентов, прогрессирование — также у 36 %.

Число циклов лечения винфлунином составило в среднем 6 на больного. При этом полная регрессия опухоли отмечалась у 1 (6,6 %), частичная — у 7 (46,7 %), стабилизация — у 3 (20 %), а прогрессирование — у 4 (26,7 %) пациентов. Общий ответ получен у 8 (53,3 %), клинический — у 11 пациентов (73,3 %). Медиана выживаемости до прогрессирования соответствовала 3,8 мес.

Нежелательные явления (НЯ) не привели к отмене терапии винфлунином ни в одном случае. Чаще всего наблюдались анемия, нейтропения, тошнота и рвота, астения, что соответствует данным европейских исследований. Подавляющее большинство НЯ были 1 и 2-й степеней тяжести.

## ОБНАДЕЖИВАЮЩИЙ РЕЗУЛЬТАТ

Клиническая эффективность винфлунина при прогрессирующем УТР оказалась даже несколько выше той, которая была достигнута в регистрационном и других европейских исследованиях из реальной клинической практики (53,3 %). Медиана выживаемости до прогрессирования (3,8 мес) сопоставима с данными европейских анализов. Также были отмечены эффективность в поздних линиях терапии (более 3-й) и длительное сохранение ответа в любой линии. Мы наблюдали частичный ответ и при метастазах в печени с его сохранением более 6 месяцев. Показатель 6-месячной и годичной ОВ составил 93 %, что следует считать обнадеживающим результатом. Главный же вывод состоит в том, что винфлунин является оправданной терапией 2-й линии для мРМП.

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

**Созвучно  
Вашим потребностям**

**Жавлор**  
винфлунин  
Доказательства играют решающую роль

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.  
ОВ — Общая выживаемость  
1. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013;24(6):1466-72. 2. Serrate C et al. Clin. Invest. 2014;4(4):305-311. 3. Hussain S et al. VICTOR abstract and poster presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium; abstract number 322. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014;14:779. 5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):4451-61. 6. Wiljes J et al. Eur Urol. 2014;65(4):778-92. 7. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор. РУ ЛП-001721.  
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.  
За более подробной информацией о препарате, а также для приема претензий обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 15. Тел.: +7 (495) 789-95-33, Факс: +7 (495) 789-95-34, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre-russia.ru

Реклама

# Медицинские мероприятия: очно vs удаленно

Разразившаяся пандемия COVID-19 заставила медицинское сообщество по-новому посмотреть на проводимые научные мероприятия — съезды и конгрессы: настолько ли они ценны, чтобы, отложив все дела, мчаться в другой город или даже страну? И всегда ли такие встречи требуют личного участия?

## ВОПРОС РЕБРОМ

Коронавирус, борьба с которым с большим или меньшим успехом ведется во всех странах, заметно повлиял на нашу жизнь. Мы прекрасно помним, как в конце марта улицы городов опустели, будто захваченные врагом. Создавалось впечатление, что жизнь остановилась, а активность сохраняют только медицинские работники, на чью долю выпали борьба с COVID-19, оказание экстренной, неотложной медицинской помощи и лечение тех заболеваний, терапию которых нельзя поставить на паузу даже во время пандемии. К данной категории относится, в частности, и онкологическая патология.

Разразившаяся пандемия изменила не только подходы к лечению больных с нековидными заболеваниями, но и формат общения врачебного сообщества. Режим изоляции, введенный в пострадавших государствах, вынудил организаторов отказаться от проведения многих запланированных встреч и научных мероприятий или выбрать для них иную форму. Большинство конгрессов, симпозиумов, совещаний и конференций, запланированных на время, совпавшее с разгаром эпидемии COVID-19, было отменено, отложено на неопределенный срок или перенесено в виртуальное пространство.

По этому пути пошли, например, организаторы ежегодной конференции ASCO, задействовавшие виртуальный формат, а также организаторы съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, который планировался в конце апреля в Казани. Мероприятие просто перевели в онлайн-режим, при этом рассчитывая привлечь даже большее количество участников, чем обычно. Расчет с блеском оправдался. И это совсем не единичные случаи, решение изменить формат проведения мероприятий в условиях пандемии приняли многие профессиональные сообщества.

Дальнейшая судьба медицинских собраний интересует многих специалистов. Возникает закономерный вопрос: а не останутся ли эти изменения — то есть переход в онлайн — навсегда? Вряд ли, конечно, все симпозиумы и конференции будут перемещены в виртуальное пространство. Ведь многие профессиональные сообщества, активно отдавая дань промежуточным онлайн-мероприятиям, глобальные события вроде XI Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы — 2020» готовы были проводить только офлайн. Съезд действительно с большим успехом прошел в Сколково с 9 по 11 октября 2020 года.

## ДОЛОЙ ИЗБЫТОЧНОСТЬ

Скорее всего, виртуальных конференций будет все больше, и с этим фактом придется смириться. Потому что это удобно: не нужно тратить время на дорогу, можно пообщаться с коллегами на интересующую тему и выйти из режима конференции, вернувшись к своим делам. Или даже не отрываться от них: просто отключить трансляцию видео и звука со своей стороны, но при этом видеть и слышать, о чем говорят коллеги. Если содержательная часть программы мероприятия оставляет желать лучшего, никто участников конференции в он-

лайн-режиме не удержит — они просто удалятся из него. Покинуть онлайн-трансляцию гораздо проще, чем выйти из зала в разгар неинтересного доклада, поэтому формальные и малоинформативные встречи, проводившиеся «для галочки» или для отработки спонсорских денег, отомрут сами собой. Эксперты давно уже отмечали избыточность «доковидных» мероприятий.

В одних только Соединенных Штатах в течение 10 лет (с 2005 по 2015 год) было проведено более 30 000 медицинских совещаний различного масштаба, и ценность по крайней мере некоторых из них, по мнению ряда экспертов, весьма сомнительна. Речь идет, в частности, о выездных конференциях с личным участием, превратившихся в разновидность «научного туризма», когда под предлогом участия в мероприятии, проходящем в другом городе или стране, доктор просто отрывается от рутины и расширяет свой географический кругозор. И лишение его этого стимула приведет к тому, что конференции, не имеющие содержательной части, окажутся невостребованными.

«Вне всякого сомнения, большинство конференций для меня бесполезны», — поделился своим мнением в твиттере Дрив Хуллар (Dhriv Khullar), врач Нью-Йоркской пресвитерианской больницы, доктор медицины, доцент кафедры медицинской политики и исследований Weill Cornell Medicine. С ним солидарны многие коллеги, считающие, что до 40–50 % всех конгрессов можно было бы запросто отменить, поскольку это впустую потраченное время. Разумеется, в общем хоре слышны и другие голоса, утверждающие общеизвестное и вечное: живого человеческого общения между коллегами ничто не заменит.

## ЗА ВСТРЕЧИ В ВИРТУАЛЕ

Как бы то ни было, отмена очных встреч дала возможность тем, кто регулярно на них присутствует, пересмотреть свои взгляды на ценность проводимых мероприятий и соотнести их пользу с затратами времени и денег на личное посещение медицинских конференций: действительно ли все эти визиты так необходимы? Некоторые вообще будут счастливы избежать тесных контактов с другими людьми, которые начинаются еще в дороге.

Виртуальная конференция более удобна, уверен онколог-радиолог Мемориального онкологического центра им. Слоуна — Кеттеринга (MSK) в Нью-Йорке Фумико Лэдд Чино (Fumiko Ladd Chino). В твиттере он объясняет свое мнение тем, что, во-первых, сможет увидеть все презентации и сосредоточиться на них, к тому же буквально не снимая пижамы. О том, что онлайн-мероприятия уже начинают побеждать обычные конференции, говорят и многие другие специалисты.

«Для меня самый лучший конгресс ASCO — виртуальный», — не первый уже год заявляет онкогематолог Бразильского национального института онкологии Адриана Шелига (Adriana Scheliga).

Однако существует и другая, не менее многочисленная, группа специалистов, для которых личное общение в процессе конференции,

## 4 ПРИЧИНЫ ПОЧЕМУ КОНГРЕССЫ ТАК И ОСТАНУТСЯ ВИРТУАЛЬНЫМИ

За время пандемии COVID-19 виртуальные медицинские мероприятия стали привычными и в некоторой степени даже нормой. Конечно, в чем-то виртуальные встречи уступают живому общению — как, например, смотреть Суперкубок дома. Понятно, что это далеко не одно и то же, но для многих — вполне достойная альтернатива. Хотя для некоторых может быть трагичным отсутствие бесплатного кофе и пакета участника с ручками и фирменными подарками. Так что очевидно, что онлайн-мероприятия уже никуда не уйдут, а будут важной площадкой даже после окончания пандемии. Тому есть несколько причин.

**1** Во-первых, что уже очевидно, пандемия в этом году никуда не исчезнет и, скорее всего, будет продолжаться в будущем. Хотя практически все страны старались — лучше или хуже — сдержать распространение COVID-19, везде, где собирается много людей, наблюдаются вспышки заболевания. Пожалуй, трудно представить себе более благоприятные условия для распространения вируса, чем конференция, на которой собрались 20 000 участников со всего мира и в течение нескольких дней сидят рядышком. А потом, возвращаясь домой, они могут прихватить с собой и эту инфекцию. Какое медицинское сообщество захочет, чтобы его запомнили как распространителя заразы? Поэтому сами медицинские организации будут продвигать виртуальные встречи в качестве безопасной альтернативы.

**2** Как бы то ни было, виртуальные мероприятия прекрасно справляются с передачей информации. Несмотря на многочисленные социальные выгоды от живого собрания, его основная цель заключается в распространении результатов новых исследований, представлении новых, современных вариантов лечения. Онлайн-платформа позволяет прекрасно решать эти задачи в режиме реального времени, причем в качестве не второстепенного, а основного формата.

**3** Виртуальные мероприятия создают равные условия для всех желающих в них участвовать. Поездка на конференцию может обойтись в кругленькую сумму (особенно если она международная), потратить которую готов далеко не каждый. К тому же приходится на несколько дней оставлять семью, работу, что тоже может быть проблематично. Виртуальный формат помогает преодолеть эти препятствия и убирает барьеры, которые многим не позволяют присутствовать на конференции.

**4** Виртуальное обучение оказалось эффективным. Последние полгода, когда количество онлайн-мероприятий росло по экспоненте, подтвердили высокую результативность этой формы. А в еще большей степени оно стало удобным. Наблюдать за виртуальной сессией можно, с удобством расположившись на любимом диване, а не стоя у задней стены переполненной аудитории и не протискиваясь через ряды плотно стоящих коллег, чтобы занять свободное место. К тому же не приходится наматывать километры между залами, в которых проходят симпозиумы, торопясь успеть к началу заинтересовавшего доклада. Благодаря виртуальному формату это время можно использовать более продуктивно. К тому же нет необходимости в постоянном непосредственном присутствии, особенно если выступления записываются и их можно спокойно посмотреть позже.

История виртуальных мероприятий еще относительно невелика. Хотя попытки использовать этот формат предпринимались и раньше, особенно широкое распространение он получил только в последние полгода, в то время как обычные конгрессы развивались в течение нескольких веков. Несомненно, со временем возможности онлайн-конференций будут только расширяться по мере того, как ведущие этих мероприятий адаптируют свои навыки к онлайн-аудитории, появятся новые инструменты, которые улучшат проведение виртуальных дискуссий.

Виртуальные совещания — это эффективный и более высокий уровень доступа для обмена важными новыми данными в медицине. Конечно же, живые встречи никуда не денутся: виртуальные их не заменят. Оба формата будут сосуществовать, не противореча, а взаимно дополняя друг друга.

оживленная атмосфера, связанная с этим событием, возможность быть непосредственным его участником (пусть и в зрительном зале) являются неотъемлемой частью, возможно, не менее важной, чем получение знаний. По сути, это весьма похоже на просмотр кинофильма: для кого-то домашний кинотеатр (или даже экран ноутбука) — лучший вариант, а кто-то хочет ощущения «большого экрана» в кинозале со всеми атрибутами в виде попкорна и возможности немедленно обсудить увиденную картину с друзьями. Обе категории зрителей смотрят один и тот же фильм, но для последних просмотр его на экране ноутбука украдет половину удовольствия.

В то же время не исключено, что со временем ситуация с медицинскими мероприятиями может прийти в старую «норму», во многом благодаря тому, что это отчасти уже давно большой бизнес. И если когда-то раньше медицинские съезды и конгрессы были, если можно так выразиться, камерными, то сейчас они собирают тысячи участников. Вспомним хотя бы историю ежегодных конгрессов ASCO. В далеком 1965-м на первом таком мероприятии присутствовали всего 70 человек. А в прошлом году участников стало в 600 раз больше: их число превысило 42 000. Конечно, при таком количестве участ-

ников проще собрать в режиме онлайн, чем организовать их присутствие в Москве или любом другом городе.

**В 1965 году на первом конгрессе ASCO было всего 70 человек, а год назад участников стало уже в 600 раз больше – свыше 42 000. Их проще собрать онлайн, чем разместить в Москве или другом городе**

**НОВАЯ АУДИТОРИЯ**

Виртуальный формат увеличил доступность информации для тех, кто раньше не имел к ней адекватного доступа. Достаточно задуматься над тем, кто в нашей стране ездит на международные (и даже межрегиональные) конференции — чаще всего это люди «с именем и положением» (и очень часто с целью «научного туризма»). Молодые специалисты, для которых получение новых знаний и общение с коллегами не менее, а в ряде случаев и более важно, остаются обычно за бортом подобных поездок. И не просто поездок, но и конференций в целом (даже онлайн). В эпоху очных конференций они не могли зачастую получить информацию даже онлайн, так как работу «старших товарищей», наслаждающихся лич-

ным присутствием на ESMO, ASCO и т.д., кто то должен делать, а значит, времени на что-то другое не остается. Так что онлайн-формат

оказался дважды выгодным для подобных специалистов: мало того что это стало дешевле, так и «боссы» остались на месте, а значит, появилось время, чтобы те, кому интересно, но пока «не по рангу» ехать лично, смогли наконец увидеть информационную часть конференции вместе со всем онкологическим сообществом (хотя и без визита в Чикаго, Барселону или Рим). И это, судя по всему, произошло не только в нашей стране. «Мы увидели новую аудиторию — посетителей, которые не могут присутствовать лично по разным причинам: из-за работы, семейных обязательств, финансовых ограничений или по каким-либо иным соображениям, — отметила исполнительный директор АСС Дженис Сибли (Janice Sibley). — Думаю,

что теперь мы начнем активно привлекать и эту категорию специалистов».

Как бы то ни было, считает она, виртуальные конференции не приведут к уменьшению числа очных участников: «Ничто не может заменить духа товарищества и радости встреч, которые происходят при живом общении на очной конференции». Поэтому совсем отказываться от конгрессов с личным присутствием никто не собирается. Можно с уверенностью сказать, что виртуальные мероприятия не заменяют традиционных научных встреч, а дополняют и обогащают их, воссоздавая личные отношения между коллегами. И те и другие одинаково полезны и для практикующих врачей, и для исследователей.

Кстати, для удобства подключающихся к видеомероприятиям из дома японский стартап EmbodyMe Inc. разработал приложение, которое считывает движения лица и жесты пользователя и накладывает их на любое изображение. Теперь можно появиться на конференции в Zoom в костюме, при галстук, свежесбрившим и со стрижкой, как будто от парикмахера. А на самом деле сидеть в пижаме на диване с недельной щетиной и нечесаной шевелюрой, которой уже полгода не касались ножницы!

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

10 вопросов к главному онкологу о сегодняшнем и завтрашнем дне специальности

◀ Окончание, начало на с. 1

И если нам говорят, что все уже готово для вакцинации, то мы склонны доверять этим заявлениям и готовы прививаться нашими вакцинами. Что касается вакцинации онкологических пациентов, то здесь необходимо сначала создавать группу клинических испытаний по разным локализациям.

— **Сейчас регистрируют новые препараты против COVID-19 (левилимаб, лопинавир + ритонавир и др.). Могут ли они применяться у онкобольных?**

— Препараты действительно разработаны интересные, но, чтобы ответить на любой вопрос в онкологии или по другому направлению, нужно провести клинические испытания. С учетом того, что токсичность этих препаратов низкая и первоначальные этапы испытаний пройдены, нужно проводить третью фазу уже на выборке пациентов из той или иной группы риска. Наш центр сертифицирован под испытания, и, если будет такое

решение, мы готовы предоставить нашу площадку и специалистов для проведения исследований. Это суперважные и очень нужные испытания, потому что онкологических больных при той специфической выживаемости, которой удалось добиться в онкологии, необходимо сохранить. Во-первых, это социально значимые люди, а во-вторых, мы еще будем жить в условиях коронавируса некоторое время, онкологические больные в этот период будут появляться, и нам следует быть на передовой линии современной науки.

— **Какими новыми возможностями — диагностическими и лечебными — может гордиться онкологическая служба сегодня?**

— Это очень объемный вопрос, отвечать на него можно долго. Мы можем гордиться современной диагностикой. Например, еще несколько лет назад таких установок, как ПЭТ, были единицы, теперь же позитронная эмиссионная томография доступна практически каждому пациенту. Более того, на-

ряду с диагностикой с применением радиофармпрепарата развивается и направление тераностики — одновременного с диагностикой лечения обнаруженных метастазов или опухоли радиофармпрепаратом. Это исключительно интересно! Нами введены эндоваскулярные методы в онкологию. Мы занимаемся лечением онкологических пациентов с почечной недостаточностью и другими серьезными соматическими нарушениями благодаря развитию такого направления, как кардиоонкология. Растет профессиональный уровень наших анестезиологов, мы стали делать очень объемные операции, в том числе за счет развития электрохирургии и возможностей сохранения крови во время операции. Мы разработали очень интересные схемы новой химиотерапии. Речь идет об иммунотерапии. У нас сейчас применяются очень серьезные схемы по комбинированию неоадьювантной химиотерапии с последующими хирургическими этапами у больных, которых никогда так раньше не лечили (то есть их оставляли на пожиз-

ненной химиотерапии). А теперь, когда мы осуществляем этап циторедуктивного лечения с последующей химиотерапией, выживаемость по многим локализациям до 3–5 лет составляет до 37,5 %. Цифра просто огромная: эти больные бы не жили раньше! Мы беремся за метастатических больных, которыми до этого не занимались, проводя лучевую терапию на очаге, комплекс иммунотерапии и даже лечение по индивидуальным программам — то, что сейчас называется офф-лейбл терапией.

Онкология в наше время развивается очень динамично: взять хотя бы ядерную медицину или молекулярную диагностику путем секвенирования ДНК, позволяющую подобрать индивидуальную программу для пациентов, у которых, казалось бы, исчерпаны резервы для любой химиотерапии. Онкологом сегодня быть очень интересно, и я думаю, что российская онкология может достичь очень многого при такой всесторонней поддержке, которую мы сейчас видим.

VII Междисциплинарный форум  
**Медицина молочной железы**  
10-12 декабря 2020



IV Национальный конгресс  
**Онкология репродуктивных органов**  
10-12 декабря 2020



ОНЛАЙН-ФОРМАТ  
**CONNEXIO**  
— congress space by StatusPraesens —

+7 (499) 346 3902  
ova@praesens.ru  
praesens.ru  
stpraesens  
praesens  
statuspraesens

Реклама



# Движение вперед

## Есть ли место иммунотерапии при ранних стадиях онкологических заболеваний?

Успехи использования ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) в лечении метастатических форм злокачественных заболеваний закономерно вдохновили ученых на исследование эффективности иммунотерапии (ИТ) у больных на более ранних стадиях рака. Вопрос в том, приведет ли включение ИКТИ в схемы радикального лечения к улучшению выживаемости пациентов. И возможно ли движение препаратов данной группы вперед — от по большей части паллиативной терапии метастатической болезни к потенциально куративному лечению больных с ранними стадиями онкологической патологии?

**Наталья Ивановна ПОЛЬШИНА**

Врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова» ДЗМ



### KEYNOTE-522: УСПЕХ ПЕМБРОЛИЗУМАБА

В этом году The New England Journal of Medicine опубликовал результаты плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-522. В него были включены 602 пациентки с ранним тройным негативным раком молочной железы, у которых имелись факторы неблагоприятного прогноза (размер опухоли  $\geq 2$  см, вовлечение лимфатических узлов). В качестве неoadъювантной химиотерапии им проводились 4 курса «паклитаксел + карбоплатин» с последующими 4 курсами доксорубицина/эпирубицина с циклофосфамидом в комбинации с плацебо либо с пембролизумабом (200 мг в/в капельно каждые 3 недели). После операции пациенткам из группы ИТ терапия пембролизумабом была продолжена на протяжении еще 27 недель (9 введений).

По результатам наблюдений с медианой 15,5 мес частота достижения полного патологического ответа (ППО) в группе пембролизумаба оказалась значительно выше — 64,8 % против 51,2 % ( $p = 0,00055$ ). Таким образом, первичная конечная точка исследования была достигнута. В подгруппе PD-L1-позитивных пациентов (83,7 %) пембролизумаб продемонстрировал еще более высокую частоту достижения ППО — 68,9 %, что на 14,2 % выше, чем в группе плацебо (54,9 %).

Подгрупповой анализ показал, что наибольший выигрыш от добавления ИТ получили пациенты на более поздней стадии заболевания — так, у пациентов со стадиями IIIA и IIIB абсолютная разница в частоте достижения ППО составила 25,0 %, а среди больных с поражением лимфоузлов — 20,0 %. По предварительным данным анализа по 104 событиям (из 327 ожидаемых к окончательному анализу), добавление пембролизумаба обеспечивает лучшую бессобытийную выживаемость (БСВ) с относительным риском (ОР) = 0,63 (95 % ДИ, 0,43; 0,93).

### ЕСТЬ И НЕУДАЧИ

Обнадеживающим результатам KEYNOTE-522 могут быть противопоставлены данные другого рандомизированного исследования III фазы NeoTRIPaPDL1 с атезолизумабом. В нем приняли участие похожие по характеристикам пациентки с тройным негативным РМЖ. В рамках исследования им провели неoadъю-

вантную химиотерапию в режиме «карбоплатин + набпаклитаксел» с атезолизумабом или без него с последующим хирургическим лечением. После операции (в адъювантном режиме) все участницы исследования получили 4 цикла антрациклин-содержащей химиотерапии (в режимах AC/EC/FEC). В отличие от KEYNOTE-522, в NeoTRIP добавление атезолизумаба к химиотерапии не привело к значимому увеличению ППО: частота ППО в группе атезолизумаба составила 43,5 % против 40,8 % в группе только химиотерапии (ОР = 1,11;  $p = 0,66$ ). Однако в подгруппе больных с PD-L1-положительным статусом частота ППО все-таки была значимо выше: ОР = 2,08 (95 % ДИ 1,64; 2,65). Данные по безрецидивной выживаемости (БРВ) в этом исследовании пока только ожидаются.

### ЗНАЧИМОСТЬ ПЕРЕМЕННЫХ

Противоречивые результаты двух крупных рандомизированных исследований порождают вопросы о возможных причинах расхождений в эффективности на первый взгляд однотипных терапевтических подходов. Таких причин может быть несколько — например, выбор химиотерапевтического режима-партнера для иммунотерапии. Если в исследовании KEYNOTE-522 пациенты получали антрациклины параллельно с пембролизумабом на неoadъювантном этапе терапии, то в исследовании NeoTRIP антра-

Кроме того, анти-PD-L1 антитело атезолизумаб и анти-PD-1 антитело пембролизумаб существенно отличаются механизмом действия: пембролизумаб, в отличие от атезолизумаба, блокирует поступление ингибиторных сигналов не только через PD-L1, но и PD-L2. Тем не менее данные по прямому сравнению эффективности этих препаратов в рандомизированных контролируемых исследованиях до сих пор отсутствуют, и все объяснения имеющихся различий в результатах носят лишь предположительный характер.

В целом приведенные выше исследования имеют существенные различия в своем дизайне — в первую очередь по длительности иммунотерапии. В KEYNOTE-522 пембролизумаб был добавлен к адъювантной химиотерапии и его назначение продлено после ее окончания до 1 года применения атезолизумаба в исследовании NeoTRIP ограничивалось только неoadъювантным периодом — существенно более коротким этапом лечения. Пока что мы не знаем, как скажется на показателях выживаемости пролонгированное назначение иммунотерапии в адъювантном режиме. Не исключено, что длительность иммунотерапии станет еще одной переменной в формуле успешного радикального лечения раннего трижды-негативного РМЖ.

**Добавление пембролизумаба к антрациклин/таксан-содержащей неoadъювантной химиотерапии при раннем трижды негативном РМЖ привело к увеличению частоты достижения полного патологического ответа и показателя БСВ**

циклины назначались в адъюванте и уже без атезолизумаба. Как ранее было показано в исследовании TONIC, назначение антрациклинов в низких дозах с целью «индукции» перед анти-PD-1 препаратом ниволумабом у пациенток с метастатическим РМЖ привело к более высокой частоте объективных ответов по сравнению с теми больными, которым индукционная терапия не проводилась вообще или применялись иные ее варианты (включая облучение, использование циклофосамида или цисплатина). Было показано, что антрациклины приводят к повышению экспрессии генов, кодирующих белки-участники иммунозависимых сигнальных путей (таких как PD-1/PD-L1, JAK-STAT, TNF $\alpha$ /TNF-R1) и участвующих в реакциях Т-клеточной цитотоксичности. Возможно, именно эти эффекты обусловили большую эффективность пембролизумаба при его параллельном назначении с антрациклинами.

### КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ: БЫСТРЫЙ ОТВЕТ

Клиническое исследование CheckMate-358 — первый научный анализ применения ниволумаба в неoadъювантном режиме у больных с резектабельной карциномой Меркеля. В исследовании участвовали 39 пациентов, в основном мужчины (64,1 %), с медианой возраста 68 лет. В рамках исследования перед операцией больным планировалось 2 введения ниволумаба 240 мг в/в раз в 2 недели, т.е. суммарная длительность терапии не превышала 4 недели. Полный курс предоперационного лечения получили 36 из 39 пациентов. Трое пациентов из 39 не были прооперированы в запланированные исследования сроки: один из-за прогрессирования заболевания, двое — вследствие нежелательных явлений (НЯ), при этом у одного больного НЯ (тошнота) не было связано с лечением.

Несмотря на столь короткий курс неoadъювантного лечения, у 17 (47,2 %) из 36 прооперированных пациентов был зафиксирован ППО. Кроме того, клинический ответ опухоли оценивался путем визуализации у 33 больных. Достигнут он был у 29 пациентов (87,9 %), при этом у 18 из них (54,5 %) опухоль уменьшилась на 30 % и более. Ответ на терапию не зависел от экспрессии PD-L1, мутационной нагрузки и позитивности по полиомавирусу клеток Меркеля (с которым ассоциированы порядка 80 % карцином Меркеля). Среди прооперированных пациентов медиана БРВ не достигнута (при медиане наблюдения 20,3 мес), 1-летняя и 2-летняя БРВ составили 77,5 % и 68,5 % соответственно. Пациенты, у которых был достигнут ППО, имели значимо лучшие показатели БРВ: годовой показатель 100 % по сравнению с 59,6 % в группе, не достигшей ППО, двухлетний — 88,9 % по сравнению с 52,2 %.

По словам авторов исследования, изначальной целью неoadъювантной ИТ был запуск противоопухолевого иммунного ответа, который благодаря иммунологической памяти продолжил бы действовать после удаления опухоли и вне ее ложа, обеспечивая элиминирование микрометастатических очагов и препятствуя рецидиву и прогрессированию болезни. И хотя уменьшение размеров опухоли не являлось целью предоперационного лечения, исследование показало, что карцинома Меркеля отличается удивительно быстрым ответом на иммунотерапию, что позволяет в короткие сроки сократить размер опухоли и потенциально уменьшить объем предстоящего хирургического вмешательства.

### ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Существуют теоретические предпосылки потенциального выигрыша от назначения ИКТИ параллельно с химиолучевой терапией при плоскоклеточном раке головы и шеи. Клеточная гибель, индуцированная ионизирующим излучением, приводит к фрагментированию антигенов, образованию молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, способствует апрегуляции экспрессии лиганда программируемой клеточной смерти PD-L1, а также привлечению инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и нарушению иммуносупрессивной опухолевой архитектуры. Эти эффекты создают потенциальные предпосылки для ответа на ИТ. В то же время иммуносупрессивный эффект химио- и лучевой терапии потенциально способен противодействовать развитию адекватного противоопухолевого иммунного ответа, запущенного под действием ИКТИ.

ИТ активно изучается в предоперационной терапии злокачественных опухолей головы

и шеи. Несколько ранних исследований продемонстрировали весьма обнадеживающие результаты — гораздо более впечатляющие, чем те, которых удается достичь при лечении распространенного рака головы и шеи с использованием этих же препаратов. В исследовании I/II фазы CheckMate-358 также были зафиксированы ответы опухолей (как объективные, так и патологические) на неоадьювантную терапию одним только ниволумабом или в комбинации с другими препаратами. Другое исследование II фазы Uppaluri et al. показало, что даже однократное введение пембролизумаба перед операцией по поводу местно-распространенного плоскоклеточного рака привело к объективному уменьшению размеров опухоли и выраженному патологическому ответу у части больных: pTR-1–22 %, pTR-2–22 % (pTR — патологический ответ опухоли). Более достоверные данные по неоадьювантной ИТ ожидаются в исследовании III фазы пембролизумаба: в случае рандомизации в группу ИТ пациентам назначается пембролизумаб предоперационно, а также после резекции опухоли (в сочетании с адьювантным лечением в соответствии со стратификацией риска по результатам морфологического исследования операционного материала). Вклад анти-PD-1 блокады на неоадьювантном этапе будет оценен посредством частоты достижения патологического ответа, а также возможности избежать интенсивного послеоперационного лечения. С нетерпением ждем результатов данного исследования.

Обнадеживающие результаты неоадьювантной монотерапии ингибиторами контрольных точек плоскоклеточного рака головы вдохновили исследователей на изучение эффекта от добавления иммунотерапии к хи-

миолучевой терапии. Клиническую эффективность такого подхода призваны оценить два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования III фазы. В первом из них — JAVELIN Head and Neck 100 — изучалась эффективность добавления анти-PD-L1 препарата авелумаба к стандартной химиолучевой терапии. Однако набор в исследование был прекращен досрочно в марте 2020 года в связи с опасением, что первичная конечная точка (ВБП) не будет достигнута. В похожее исследование KEYNOTE-412 включались пациенты с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, ранее не получавшие противоопухолевой терапии. Лечебный план включал индукционное введение пембролизумаба, а затем химиолучевую терапию с параллельными введениями пембролизумаба и последующим его использованием в течение года в поддерживающем режиме. Результаты исследования ожидаются к концу 2020 года.

Еще одно рандомизированное исследование II/III фазы EA3161 проводит исследовательская группа по онкологии ECOG-ACRIN. В него вошли пациенты с HPV-ассоциированным раком ротоглотки высокого риска, подлежащие радикальному химиолучевому лечению. При включении в исследование пациенты рандомизируются на два рукава постлучевого лечения. После химиолучевой терапии цисплатином (40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно) по показаниям может быть выполнена операция, а затем, в соответствии с рандомизацией, пациенты либо наблюдаются, либо получают терапию ниволумабом в течение одного года. Ожидаемые первичные конечные точки исследования — ВБП и общая выживаемость (ОВ).

Список литературы находится в редакции

## МЕРОПРИЯТИЯ 2020-2021

### РОССИЙСКОГО

### ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ

<p><b>15.12.2020</b></p> <p>Конференция ROOU в УФО (г. Екатеринбург) </p> <p><a href="http://www.roou-ufo.ru">www.roou-ufo.ru</a></p>	<p><b>25.06.2021</b></p> <p>Конференция ROOU в ПФО (г. Пенза)</p> <p><a href="http://www.roou.ru">www.roou.ru</a></p>
<p><b>02-03.09.2021</b></p> <p>Конференция ROOU в ДФО (г. Владивосток)</p> <p><a href="http://www.roou.ru">www.roou.ru</a></p>	<p><b>30.09-01.10.2021</b></p> <p>XVI Международный Конгресс ROOU (г. Москва)</p> <p><a href="http://www.roou-congress.ru">www.roou-congress.ru</a></p>

Тезисы на XVI Международный Конгресс ROOU принимаются до 1 июня 2021 г. включительно

Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес: [tezis@roou.ru](mailto:tezis@roou.ru)

+7 966 330-01-11

[roou@roou.ru](mailto:roou@roou.ru)

## Первый PD-L1 ингибитор, зарегистрированный в России<sup>1,2</sup>

**ТЕЦЕНТРИК®**  
атезолизумаб  
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ®

**ПОКАЗАНИЯ:**

- Комбинированная терапия метастатического непилосклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов
- Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов
- Комбинированная терапия неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Комбинированная терапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака в комбинации с платиносодержащей химиотерапией независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при невозможности лечения цисплатином с наличием экспрессии PD-L1 ≥5%

- Монотерапия в первой линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия во второй линии местнораспространенного или метастатического уротелиального рака независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака при прогрессии в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1
- Комбинированная терапия неоперабельной метастатической меланомы с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами Котеллик® и Зелбораф® независимо от уровня экспрессии PD-L1

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тецентрик®; 2. Chen, et al. Clin Cancer Res 2012.

Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и BTLA. Атезолизумаб был разработан для исключения антигензависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В клиническом исследовании KEYNOTE133 комбинированная терапия атезолизумабом, карбоплатином и этозолидом привела к объективному ответу у 60% пациентов. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В KEYNOTE150 комбинированная терапия атезолизумабом, бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 56% пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, среди них объективный ответ наблюдался у 61% в подгруппе пациентов с метастазами в печени и 71% в подгруппе пациентов с мутацией EGFR. Медиана длительности ответа составила 10,7 месяца, 11,1 месяца и 9 месяцев в подгруппах пациентов с метастазами в печени, с мутацией EGFR и без мутации, соответственно. В KEYNOTE210 монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 14% пациентов независимо от экспрессии PD-L1. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В KEYNOTE110 монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 38% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В KEYNOTE130 комбинированная терапия атезолизумабом и наб-паклитакселом в первой линии терапии PD-L1-позитивных пациентов с нерезектабельным метастатическим раком молочной железы (ТНМЖ) позволила достичь объективного ответа у 58,9% пациентов (против 42,6% в группе плацебо + наб-паклитаксел). Медиана длительности ответа составила 8,5 месяцев в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел и 5,5 месяцев в группе сравнения. В KEYNOTE210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 ≥5% на иммунокомпетентных клетках в категории 1, и у 7% в категории 2 в общей популяции. Медиана длительности ответа в категории 2 KEYNOTE210 составила 24,8 месяца, а в категории 1 медиана длительности ответа еще не достигнута. В KEYNOTE130 комбинация атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с метастатическим раком молочной железы, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунотерапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании KEYNOTE130 монотерапия атезолизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В KEYNOTE150 комбинированная терапия атезолизумабом и бевацизумабом привела к объективному ответу у 27,3% пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Медиана длительности ответа не достигнута. В KEYNOTE150 комбинированная терапия атезолизумабом, венурафенибом и кобиметинибом привела к объективному ответу у 66,3% пациентов с нерезектабельной метастатической меланомой или метастатической меланомой. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунотерапии составила 21 месяц.

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик® (концентрат для приготовления раствора для инфузий).**

**Показания к применению. Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов:** с наличием экспрессии PD-L1 ≥5% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1 у пациентов с прогрессировавшим заболеванием в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неоадьювантной или адьювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Комбинированная терапия уротелиального рака у взрослых пациентов:** в комбинации с бевацизумабом и карбоплатином в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Комбинированная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:** независимо от уровня экспрессии PD-L1, в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик®; пациенты с EGFR или ALK геномной опухолью мутацией должны получить таргетную терапию; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолью мутации. **Монотерапия метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов:** с наличием экспрессии PD-L1 ≥50% на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 ≥10% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолью мутации, в первой линии терапии; после предшествующей таргетной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Комбинированная терапия метастатического рака легкого у взрослых пациентов:** распространенный немелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этозолидом в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Комбинированная терапия неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов:** с препаратами Котеллик® и Зелбораф® независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Комбинированная терапия метастатического тройного негативного рака молочной железы у взрослых пациентов:** в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 ≥1% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли. **Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы у взрослых пациентов:** в комбинации с бевацизумабом у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Комбинированная терапия неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов:** с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами Котеллик® и Зелбораф® независимо от уровня экспрессии PD-L1. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). С осторожностью. Нарушение функции печени тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. Регистрационное удостоверение: ЛП-004652. Полная информация о препарате Тецентрик® (концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 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](http://www.roche.ru) или по электронной почте [moscow.ds@roche.com](mailto:moscow.ds@roche.com). ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

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

Roche

M-RU-00001167 Октябрь 2020

# Рак желудка после эрадикации *H. pylori*: призрак или реальная угроза?

Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно от него умирают около 800 тысяч человек. Примерно у двух третей пациентов это заболевание диагностируется на поздней стадии, когда проведение радикальных методов лечения становится невозможным.

**Мария Анатольевна ЛИВЗАН**

Д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России



**Ольга Владимировна ГАУС**

К.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России



## СТАРТОВАЯ ПЛОЩАДКА

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается в качестве основного этиологического фактора рака желудка. Ретроспективный анализ данных о 371 813 пациентах (средний возраст — 62 года; 92,3 % мужчин) с диагностированной инфекцией *H. pylori*, находившихся под наблюдением с 1 января 1994 года по 31 декабря 2018 года, показал, что суммарная заболеваемость раком желудка через 5, 10 и 20 лет после обнаружения *H. pylori* составила 0,37 %, 0,5 % и 0,65 % соответственно. В то же время по результатам эпидемиологических исследований установлено, что внедрение национальных программ по проведению массовой эрадикационной терапии приводит к резкому снижению риска развития РЖ.

риск развития РЖ, поскольку у некоторых пациентов к этому моменту уже формируются предраковые изменения слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия и интраэпителиальная неоплазия/дисплазия).

Согласно собственным данным, в открытом когортном проспективном исследовании персистенция воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка через год после успешной эрадикационной терапии отмечается у 28,2 % пациентов (рис. 2). Сохранение хронического воспалительного инфильтрата ассоциировано с повышением активности ферментов перекисного окисления липидов и выработкой активных форм кислорода. В условиях «оксидативного стресса» происходят необратимые повреждения ДНК клеток, которые, накапливаясь со временем, создают «стартовую площадку» для развития РЖ в последующем.

Следовательно, крайне важно выявлять пациентов из группы высокого риска по развитию РЖ среди больных с постхеликобактерным гастритом для проведения своевременной канцеропревенции. В программу лечения таких пациентов необходимо включать курсы цитопротективной терапии, позволяющей защитить клетки слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов

степени и стадии хронического гастрита. Под **степенью** понимается выраженность инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка воспалительными клетками (лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофилами). Под **стадией** — наличие атрофических изменений.

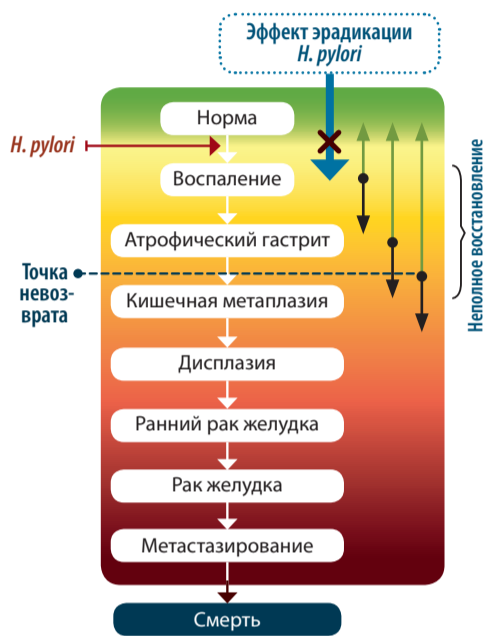
Стадия атрофических изменений и степень воспаления не определяют наличие и выраженность клинических симптомов, при этом данные гистологического исследования необходимы для прогноза и выбора тактики ведения пациента.

Формирование кишечной метаплазии в хорошо известном клиницистам каскаде P. Correa по пути прогрессии хронического активного гастрита до рака желудка является своеобразной «точкой невозврата», которая ограничивает эффективность последующих мер канцеропревенции (рис. 3). Если воспаление и неопределенная атрофия при своевременной и рациональной терапии могут регрессировать, то кишечная метаплазия тенденции к обратному развитию не имеет.

В 2017 году было установлено, что после успешной эрадикации *H. pylori* для восстановления слизистой оболочки желудка у части пациентов может потребоваться до 10 лет. В другом исследовании 2018 года с включением 1755 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 5 лет после эрадикации, сообщается, что РЖ развился у 5 % лиц с III и IV стадией хронического гастрита. Среди пациентов со II стадией в 53 % случаев изменений не наблюдалось, в 19 % отмечался переход в стадию III, и только 28 % больных вернулись к стадии 0 или I. Эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническим гастритом даже на стадиях, поддающихся лечению (неопределенная атрофия), гистологическое восстановление слизистой оболочки желудка после успешной эрадикации до уровня, обнаруживаемого у неинфицированных лиц, может занимать достаточно длительное время.

На фоне уже сформировавшейся атрофии слизистой оболочки желудка после элиминации *H. pylori* важную роль играет дисбиоз верхних отделов пищеварительного тракта.

**РИС. 2.** ВЛИЯНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI* НА РИСК РАЗВИТИЯ РЖ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ (UNO Y., 2019)



Нарушение нормальной микрофлоры поддерживает воспаление и сохраняет риск развития РЖ. Колонизация желудка микроорганизмами, отличными от *H. pylori* (*Helicobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*), провоцирует выработку нитрозаминов с их проканцерогенным потенциалом.

**ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ НАСТОРОЖЕННОСТЬ** *H. pylori* относится к наиболее важным факторам развития рака желудка. У лиц с уже сформировавшимися предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия/дисплазия) даже после успешной эрадикации сохраняется риск развития РЖ. Пациентам данной группы в зависимости от выраженности воспалительных изменений и тяжести атрофии требуются постоянное динамическое наблюдение и своевременное осуществление необходимых мер канцеропревенции.

Список литературы находится в редакции

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЖЕЛУДКА (Topi S. et al., 2020)

### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ СОСТОЯНИЯ

- Инфекция *H. pylori* (CagA-позитивные штаммы)
- Пернициозная анемия
- Гастроэзофагеальный рефлюкс
- Пищевод Барретта
- Хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия
- Болезнь Менетрие
- Аденоматозные полипы желудка
- Операция на желудке в анамнезе (при частичной гастрэктомии повышен риск развития рака культи желудка)

### ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

- Образ жизни (алкоголь, курение, ожирение, низкая физическая активность)
- Низкий социально-экономический статус
- Факторы питания (избыточное потребление соли, копченых или консервированных продуктов, низкое потребление белка, овощей и фруктов)
- Профессиональные вредности (рабочие, обрабатывающие каучук, асбест и древесину, сельское хозяйство, горнодобывающая промышленность, воздействие пыли и высокой температуры)

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- Семейный анамнез рака желудка
- Пожилой возраст (дегенеративные изменения и накопленные повреждения ДНК)
- Наследственный неполипозный рак толстой кишки
- Синдром Ли-Фраумени
- Подавление экспрессии E-кадгерина
- Мутация гена интерлейкина-1бета
- Гипогаммаглобулинемия (первичный иммунодефицит)
- Группа крови A(II)

Эти данные нашли свое отражение в соответствующем положении международного консенсуса Маастрихт V по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции, согласно которому эрадикация *H. pylori* снижает риск развития РЖ. Показатель NNT (англ. number needed to treat), или ЧБНТ для эрадикационной канцеропревенции (число больных, которых необходимо лечить, чтобы устранить *H. pylori* и тем самым предотвратить 1 случай РЖ), составляет 124 для популяции в целом. При этом в разных географических регионах наблюдаются существенные различия показателя NNT в популяциях с различным уровнем заболеваемости раком — от 15 среди китайских мужчин до 245 среди американских женщин.

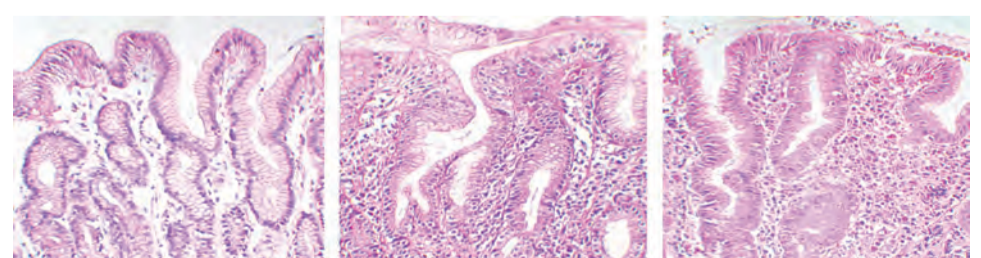
Однако, как оказалось, проведение эрадикации и элиминация *H. pylori* не всегда устраняют

воспаления и перекисного окисления липидов, с целью профилактики прогрессирования предраковых изменений.

## ГДЕ ТОЧКА НЕВОЗВРАТА?

Стратификация риска развития РЖ помимо диагностики инфекции *H. pylori* включает оценку морфологических изменений слизистой оболочки желудка по системе Operative Link for Gastritis Assessment of Atrophic Gastritis (OLGA), предложенной международной группой экспертов в 2008 году. В нашей стране существует удобная модифицированная визуально-аналоговая шкала оценки атрофии слизистой оболочки желудка, разработанная на основе данной системы и утвержденная в 2009 году 3-м съездом Российского общества патологоанатомов (А.В. Кононов, С.И. Мозговой). Системой определяются интегральные показатели

**РИС. 1.** ДИНАМИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ *H. PYLORI* (ЛИВЗАН М.А. И СОАВТ., 2011)



Сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка через год после успешной эрадикационной терапии и элиминации возбудителя зафиксировано у 51 (28,2 %) пациента



Если у вашего пациента МГЧРПЖ или КРРПЖ<sup>1</sup>...

**Нет причины ждать.  
НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ПРЕПАРАТОМ КСТАНДИ.**



**КСТАНДИ — первый и единственный\* зарегистрированный в РФ  
лекарственный препарат, одобренный для лечения  
3 типов распространённого рака предстательной железы —  
МГЧРПЖ, нмКРРПЖ и мКРРПЖ<sup>1</sup>**

**Применение КСТАНДИ у больных РПЖ изучено в шести  
рандомизированных контролируемых клинических исследованиях<sup>2-4</sup>**

**По данным клинических исследований<sup>3,4</sup>, назначение КСТАНДИ достоверно  
увеличивало общую выживаемость пациентов с МГЧРПЖ и КРРПЖ**

\*По данным [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru) по состоянию на сентябрь 2020 г. **МГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы. **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **КРРПЖ** – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; **нмКРРПЖ** – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы. **Ссылки:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Кстанди (ЛП-003605 от 04.05.2016). С инструкцией можно ознакомиться на [www.grfs.rosminzdrav.ru](http://www.grfs.rosminzdrav.ru) 2. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J. Clin. Oncol. (Epub) 07-22-2019. 3. Sternberg C.N. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2019 May; 15(13): 1437–1457. 4. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(2): 121–31.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

**АО «Аstellас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56**

XTD\_2020\_0046\_RU\_SEP\_2020\_POSTSCRIPTUM



**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**



# Преимущества таргетной терапии при раке легкого

За последние 10 лет подходы к лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и его результаты претерпели существенные изменения. Во многом это было обусловлено переходом от эмпирической химиотерапии к таргетному лечению, основанному на знании индивидуальных молекулярных особенностей различных подтипов НМРЛ. Началом эпохи таргетной терапии НМРЛ можно считать 2010 год, когда появилась первая публикация об эффективности анти-EGFR-терапии при наличии активирующей мутации в гене, кодирующем этот рецептор. Это событие в последующем ознаменовало переход от гистологически-ориентированного подхода к терапии, основанной на молекулярных мишенях.

## Екатерина Геннадьевна ДЕМЬЯНОВСКАЯ

К.м.н., ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, член Ассоциации междисциплинарной медицины



### НОВЫЙ ШАНС

И это было только начало. Таргетная терапия дала новый шанс пациентам с мутациями в генах *EGFR* и *ALK*, при этом список мутаций, которые становятся мишенями для воздействия, постоянно пополняется. Улучшались не только показатели ответа, но и переносимость препаратов, что позволяло длительно (годами) использовать таргетную терапию у больных, у которых они работали. Как предполагают некоторые исследователи, во многом благодаря этим достижениям в течение последних лет происходит снижение смертности от рака легкого. Успехов в лечении этой ранее очень «печальной» с точки зрения лекарственного лечения опухоли становится все больше и больше, что требует определенной систематизации накопленных знаний. Вот лишь несколько передовых разработок в терапии рака легкого, которые имеют наибольшее практическое значение.

**1. Разработаны новые препараты для воздействия как на хорошо известные, так и недавно открытые мишени.** В последнее десятилетие область применения таргетной терапии расширилась: к мутациям в генах *EGFR* и *ALK* в перечень действующих и перспективных мишеней в настоящее время добавилось еще шесть: в генах *RET*, *BRAF*, *ROS1*, *MET* экзон 14, *NTRK* и *KRAS*. Специалисты считают, что уже накоплено достаточно данных для включения препаратов, эффективных при выявлении активирующих мутаций этих генов, в рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network). И ситуация меняется (к счастью, в лучшую сторону) буквально на глазах.

Так, до недавнего времени на использование при мутациях гена *RET* претендовали несколько препаратов, включая вандетаниб, кабозантиниб и сунитиниб. Но их применение часто ограничивалось относительно высокой токсичностью и невысоким улучшением выживаемости без прогрессирования (в пределах 2,5–3 месяцев). Однако сейчас очень большие надежды возлагают на высокоэффективные селективные ингибиторы *RET*: пралсетиниб и селперкатиниб. Эти препараты продемонстрировали хорошие показатели безопасности и переносимости, а также значительную частоту ответа на терапию, в том числе у сильно предлеченных больных и у пациентов с метастазами в головной мозг. Есть мнение, что пралсетиниб и селперкатиниб вскоре могут стать реальными лекарственными опциями терапии пациентов с *RET*-мутированными опухолями (что, собственно, и произошло за период

написания этой статьи — селперкатиниб совсем недавно был одобрен FDA для клинического применения при *RET*-мутированном НМРЛ).

При наличии другой драйверной мутации — транслокации гена *ROS1* — вандетаниб одной из лекарственных опций остается кризотиниб. Не так давно Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) был одобрен еще один инновационный препарат, активный при транслокации *ROS1*, — энтретиниб, также применяемый при наличии транслокации *NTRK* (наряду с ларотректинибом).

При выявлении мутации *BRAF V600E* комбинированная таргетная терапия *BRAF/MEK* ингибиторами является стандартом первой линии лечения. В связи с доказанной клинической эффективностью комбинации молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации *BRAF V600E* является обязательным у всех пациентов с впервые поставленным диагнозом. По данным клинических исследований, по меньшей мере два препарата (тепотиниб и капматиниб) продемонстрировали хорошие эффективность и переносимость в подгруппе пациентов с мутацией в 14-м экзоне гена *MET*. После появления на рынке они определенно заслуживают рассмотрения в качестве претендентов на использование в первой линии терапии у данной группы больных.

**С широким внедрением секвенирования нового поколения (NGS) при раке легкого и других видах злокачественных новообразований следующее десятилетие станет эрой нового направления медицинской науки — молекулярной онкологии**

Хочется надеяться, что по мере завершения исследований эффективности таргетной терапии для новых в отношении НМРЛ мишеней, таких как, например, *EGFR* экзон 20 или *HER2*, тенденция появления новых таргетных препаратов вслед за открытием драйверных мутаций сохранится и в текущем десятилетии.

**2. При дефиците ткани биоптата на помощь может прийти плазма крови.** Недавние исследования показали, что включение мультиплексного секвенирования свободно циркулирующей ДНК плазмы крови в рутинную клиническую практику может помочь большему числу пациентов с НМРЛ получать эффективную молекулярно-таргетную терапию. Молекулярно-генетическое тестирование имеет первостепенное значение при НМРЛ, учитывая возросшее число таргетируемых мишеней и тот факт, что иммунотерапия может быть менее эффективна при опухолях с драйверными мутациями.

Учитывая сложности, возникающие при исследовании биоптатов, исследование плаз-

мы крови рассматривается как новый неинвазивный вариант диагностики с относительно малым временем выполнения. В настоящее время ретроспективные и проспективные наблюдения показали: хотя исследование плазмы не может полностью заменить исследования тканей, его стоит рассматривать в качестве реальной альтернативы в ситуациях, когда исследования биоптата сопряжены со значимыми сложностями.

**3. Достигнуты успехи в воздействии на мутацию *KRAS* при НМРЛ.** Наиболее распространенная при НМРЛ мутация *KRAS* обнаруживается у 25–30 % пациентов с этим новообразованием. Однако до настоящего времени воздействие на *KRAS* оставалось заветной и, к сожалению, недостижимой целью таргетной терапии при НМРЛ.

И вот в 2019 году на ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии были представлены впечатляющие результаты применения препарата AMG 510 (нового *KRAS* g12c-специфического ТКИ), который показал обнадеживающую частоту ответа — 50 % в небольшой группе предлеченных пациентов. Впоследствии на Всемирной конференции по раку легкого были представлены обновленные данные. Среди 34 пациентов 96 % достигли контроля заболевания, а общая частота ответа на терапию составила 48 %. Это исследова-

ние вызвало огромный интерес, особенно в части, касающейся применения ранее установленной максимальной переносимой дозы в расширенной популяции. Будут ли долгосрочные ответы столь же впечатляющими — покажет время. Тем не менее на заре нового десятилетия у нас при лечении НМРЛ с мутацией *KRAS* есть больше оснований для оптимизма, чем когда бы то ни было.

**4. Новые ингибиторы *EGFR* и *ALK* эффективны после приобретенной резистентности.** Вскоре после появления первой публикации о том, что транслокации в гене *ALK* являются таргетируемыми, использование ингибиторов тирозинкиназы *EGFR* первого поколения (эрлотиниб, афатиниб, а затем гефитиниб) и специфичных для *ALK* тирозинкиназных ингибиторов (кризотиниб) стало стандартом лечения пациентов при наличии данных молекулярных альтераций. И, хотя это был настоящий прорыв в лечении пациентов с НМРЛ, вскоре возник вопрос, что делать при развитии резис-

тентности опухоли к терапии данными препаратами.

Более глубокое изучение механизмов резистентности привело к разработке эффективных ТКИ третьего поколения. Исследование AURA оценивало эффективность препарата AZD2991 (осимертиниб) у пациентов с мутацией *EGFR T790M* — наиболее распространенным фактором резистентности после терапии ТКИ первого поколения. Частота ответа на терапию осимертинибом во второй и последующих линиях составила 62 %, а частота контроля заболевания — 90 %. На основании этих данных осимертиниб был одобрен в качестве препарата второй линии терапии для пациентов с НМРЛ и мутацией *T790M*.

Аналогичным образом при расширении базы знаний о молекулярных механизмах резистентности к ТКИ первого и второго поколения при мутациях *ALK* были разработаны несколько лекарственных препаратов, включая церитиниб, алектиниб и бригаитиниб.

**5. ТКИ третьего поколения обладают большей эффективностью относительно очагов в ЦНС.** Дополнительным приятным бонусом новых таргетных препаратов стало их лучшее проникновение через гематоэнцефалический барьер. Исследования FLAURA, ALEX и ALTA-1L показали превосходство осимертиноба, алектиноба и бригаитиноба для подгрупп пациентов с драйверными мутациями над ТКИ первого поколения. Лучшие результаты у непрелеченных больных в сочетании с оптимизированным профилем токсичности и благоприятной переносимостью сделали их препаратами очевидного выбора для терапии первой линии. «Вишенкой на торте» стала их активность в отношении метастатических очагов в головном мозге, что послужило дополнительным важным преимуществом в решении сложной проблемы интракраниального прогрессирования при применении таргетных препаратов предыдущих поколений у пациентов с мутациями в генах *EGFR* и *ALK*.

### ЧТО ДАЛЬШЕ?

При таких темпах развития, как в последние 10 лет, можно ожидать, что будущее таргетной терапии злокачественных новообразований лежит в сфере открытия новых лекарственных препаратов и исследования их применения — как в монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения. По мере того как список эффективных методов лечения НМРЛ с драйверными мутациями расширяется за пределы отдельных тестов, наибольшую диагностическую ценность приобретает комплексное молекулярное тестирование. Видимо, с широким внедрением секвенирования нового поколения (NGS) при раке легкого и других видах злокачественных новообразований следующее десятилетие станет эрой нового направления медицинской науки — молекулярной онкологии.

# Олапариб в лечении мКРРПЖ: результаты исследования PROfound

Исследование III фазы с отбором пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) по генетическим маркерам PROfound дало положительные результаты в отношении терапии олапарибом. Это подтверждает важность подбора противоопухолевых препаратов при мКРРПЖ на основе данных генетического тестирования.

## ПРОБЛЕМА В ЦИФРАХ

Рак предстательной железы во всем мире характеризуется высоким уровнем заболеваемости и смертности и рассматривается как серьезная угроза общественному здоровью. РПЖ является пятой по значимости причиной смерти от онкологической патологии у мужчин во всем мире: в одном только 2018 году было зарегистрировано 358 989 летальных исходов (общая смертность среди всех пациентов с РПЖ). Стандартизованный показатель смертности от РПЖ в мире составил 7,6 на 100 тысяч населения. В последние годы заболеваемость РПЖ возросла, вероятно вследствие урбанизации и изменения образа жизни современных мужчин. Самая высокая распространенность РПЖ зарегистрирована в Европе, Азии и Северной Америке: 449,8 тыс., 297,2 тыс. и 234,3 тыс. новых случаев в год соответственно. В 2018 году в мире было диагностировано более 1,3 миллиона случаев данной патологии, в структуре заболеваемости за 2020 год, согласно прогнозам, ожидается порядка 2 млн новых пациентов, а летальный исход прогнозируется у 33 000 из них.

РПЖ относительно редко диагностируется у мужчин младше 50 лет, но по достижении этого возраста частота заболевания многократно возрастает. Злокачественная трансформация клеток при РПЖ развивается как многостадийный процесс, начинающийся с интраэпителиальной неоплазии и эволюционирующий в РПЖ. На ранних стадиях стратегией выбора является применение радикальной простатэктомии и локальной лучевой терапии. В случае дальнейшего прогрессирования после операции целесообразны андрогенная депривация или подавление активности андрогенов. Такая тактика основана на том, что первичная опухоль предстательной железы в основном

состоит из клеток, экспрессирующих рецепторы к андрогенам и изначально являющихся андрогензависимыми. Даже при наличии ответа на антиандрогенную терапию в течение первых 14–20 месяцев лечения с течением времени почти у всех пациентов развиваются резистентность и прогрессирование в кастрационно-резистентный рак предстательной железы с первичным метастазированием в лимфатические узлы или кости (мКРРПЖ). РПЖ на поздних стадиях неизлечим, неизбежно прогрессирует и часто приводит к летальному исходу: у 40 % больных развивается метастатическая болезнь, а 5-летняя выживаемость мужчин с метастазами составляет около 30 %.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Метастатический КРРПЖ известен как биологически гетерогенное заболевание. Приблизительно 90 % пациентов с данным диагнозом имеют геномные отклонения в AR, PI3K, DDR, WNT и путях, связанных с клеточным циклом.

По данным многоцентрового исследования опухолей у больных мКРРПЖ с включением 150 пациентов, примерно 23 % мутаций были идентифицированы в генах репарации ДНК. Пути репарации повреждений ДНК играют важную роль в поддержании целостности генома. Мутации путей репарации повреждений ДНК ассоциированы с более агрессивным течением и неблагоприятными исходами заболевания при некоторых видах рака, в том числе при РПЖ. В последние годы внимание к этим мутациям при РПЖ усилилось, поскольку исследования показали, что их распространенность выше, чем принято было считать ранее.

Исследования полногеномного генома выявили более 70 ключевых локусов, связанных с небольшим увеличением риска раз-

вития РПЖ, которые, присутствуя вместе у одного пациента, обуславливают примерно 30 % риска РПЖ в пределах одной семьи. Также были выявлены 7 более редких генетических вариантов с более высоким риском РПЖ. Несколько крупных ретроспективных исследований обнаружили связь между мутациями гена *BRCA1/2* и агрессивным течением заболевания. Мутации гена *BRCA2*, по-видимому, оказывают отрицательное

по борьбе со злокачественными новообразованиями США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) рекомендует тестировать на предмет гетерогенности *BRCA* всех пациентов с метастатическим РПЖ и РПЖ на продвинутых стадиях, а также при наличии рака предстательной железы в семейном анамнезе. Таргетная терапия для пациентов с мутацией *BRCA* не была одобрена, хотя отдельные клинические данные сви-

Наиболее распространен РПЖ в Европе, Азии и США: 449,8 тыс., 297,2 тыс. и 234,3 тыс. новых случаев в год соответственно. В 2018 году в мире было диагностировано более 1,3 миллиона случаев РПЖ, в структуре заболеваемости за 2020 год ожидается 2 млн новых пациентов, а летальный исход прогнозируется у 33 000 из них

влияние на исходы мКРРПЖ. В целом же именно *BRCA1* и *BRCA2* являются хорошо изученными генами репарации, осуществляемой посредством гомологичной рекомбинации (HRR). Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что рак предстательной железы, обусловленный нарушениями HRR, является клинически и гистологически агрессивным заболеванием, при этом большинство имеющихся данных касается мутаций гена *BRCA2*.

По разным данным, 20–30 % мутаций гена *BRCA2* представлены делециями. При РПЖ делеции *BRCA2* выявляются в 43,3 % случаев. Исследования показали, что у носителей мутаций *BRCA2* риск развития РПЖ выше по сравнению с мужчинами, у которых такие мутации отсутствуют. Национальная сеть

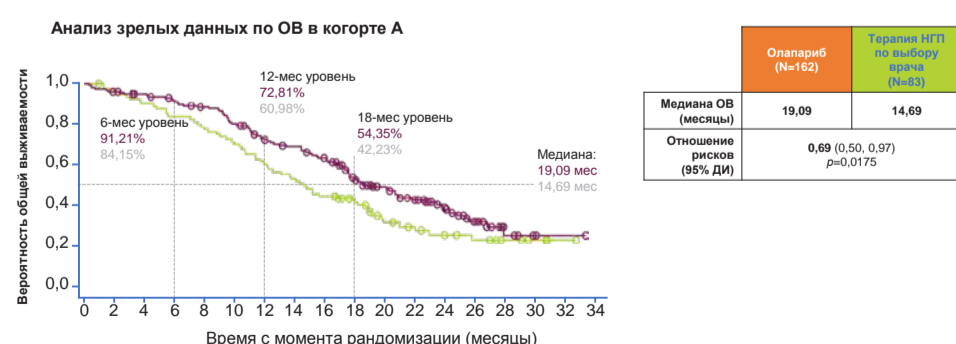
детельствуют о том, что у таких пациентов результаты лечения могут улучшаться при применении препаратов на основе платины. Поэтому у пациентов с мКРРПЖ на первый план выступают поддерживающие методы лечения, направленные на продление безрецидивной и общей выживаемости без ущерба для качества жизни, связанного со здоровьем.

## ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Результаты клинических исследований последних лет свидетельствуют, что молекулярно-генетическая стратификация подходов к лечению оправдана при мКРРПЖ. Дефекты репарации ДНК встречаются приблизительно в 25–30 % всех спорадических случаев мКРРПЖ. Для эффективной репарации

РИС. 1. АНАЛИЗ ЗРЕЛЫХ ДАННЫХ ПО ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ В КОГОРТЕ А ЯВЛЯЛСЯ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫМ ЭТАПОМ ЗАПЛАНИРОВАННОЙ ПРОЦЕДУРЫ МНОЖЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА

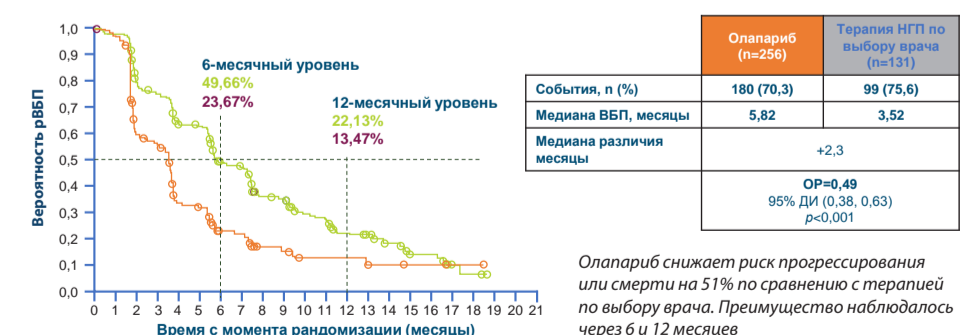
При анализе зрелых данных олапариб демонстрировал статистически значимое увеличение ОБ у пациентов с мКРРПЖ и мутациями генов *BRCA1/2* или *ATM* по сравнению с терапией по выбору врача



ДИ — доверительный интервал; ОБ — общая выживаемость

РИС. 2. РВБП ВО ВСЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧАВШЕЙ ВСЕ КВАЛИФИЦИРУЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕНОВ

Установлено статистически и клинически значимое увеличение рВБП по оценке *BICR* при применении олапариба по сравнению с терапией по выбору врача (когорты А + В)



Олапариб снижает риск прогрессирования или смерти на 51% по сравнению с терапией по выбору врача. Преимущество наблюдалось через 6 и 12 месяцев

*BICR* — независимая центральная оценка в слепом режиме; ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; ИТТ (intention to treat) — популяция всех рандомизированных пациентов; НГП — новый гормональный препарат; рВБП — выживаемость без радиологического прогрессирования

однонитевых разрывов ДНК требуются ферменты из семейства поли (АДФ-рибоза) полимераз (PARP). Модели *in vitro* показали, что *BRCA1*- и *BRCA2*-дефектные клетки чувствительны к ингибиторам PARP. Первым одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) ингибитором PARP стал олапариб. Данный препарат связывается с активным участком фермента PARP, ассоциированного с ДНК, предотвращает его отсоединение и фиксирует PARP на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке работы репликационной вилки в месте нахождения комплекса PARP-ДНК и возникновению двунитевых разрывов ДНК. В опухолевых клетках с HRR-дефицитом, на которые воздействовал олапариб, двухцепочечные разрывы могут быть восстановлены только посредством менее совершенных механизмов, что в конечном итоге приведет к клеточной гибели.

В клиническом исследовании II фазы TOPARP олапариб в дозе 400 мг и режиме приема 2 раза в день изучался в качестве монотерапии у пациентов, которые ранее уже прошли активную химиотерапию (все участники ранее получали доцетаксел, 49 (98 %) получали абиратерон или энзалутамид, а 29 (58 %) — кабазитаксел). Секвенирование выявило гомозиготные делеции, мутации (или и то и другое) в генах репарации ДНК. Олапариб показал противоопухолевую активность у пациентов с аберрациями генов репарации ДНК, особенно *BRCA1/2*: на терапию олапарибом ответили 88 % участников с раком предстательной железы с мутацией *BRCA*. Выживаемость без прогрессирования через год составила 40 %. Медиана общей выживаемости на фоне применения олапариба составила 17,7 месяца у пациентов

с мутацией *BRCA*, 16,6 месяца при мутации *ATM* и 13,9 месяца при мутации *PALB2*.

**ИССЛЕДОВАНИЕ PROFOUND: ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИЗАЙН**

Исследование PROfound представляло собой рандомизированное открытое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности олапариба по сравнению с энзалутамидом или абиратероном у пациентов с мутацией в генах HRR мКРРПЖ. PROfound стало первым исследованием III фазы, оценивающим монотерапию ингибитором PARP при мКРРПЖ с мутациями генов HRR. В него включались пациенты с прогрессированием после гормональной терапии при мРПЖ и/или КРРПЖ.

**Олапариб связывается с активным участком фермента PARP, ассоциированного с ДНК, и фиксирует PARP на ДНК, блокируя репарацию. В делящихся клетках это останавливает работу репликационной вилки и ведет к двунитевым разрывам ДНК. В опухолевых клетках с HRR-дефицитом двухцепочечные разрывы могут быть восстановлены только путем менее совершенных механизмов, что ведет к гибели клетки**

Когорта А включала 245 пациентов с по меньшей мере одним изменением в *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM*, а когорта Б включала 142 пациента с по меньшей мере одним изменением в любом из 12 других заранее определенных генов. Для рандомизации в исследование PROfound пациентов отбирали при условии прогрессирования заболевания на фоне предшествующей терапии новыми гормональными препаратами (НГП).

Предшествующая химиотерапия таксанами разрешалась, но не являлась обязательной. Переход на олапариб был показан после подтверждения прогрессирования заболевания на основе визуализации для пациентов, которые соответствовали определенным критериям:

- задокументированный мКРРПЖ;
- подтвержденная мутация генов HRR в опухолевой ткани;
- зафиксированная прогрессия на предыдущей новой гормональной терапии (НГТ), например абиратерона ацетат и/или энзалутамид для мРПЖ и/или КРРПЖ;
- ECOG-статус 0–2;

- отсутствие в анамнезе терапии PARPi или какой-либо цитотоксической химиотерапии при РПЖ (т.е. химиотерапии на основе платины и митоксантрона).

В итоге в скрининг были включены 4425 пациентов от 206 медицинских центров в 20 странах; у 4047 больных образцы опухолевой ткани были доступны для тестирования. Из этих образцов 2792 (69 %) были

успешно секвенированы, квалифицирующие генные мутации были обнаружены у 778 пациентов (28 %). Из них 387 (50 %) соответствовали всем критериям отбора.

Квалифицирующие изменения в генах HRR идентифицировали путем проспективного исследования ткани с помощью ранее составленной панели из 15 генов, прямо или косвенно задействованных в гомологичной рекомбинации (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIPI1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* и *RAD54L*). Лучше всего изучены и наиболее часто встречаются мутантные гены *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM* — носителей этих мутаций набирали в когорту А, данные которой использовались для анализа первичной конечной точки и основных вторичных конечных точек. Носители мутаций в остальных вышеперечисленных генах были сгруппированы в когорту Б, которая являлась поисковой. Использовался тест секвенирования следующего поколения FoundationOne CDx, разработанный в партнерстве с Foundation Medicine.

В качестве препарата сравнения были выбраны НГП на основании одобрения FDA/EMA, опыта клинической практики и доступных данных. PROfound проводили как открытое исследование, учитывая различные режимы лечения и проявления токсичности в контрольной группе. Анализ первичной конечной точки проводили на основании данных BICR для минимизации систематической ошибки исследователя. Пациенты могли бы перейти из группы НГП по выбору врача в группу олапариба при наличии радиологического прогрессирования и удовлетворительного общего состояния для последующей терапии олапарибом.

Окончание на с. 14 ▶



**Линпарза**  
олапариб  
таблетки 150 мг

**Первый и единственный ингибитор PARP, одобренный в России для лечения мКРРПЖ**

**ВОЗМОЖНОСТЬ БОРоться**

**Применение препарата ЛИНПАРЗА® меняет парадигму лечения пациентов с мКРРПЖ и мутациями в генах HRR после прогрессирования на терпеной железы с мутациями HRR после прогрессирования на терпеной железы с мутациями HRR после прогрессирования на терпеной железы с мутациями HRR**

HRR — гены репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации; мКРРПЖ — метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы; PARP — поли(АДФ-рибоза)полимераза.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Торговое название препарата: Линпарза®. Международное непатентованное название: олапариб. Регистрационный номер: ЛП-005941 от 26.11.2019. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Рак яичников. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом. Рак молочной железы. Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы у взрослых пациенток с герминальными мутациями в генах BRCA, ранее получавших неоадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Аденокарцинома поджелудочной железы. Препарат Линпарза® показан для поддерживающей монотерапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA у взрослых пациентов, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания на платиносодержащей химиотерапии первой линии. Рак предстательной железы. Препарат Линпарза® показан для монотерапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с герминальными или соматическими мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии новыми гормональными препаратами. Противопоказания: Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; Беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); Нарушение функции почек тяжелой степени. Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда — Пью); Дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. Способ применения и дозы: Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. Побочное действие: Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (CTCAE)), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степени (CTCAE) представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия — очень часто, нейтропения — часто, лейкопения — часто, тромбоцитопения — часто, лимфоцитопения — нечасто; Со стороны иммунной системы: сыпь, гиперчувствительность — редко; Нарушения метаболизма: снижение аппетита — нечасто; Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение — нечасто; Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель — нечасто, одышка — часто; Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея — часто; боль в верхней части живота, стоматит — нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) — часто. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови — нечасто. Профиль безопасности препарата Линпарза® в комбинации с бевацизумабом соответствовал профилю безопасности каждого из препаратов. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму https://aereporting.astrazeneca.com или связаться с нами по телефону: 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019 с изменениями от 10.08.2020) с учетом изменения 1. 2. de Bono J et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382(22):2091–2102. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.2.2020. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed June 2020. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения  
LYN-RU-8446. Дата одобрения: 24.09.2020. Дата истечения: 24.09.2022.

ООО «АстраЗенека Фармасьюткалз»  
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

Реклама

**AstraZeneca**

## Олапариб в лечении мКРРПЖ: результаты исследования PROfound

◀ Окончание, начало на с. 12

Из-за прогнозируемой высокой частоты перехода в группу олапариба из группы терапии по выбору врача в качестве основной первичной конечной точки была выбрана подтвержденная радиологически выживаемость без прогрессирования у пациентов по крайней мере с одной мутацией *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM* (когорты А). Основной вторичной конечной точкой являлась общая выживаемость. Вторичные конечные точки включали подтвержденную объективную частоту ответа на терапию, время до прогрессирования болевого синдрома, общую выживаемость, снижение концентрации простат-специфического антигена (ПСА) по крайней мере на 50 % и коэффициент конверсии циркулирующих опухолевых клеток.

ставила 7,4 месяца (диапазон от 0 до 22,7) в группе олапариба и 3,9 месяца (диапазон от 0,6 до 19,5) в контрольной группе. Частота нежелательных явлений третьей степени тяжести или более была выше при применении олапариба. Профиль побочных эффектов олапариба был сходен с обычно наблюдаемым при лечении других типов опухолей.

Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести были анемия, тошнота и повышенная утомляемость или астения при применении олапариба, а также утомляемость или астения при лечении в контрольной группе. В общей сложности в группе олапариба было зарегистрировано 11 случаев тромбоза легочной артерии (4 % пациентов) по сравнению с 1 (1 %) в контрольной группе; ни один из них не был смертельным. Сообщений о миелодисплазии

**Частота объективного ответа на терапию составила 22 % (30 из 138) в группе олапариба и 4 % (3 из 67 пациентов) в контрольной группе. Через полгода болевой синдром не нарастал у 85 % пациентов в группе олапариба и 75 % – в контрольной группе**

### ЧЕМУ НАУЧИЛ ОПЫТ ИССЛЕДОВАНИЯ PROFOUND

Участникам исследования PROfound удалось достичь первичной конечной точки: олапариб значительно улучшил подтвержденную радиологически выживаемость без прогрессирования у пациентов с изменениями в *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM* по сравнению с НГП по выбору врача (энзалутамид/абиратерон). Олапариб снижал риск прогрессирования или смерти на 66 % по сравнению с препаратами по выбору врача, что является весьма достойным результатом.

По оценке BICR, при применении олапариба по сравнению с терапией НГП по выбору врача во всей популяции пациентов, включенных в исследование (когорты А+Б), рис. 2, риск прогрессирования или смерти снижился на 51 %. Положительный эффект наблюдался на отметках 6 и 12 месяцев.

Подтвержденная частота объективного ответа на терапию составила 22 % (30 из 138 пациентов) в группе олапариба и 4 % (3 из 67 пациентов) в контрольной группе (ОШ 5,93; ДИ 95 %, 2,01–25,40). Через 6 месяцев болевой синдром больше не нарастал у 85 % пациентов в группе олапариба по сравнению с 75 % в контрольной группе.

Медиана общей выживаемости при промежуточном анализе (зрелость данных 41 %) составила 17,5 месяца в группе олапариба (когорты А + Б) и 14,3 месяца в контрольной группе (отношение рисков смерти 0,67; ДИ 95 %, 0,49–0,93). Среди пациентов контрольной группы 82 % перешли на лечение олапарибом. Анализ зрелых данных по общей выживаемости в когорте А, который являлся заключительным этапом запланированной процедуры множественного анализа, показал, что олапариб демонстрирует статистически значимое увеличение ОВ у пациентов с мКРРПЖ и мутациями генов *BRCA1/2* или *ATM* по сравнению с терапией по выбору врача (рис. 1).

Медиана общей продолжительности назначенного лечения для пациентов в общей популяции участников (когорты А и Б) со-

ставила 7,4 месяца (диапазон от 0 до 22,7) в группе олапариба и 3,9 месяца (диапазон от 0,6 до 19,5) в контрольной группе. Частота нежелательных явлений третьей степени тяжести или более была выше при применении олапариба. Профиль побочных эффектов олапариба был сходен с обычно наблюдаемым при лечении других типов опухолей.

### PROFOUND И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ мКРРПЖ

Результаты исследования PROfound подтверждают данные исследований 1 и 2-й фазы о противоопухолевой активности олапариба при мКРРПЖ с мутациями в генах гомологичной рекомбинации. Подтвержденная визуализационной методикой рВБП была значительно выше в группе олапариба, чем в контрольной группе среди пациентов по крайней мере с одним изменением *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM* (когорты А), при более низком риске прогрессирования заболевания или смерти (на 66 %) и снижении прогрессирования болевого синдрома. В когорте Б и в общей популяции участников при приеме олапариба рентгенологически подтвержденная ВБП также была выше. Среди пациентов с по крайней мере одним изменением *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM* анализ зрелых данных по общей выживаемости (вторичная конечная точка) показал значимое преимущество олапариба независимо от перехода на олапариб у более чем 80 % пациентов контрольной группы, у которых заболевание прогрессировало.

Таким образом, PROfound является первым положительным исследованием III фазы с отбором пациентов по биомаркерам для оценки таргетной терапии у мужчин с мКРРПЖ. Результаты его подтвердили важность генетического тестирования данной категории пациентов. На сегодняшний день олапариб является единственным PARP-ингибитором с положительными результатами исследования III фазы при четырех различных типах злокачественных новообразований: раке яичников, молочной, поджелудочной и предстательной железы.

## НОВОСТЬ

# В центре событий

Медики в целом, и в первую очередь работающие непосредственно с инфицированными COVID-19, оказались в ситуации, к которой они не были готовы. Неподготовленной встретила пандемию и система здравоохранения.

По данным ВОЗ, каждый седьмой заболевший инфекцией COVID-19 является медработником. В некоторых странах врачи и медицинский персонал составляют более трети всех заболевших.

При рандомизированном обследовании медицинских работников на РНК вируса положительные результаты мазков из носоглотки и ротоглотки и/или ИФА IgG COVID-19 были получены почти у 20 % прошедших тестирование. Всего же число людей, сообщивших о заражении коронавирусом, перевалило за 46 миллионов, и свыше 1 200 000 человек умерли. ВОЗ сочла эти данные угрожающими и призвала обеспечить медработников, контактирующих с больными SARS-CoV-2, защитными средствами во избежание заражения и распространения COVID-19 среди пациентов и членов семей медиков.

Выступая на брифинге ко Всемирному дню безопасности пациентов, генеральный директор ВОЗ Тедрос Адханом Гебрейесус уточнил: «Из всех сообщений о случаях заболевания SARS-CoV-2, поступающих в ВОЗ, около 14 % приходится на долю медработников. В некоторых странах — до 35 %». Он также констатировал, что из-за недостатка информации трудно сказать, где произошло заражение: на работе или в кругу личного общения.

Глава ВОЗ подчеркнул, что риск заражения — это лишь одна сторона влияния пандемии на работников медицинской сферы: «У врачей и медсестер происходит эмоциональное выгорание, они каждый день подвергаются стрессу, стигматизации, дискриминации и даже насилию». По данным исследований, у 63,6 % медработников в период пандемии выявляются симптомы тревоги: у 45,7 % еще слабые, у 14,6 % — умеренные, и у 3,3 % — выраженные. 93,4 % медиков были обеспокоены тем, что они подвергаются воздействию COVID-19 на работе, а 74,2 % считали, что недостаточно обеспечены средствами защиты для обеспечения безопасности против заражения.

К брифингу присоединился также Международный совет медицинских сестер, базирующийся в Женеве. В своем заявлении руководство этой организации сообщило, что более 1000 медсестер умерли после заражения новым коронавирусом.

4 | тома

4500 | страниц — общий объем

22 | раздела

190 | глав

**ЦЕЛЬ** — унифицировать основные принципы оказания медицинской помощи детям групп риска, больным детям и подросткам

Под общей редакцией А.Г. Румянцева академика РАН и РАЕН, д.м.н., проф. и А.В. Картелишва академика РАЕН и ЛАН, д.м.н., проф.

### «Руководство участкового и семейного врача-педиатра» —

самое полное издание в области педиатрии на русском языке.

Первый том	Второй том	Третий том	Четвертый том
посвящен внутриутробному развитию плода, профилактическому наблюдению за здоровыми детьми, проблемам перинатального развития, неврологическим и психическим заболеваниям.	посвящен инфекционным заболеваниям, особо опасным инфекциям, дерматологическим заболеваниям, заболеваниям органов зрения, полости рта, уха, горла, носа.	посвящен эндокринным и метаболическим расстройствам, аллергическим заболеваниям, иммунологии, гематологии, онкологии, заболеваниям органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.	рассказывает о заболеваниях органов пищеварения, желчевыводящих путей, печени, мочеполовой системы, гинекологических заболеваниях, орфанных заболеваниях, неотложных состояниях, повреждениях и отравлениях.

Руководство адресовано участковым и семейным врачам-педиатрам. Будет также полезно врачам смежных дисциплин, студентам и аспирантам медицинских вузов.

По вопросам приобретения издания обращаться [info@abvpress.ru](mailto:info@abvpress.ru) ☎ +7 (499) 929-96-19

«Руководство участкового и семейного врача-педиатра» выпущено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию науки, образования, культуры и спорта «СПАРТАК-детям».



# Эрлеада

(апалутамид) таблетки, покр. плен. обол. 60 мг



## РАННИЙ СТАРТ С ЭРЛЕАДЫ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РПЖ

### ДОБАВЛЕНИЕ ЭРЛЕАДЫ К АДТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МГЧРПЖ ПОЗВОЛЯЕТ\*:

- Одновременно отдалить прогрессирование более, чем в 2 раза и снизить риск смерти на 33%<sup>1\*\*</sup>
- Сохранить благоприятный профиль безопасности без изменения качества жизни<sup>1,2</sup>
- Улучшить результаты терапии мКРРПЖ за счет снижения риска повторного прогрессирования и смерти на 34%<sup>1</sup>

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭРЛЕАДА.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению<sup>3</sup>

**Регистрационный номер:** ЛП-005797. **Торговое название препарата:** Эрлеада. **МНН:** апалутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиандроген. **Показания к применению:** препарат Эрлеада показан для лечения взрослых мужчин с нмКРРПЖ с высоким риском метастазов и МГЧРПЖ в комбинации с АДТ. **Противопоказания:** женщины детородного возраста, беременные женщины; повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции почек и печени. **С осторожностью:** у пациентов с риском развития судорог или с судорогами в анамнезе, с риском падений и переломов; совместное применение с препаратами-субстратами ферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT), с препаратами-субстратами транспортеров Р-гликопротеина (Р-gp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP) или транспортного полипептида органического аниона 1В1 (OATP1B1), с антикоагулянтом, метаболизируемым CYP2C9; у пациентов с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникшими в течение последних 6 месяцев; у пациентов с удлинённым интервалом QT в анамнезе или соответствующими факторами риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут удлинять интервал QT. **Побочное действие:** Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются: утомляемость, кожная сыпь, гипертензия, приливы, артралгия, диарея, падения и снижение массы тела. Другими важными нежелательными реакциями являются переломы и гипотиреоз.

\* по сравнению с АДТ, \*\* снижение риска прогрессирования и смерти на 52%

1. Chi KN, et al. N.Engl J Med.2019;81(1):13-24 2. Agarwal N, et al. Lancet oncol. 2019 Nov;20(11):1518-1530 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эрлеада, РУ ЛП-005797 посл. изм. от 18.02.2020

**АДТ** – андроген-депривационная терапия, **РПЖ** – рак предстательной железы, **МГЧРПЖ** – метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, **мКРРПЖ** – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

CP-174200 ОТ 26.08.2020



**ООО «Джонсон & Джонсон»**  
 Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2  
 Тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58.

РЕКЛАМА

# Рак щитовидной железы: современные возможности и перспективы лечения

Проблема рака щитовидной железы (РЩЖ) остается весьма актуальной в клинической онкологии.

В последние 10 лет в России по скорости прироста заболеваемости эта нозология опередила все другие злокачественные новообразования. Сегодня РЩЖ выявляется у 7 человек на сто тысяч населения. Это значит, что ежегодно в нашей стране данной разновидностью рака впервые заболевают более 13 000 россиян.

## Сергей Олегович Подвизников

Д.м.н., профессор, врач-онколог, вице-президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи



## Павел Олегович Румянцев

Д.м.н., директор Института онкоэндокринологии, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «Эндокринологический научный центр»



## Елена Курбановна Шаварова

Доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РудН ГКБ им. В.В. Виноградова



шестывая мониторинг уровня гормонов ЩЖ в крови и повторяя дважды в год УЗИ органа. Если при ультразвуковом исследовании выявляется тенденция узла к росту, лучше поторопиться с биопсией, — сообщает профессор С.О. Подвизников. — На счастье и пациентов, и врачей-онкологов, рак щитовидной железы отличается относительно благоприятным течением. Ведь практически 90 % всех опухолей этого органа относятся к высокодифференцированным видам новообразований. Поэтому при обнаружении злокачественного процесса на ранних стадиях можно говорить о практически стопроцентном излечении, в первую очередь у больных трудоспособного возраста. Высокодифференцированный РЩЖ — один из немногочисленных видов рака, при котором в определении стадии болезни учитывается возраст пациента. Для молодых больных с подобным диагнозом не существует третьей и четвертой стадий даже при наличии отдаленных метастазов. Только первая и вторая! Вы спросите: почему так? Да потому, что современные виды лечения позволяют существенно продлить жизнь таким пациентам. И если раньше пограничным моментом этой самой “молодости” считался возраст 45 лет, то сегодня международная онкологическая наука договорилась поднимать эту планку до 55 лет».

«Радионуклидное лечение очень эффективно, но его нельзя продолжать до бесконечности, — предупреждает профессор Подвизников. — При достижении суммарной дозы радиоактивного йода 600 мКи следует решать вопрос о целесообразности продолжения данного вида терапии. Подойдя к этому рубежу, необходимо остановиться, поскольку больше увеличивать дозу нельзя. Кроме того, у части пациентов развивается резистентность к такому лечению. Так бывает, например, когда один или несколько из узлов перестают накапливать в себе радиоактивный йод или же узлы продолжают накапливать это вещество, но тем не менее болезнь все равно прогрессирует. Встречаются, хотя и очень редко, пациенты, генетически невосприимчивые к радиойодтерапии, им необходимо предложить другое лечение».

«При непрямом сравнении результатов двойных слепых многоцентровых рандомизированных регистрационных исследований этих препаратов можно отметить, что леватиниб демонстрирует значительное превосходство по частоте объективного ответа и продолжительности безрецидивной выживаемости — 18 месяцев против 11 месяцев для сорафениба. При этом в обновленном анализе результатов регистрационного исследования леватиниба показатель безрецидивной выживаемости составил уже 19 месяцев. Поэтому сегодня во всех клинических рекомендациях (и международных, и российских) указано, что леватиниб является предпочтительным препаратом первой линии для назначения при РЙР РЩЖ», — сообщает профессор С.О. Подвизников.

## РАЗМЕР И ВОЗРАСТ

Потеря веса, астения, осыплость, контурирование объемного процесса в области шеи пациента — все эти симптомы, сопровождающие развернутые стадии РЩЖ, к счастью, встречаются все реже благодаря успехам ранней диагностики и постепенно возрастающей онкологической настороженности врачей первого звена. По словам вице-президента Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, профессора кафедры онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, доктора медицинских наук Сергея Олеговича Подвизникова, в последние 10 лет доля запущенных случаев РЩЖ, выявленных на III–IV стадиях, снизилась с 25 до 17,8 %. Лучше всего обстоит дело с ранней диагностикой в Северо-Западном и Центральном округах РФ.

Щитовидная железа — орган, хорошо доступный для визуализации. В связи с этим современная ультразвуковая диагностика, которая является не только наименее дорогим, но и абсолютно безопасным в плане лучевой нагрузки методом исследования, позволяет выявлять узловые новообразования в тканях ЩЖ размером от 1 мм. После обнаружения такого узла диагноз верифицируют путем пункционной аспирационной биопсии, уточняя характер неоплазии (доброкачественная или злокачественная). Однако в связи с малыми размерами образования достаточно велик риск диагностической ошибки, кроме того, шанс, что узел такого размера окажется именно опухолевым, очень невысок.

«Поэтому сегодня принято пунктировать узлы, достигшие размера 0,6 см: это более эффективно. А до тех пор, пока они не достигнут соответствующего размера, необходимо наблюдать пациента в динамике, осу-

Привести к развитию РЩЖ могут наследственные факторы, воздействие радиационного излучения и некоторые варианты профессиональных вредностей. Однако в большинстве случаев конкретная причина развития РЩЖ (как и других опухолей) остается неизвестной. РЩЖ чаще регистрируется у женщин, у пациентов с тиреоидитом и некоторыми другими сопутствующими заболеваниями (прежде всего со стороны эндокринной системы), а также у лиц с йододефицитными состояниями и при недостаточном поступлении селена с пищей

## О РЕЗЕРВАХ И ВОЗМОЖНОСТЯХ

На ранних стадиях РЩЖ (узел меньше 2 см, а метастазы либо отсутствуют, либо ими поражены только регионарные шейные лимфатические узлы) достаточно хирургического лечения — тиреоидэктомии с последующим динамическим наблюдением.

При большей распространенности процесса может понадобиться дальнейшее лечение в виде адьювантной радиойодтерапии, которая проводится после операции. Кроме того, радиойодтерапия проводится и с лечебной целью, если злокачественный процесс стал системным и у пациента имеются отдаленные метастазы.

В таких случаях речь обычно не идет о химиотерапии, поскольку высокодифференцированные опухоли нечувствительны к цитостатикам, соответственно, их применение малоэффективно и чаще всего не приносит при дифференцированном РЩЖ ничего, кроме дополнительной токсичности. В связи с этим, а также в связи с появлением более эффективных и безопасных опций химиотерапии изыняли из современных клинических рекомендаций по лечению РЩЖ.

При прогрессировании заболевания можно вернуться к оперативному лечению или радиохирургической деструкции. Проблема в том, что такие вмешательства подходят весьма ограниченному числу больных. «Основная же лечебная опция для пациентов с радиойод-рефрактерным раком (РЙР) — это таргетная терапия», — напоминает Сергей Олегович.

Сегодня в России зарегистрированы два таргетных препарата для лечения РЙР РЩЖ — ингибиторы тирозинкиназы сорафениб и леватиниб. Леватиниб, вошедший в список ЖНВЛП, показал большую эффективность у целевой группы пациентов.

## ПРИЗВАТЬ К ОТВЕТУ

Пациенты, а порой и некоторые врачи уверены в том, что таргетная терапия — заключительный и самый эффективный этап борьбы со злокачественной опухолью. Это не совсем так. «Конечно же, до того момента, пока не будут исчерпаны возможности радионуклидного лечения, никто не назначит больному таргетную терапию. Ведь терапия радиоактивным йодом — метод более изученный, безопасный, доступный и эффективный», — говорит директор Института онкоэндокринологии, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «Эндокринологический научный центр», доктор медицинских наук Павел Олегович Румянцев. По его мнению, сравнивать между собой разные способы лечения, считая одни из них более, а другие менее эффективными, тоже неверно. Все применяемые в онкологии методы терапии имеют одну цель — уничтожение злокачественных клеток с минимальным повреждением здоровых. А каким образом это делается — с помощью радиоактивного йода, хирургии, дистанционной лучевой терапии или лекарственных препаратов — не суть важно. Все виды лечения рака взаимодополняемы.

По словам П.О. Румянцева, онкология сегодня идет в сторону изначального выбора оптимального сочетания методов лечения. Пока такие комбинации онкологи во многом подбирают эмпирически, но по мере развития технологий и алгоритмов все должно измениться. Большие надежды в этом плане возлагаются на онкогеномику и радиогеномику с их возможностями углубленных генетических исследований. «С помощью достижений этих наук рядовой онколог вскоре сможет уверенно предположить, на какое лечение именно этот пациент и именно эта опухоль дадут наибольший терапевтический ответ, причем с минимальной токсичностью для организма», — утверждает П.О. Румянцев. — Ведь если увеличивать эффективность лечения рака за счет повышения его токсичности, вреда будет больше, чем пользы. Как минимум вред от терапии не должен



расти, а оптимально он должен снижаться. Сегодня очень важна преемственность лечения. Медицина вообще и онкология в частности должны практиковать командную работу. Дискуссия, открытость и коммуникация — вот что сейчас главное. Весь мир идет этим путем, и мы должны двигаться той же дорогой».

**ПРЕВЕНТИВНЫЙ ПОДХОД**

Индивидуальный подход к назначаемому лечению важен не только с точки зрения ожидаемой эффективности, но и с точки зрения ожидаемой токсичности.

«Прежде чем применить тот или иной препарат, онколог должен тщательно обследовать пациента: выяснить всю сопутствующую патологию и то, чем он болел раньше, — предупреждает профессор С.О. Подвизников. — Ведь прием ингибиторов тирозинкиназы может вызывать нежелательные явления, к тому же способные накапливаться, поскольку таргетное лечение — длительный процесс, который может осуществляться годами. Нежелательные явления, связанные с таргетной терапией, возникают с различной частотой, и их конкретные проявления зависят от препарата. Так, для сорафениба более характерен ладонно-подошвенный синдром, а для ленватиниба — артериальная гипертензия (АГ). Задача врача — не только купировать возникшие осложнения, но и заранее предугадывать возможность их развития, чтобы предотвратить их наступление. Корректировать нежелательные явления можно временной приостановкой лечения, снижением дозы или отменой таргетного препарата. Важно начинать лечение с максимально эффективной стартовой дозы — для ленвати-

ниба это 24 мг в сутки. Кроме того, для наилучшего контроля терапии необходимо, чтобы врач и пациент находились в постоянном контакте друг с другом (очном, телефонном или онлайн) и онколог мог получать информацию о нежелательных явлениях, с которыми столкнулся его больной, по мере их возникновения. В свою очередь, сам пациент должен быть обязательно предупрежден об опасности любого самовольного изменения лечения, которое угрожает снижением эффективности таргетной терапии».

Для снижения риска развития нежелательных явлений онкологу важно работать в связке с другими специалистами (дерматологами, кардиологами, терапевтами), поэтому сегодня очень важен мультидисциплинарный подход к лечению онкологических пациентов. Поскольку самое частое осложнение при приеме ленватиниба — артериальная гипертензия, планировать терапию надлежит в соответствии с рекомендациями международных кардиологических сообществ.

«Лечение гипертонии у онкологических больных, в частности у пациентов, находящихся на таргетной терапии РЦЖ, имеет свои особенности, — рассказывает сотрудник кафедры внутренних болезней им. акад. В.С. Моисеева РУДН, кандидат медицинских наук, кардиолог Елена Курбановна Шаварова. — Главная из них заключается в том, что для нормализации давления, поднявшегося в результате приема таргетного препарата, необходимо достаточно быстро наращивать дозы антигипертензивных лекарств — гораздо быстрее, чем это при-

нято в рутинной кардиологической практике. Препаратами первой линии в этом случае являются дигидропиридиновые антагонисты кальция и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). С учетом риска лекарственных взаимодействий нельзя назначать верапамил, дилтиазем, повышенная опасность электролитных нарушений ограничивает применение диуретиков».

«АД на фоне таргетной терапии может возрасти в диапазоне от незначительного повышения до кризовых значений. Заранее предугадать, у какого пациента до каких цифр поднимется давление, невозможно, — предупреждает Елена Курбановна. — При этом следует помнить, что 2/3 сердечно-сосудистых катастроф происходят при первой степени повышения АД: систолическое АД на уровне 140–159 и диастолическое — 90–99 мм рт. ст., поэтому нельзя игнорировать даже начальные проявления гипертонии».

Еще одна отличительная черта АГ на фоне таргетного лечения состоит в том, что подъем АД может наблюдаться не стабильно в течение суток, а лишь на пике действия препарата. Например, только в вечерние часы. И если пациент привык пользоваться тонометром лишь утром, то он может и не догадываться об имеющейся АГ. Поэтому важная рекомендация кардиолога касается необходимости обучить каждого пациента вести дневник самоконтроля своего состояния и измерять АД и пульс как минимум дважды в день (утром и вечером). Если же у больного, которому предстоит таргетная терапия, изначально имелась АГ, необходимо подобрать ему оптимальную ан-

тигипертензивную терапию или скорректировать ее дозы. Помимо контроля уровня АД следует тщательно мониторить все главные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это важно сделать еще до начала лечения, чтобы приступить к нему, имея целевые цифры АД, а также приведенные в норму показатели уровня холестерина и глюкозы. Необходимо использовать как медикаментозные, так и немедикаментозные средства коррекции факторов риска: рекомендовать пациенту отказаться от досоливания пищи, высыпаться, увеличить физическую активность.

Нельзя забывать, что гипертония, впервые возникшая на фоне такого лечения, обратима (после отмены лекарства она проходит сама собой). Если пациенту предстоит корректировка дозы или временная отмена таргетной терапии, он должен быть предупрежден о необходимости снизить дозу антигипертензивных препаратов (или отменить их).

В целом же следует отметить настоятельную необходимость и огромное значение мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с ДРЦЖ, когда специалисты (онкологи, радиологи, кардиологи, дерматологи и др.) совместно, то есть единой командой, принимают решение о выборе оптимальной терапии для пациента. Опций такой терапии теперь стало больше, сама она сделалась лучше, особенно после того как онкологи научились управлять токсичностью, что заставляет нас с оптимизмом смотреть в будущее в отношении данного заболевания.

Подготовила **Елена Нечаенко**



# БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ



## LENVIMA® – препарат выбора для терапии прогрессирующего радиойод-резистентного дифференцированного рака щитовидной железы<sup>1,3</sup>

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)**

**Показания:** для терапии пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным (гиполиплярным, фолликулярным, из клеток Фолтца) раком щитовидной железы, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом; для монотерапии взрослых пациентов с прогрессирующим или метастатическим дифференцированным раком, ранее не получавшим системной терапии; в комбинации с авеланомисом для терапии взрослых пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; в комбинации с лембролизумабом для терапии пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессирующим заболеванием после предшествующей системной терапии, которая не показала хирургическое лечение или лучевую терапию. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют), хронические заболевания почек, в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **С осторожностью:** пациентам с артериальной гипертензией; протеинурией; нарушением функции почек; почечной недостаточностью / гастроинтестинальной токсичностью; сердечной дисфункцией; синдромом обрванной задней энцефалопатии / синдромом обрванной задней лейкоэнцефалопатии; с печеночной недостаточностью; с риском тромбоэмболии артерий; с риском кровотечений; тромбоцитопенией, возможностью образования фистул и гастроинтестинальной перфорации; возможностью удлинения интервала QT; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; с астоймой; сердечной недостаточностью; брадикардией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходимо мониторинг ЭКГ); при гипотиреозе; нарушении подавления уровня ТТГ в крови; дисфункции щитовидной железы; в случае хирургического вмешательства; ухудшении заживления ран, старше 75 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, 1 раз в сутки, не зависимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза препарата ЛЕНВИМА составляет: дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЦЖ) - 24 мг (две капсулы 10 мг и одна капсула 4 мг); гепатоцеллюлярный рак < 8 кг (две капсулы 4 мг) для пациентов с массой тела < 60 кг и 12 мг (три капсулы 4 мг) для пациентов с массой тела > 60 кг; распространенный почечно-клеточный рак (ПКР) - 18 мг (одна капсула 10 мг и две капсулы 4 мг) в комбинации с 5 мг авеланомиса один раз в сутки; рак эндометрия (РЭ) - составляет 20 мг (две капсулы 10 мг) один раз в сутки в комбинации с 200 мг лембролизумаба в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Суточная доза может быть перестроена в соответствии с планом управления дозой/токсичность. Лечение должно продолжаться, пока присутствует клиническая польза, либо до проявления непримлемой токсичности. Рекомендации по коррекции дозы содержатся в полной версии инструкции. **Побочное действие:** очень часто (>1/10): инфекции нижних дыхательных путей, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, гипотиреоз, повышение уровня ТТГ в крови, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипокальциемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, диспепсия, кровотечения, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, дисфония, диарея, боль в животе, рвота, тошнота, воспаление полости рта, боль в полости рта, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритемы/зестезии, сыпь, алопеция, боль в спине, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, пролежни, утомляемость, астения, периферический отек, повышение концентрации билирубина в крови, гипоальбуминемия, повышение активности АЛТ, АСТ. Часто (>1/100, <1/10): лимфопения, обезвоживание, гипонатриемия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, снижение фракции выброса, гиперхолестеринемия, тромбоэмболия легочной артерии, фистула прямой кишки, метеоризм, повышение активности липазы, амилазы, повышение активности ГГТ, ЩФ, ТГФ, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, нарушение функции печени, почечная недостаточность, гипонатриемия, гипонатриемия, повышение концентрации креатинина, мочевины в крови, гиперкальциемия, чувство дискомфорта. Нечасто (< 1/1000 < 1/100) перивисцеральный абсцесс, инфаркт селезенки, синдром обрванной задней энцефалопатии, моноклонная расщепленная антитела, транзиторная ишемическая атака, пневмоцит, пневмоторакс, нефротический синдром, нарушение заживления ран, повреждение клеток печени/гепатит.

**Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата ЛЕНВИМА® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 10.06.2020 г.)**

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

**Литература:** 1. Thyroid Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2019, September 16, 2019, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf). 2. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. The New England Journal of Medicine, 2015;372(7):621-630. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®: РУ ЛП 003398 от 29.12.2015 г., с изменениями от 10.06.2020 г.

**Быстрый:**  
Медиана времени до объективного ответа: 2 месяца<sup>2</sup>

**Выраженный:**  
Частота объективного ответа: 64,8%<sup>2</sup>

**Длительный:**  
Медиана выживаемости без прогрессирования: 18,3 месяца<sup>2</sup>



ООО «Эйсай»  
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, Бизнес-центр «Лотте»  
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027  
e-mail: info\_russia@eisai.net, www.eisai.ru

RU-LENV-20-001011  
Июль 2020

Реклама

# SOLAR-1. Алпелисиб — теперь и в России

Ранее объявленное статистически достоверное удлинение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследовании SOLAR-1 теперь подтверждается еще и численным увеличением общей выживаемости (ОВ). Несмотря на то что не удалось достичь заранее заданной статистической достоверности, показанное в исследовании удлинение ОВ является важным с клинической точки зрения и вместе с данными по ВБП, улучшением ОВ в подгруппах пациентов с факторами неблагоприятного прогноза и возможностью отсрочить назначение химиотерапии позволяет считать комбинацию алпелисиба с фулвестрантом предпочтительной опцией лечения гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* (HR+ HER2- *PIK3CA*mut мРМЖ).

**Наталья Ивановна ПОЛЬШИНА**

Врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» ДЗМ



## ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

Начиная с 1980-х единственными предиктивными маркерами в терапии РМЖ оставались статус экспрессии гормональных рецепторов (HR) и наличие гиперэкспрессии HER2/neu. На сегодняшний день стандартом терапии 1-й линии метастатического люминального (HR+) РМЖ при HER2-негативном статусе является эндокринотерапия в сочетании с ингибитором циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK 4/6). Несмотря на высокую эффективность такой комбинации, рано или поздно у больных развивается резистентность к проводимому лечению. Причиной ее развития чаще всего является активация обходных сигнальных путей, стимулирующих деление раковых клеток, в частности гиперактивация фосфатидилинозитол-3-киназы вследствие мутации кодирующего ее гена *PIK3CA*. Сегодня для таких пациенток есть таргетная терапия — препарат Пикрэй (алпелисиб), зарегистрированный в России и в 48 других странах, включая США, страны Европейского союза, Австралию, Бразилию, Израиль и др.

Мишенью, о которой идет речь, является белок фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K). PI3K передает сигналы с активированных поверхностных рецепторов факторов роста внутрь клетки по сигнальному пути PI3K/AKT/mTOR. Его роль в патологическом клеточном росте была установлена еще в конце 1990-х, однако лишь недавние геномные исследования показали, что генетическая гиперактивация PI3K-опосредованного сигнального пути является одним из наиболее частых драйверных механизмов онкогенеза множества опухолей. Известно, что альфа-изоформу каталитической субъединицы PI3K кодирует ген *PIK3CA*. На сегодняшний день установлено, что у 4 из 10 пациенток с HR+ HER2- метастатическим РМЖ встречается мутация *PIK3CA*, что делает его наиболее часто мутирующим геном при данном заболевании.

Выявление данной мутации является фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированным со снижением эффективности всех существующих видов терапии и с уменьшением продолжительности жизни пациентов. Долгое время клинические испытания ингибиторов PI3K не приносили успеха ввиду высокой токсичности исследуемых препаратов. Первым и единственным препаратом, способным бло-

кировать PI3K и останавливать рост опухоли, обладая при этом приемлемым профилем переносимости, стал избирательный ингибитор альфа-изоформы каталитической субъединицы PI3K алпелисиб.

Эффективность алпелисиба в отношении злокачественных заболеваний с мутацией гена *PIK3CA* была продемонстрирована в доклинических испытаниях и исследованиях I фазы. Данные о клинической эффективности данной комбинации в терапии паци-

ентов с HR+ HER2- метастатическим РМЖ предоставило исследование SOLAR-1. В исследовании включались пациенты с прогрессированием заболевания на фоне или после окончания терапии ингибитором ароматазы, применяемым в адъювантном режиме или для лечения метастатической стадии (в комбинации с ингибитором CDK4/6 или без него). В исследование включали пациентов как с первичной, так и с вторичной резистентностью к гормонотерапии (прогрессия после 2 лет адъювантной эндокринотерапии или в течение 6 и более месяцев лечебной эндокринотера-

пии по поводу распространенного заболевания). Более чем у половины пациентов на момент включения в исследование имелись висцеральные метастазы. В исследовании приняли участие 572 пациента, которых на основании оценки опухолевой ткани распределяли либо в когорту с мутацией *PIK3CA* (n = 341), либо в когорту без мутации *PIK3CA* (n = 231). В каждой когорте пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения алпелисиба (300 мг внутрь в день) в комбинации с фулвестрантом (500 мг в/м каждые 28 дней и однократно на 15-й день) или плацебо с фулвестрантом. Стратификация производилась на основании наличия висцеральных метастазов и в зависимости от использования ингибитора CDK4/6 в предшествующей терапии. Первичной конечной точкой являлась оценка выживаемости без прогрессирования у пациентов с мутацией гена *PIK3CA*. Ключевой вторичной конечной точкой являлась общая выживаемость, а дополнительные вторичные конечные точки включали, помимо прочего, частоту общего ответа (ЧОО), процент пациентов с клиническим улучшением, качество жизни, связанное с состоянием здоровья, эффективность в когорте без мутации *PIK3CA*, безопасность и переносимость.

У пациентов с мутацией *PIK3CA* комбинированная терапия алпелисибом с фулвестрантом позволила уменьшить относительный риск прогрессирования болезни на 35 %, что транслировалось в увеличение медианы ВБП с 5,7 мес в группе «фулвестрант + плацебо» до 11,0 мес в группе «фулвестрант + алпелисиб» (ОР = 0,65; 95 % ДИ 0,50–0,85; p < 0,001). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от комбинации получают пациентки с гормонорезистентностью, в то время как у пациенток с гормоночувствительной болезнью (рецидив заболевания спустя год и более после окончания адъювантной эндокринотерапии) добавление алпелисиба к фулвестранту не привело к значимому увеличению ВБП, и набор в эту группу был приостановлен. У пациенток без мутации *PIK3CA* добавление алпелисиба не принесло значительной пользы, что подтвердило важность наличия мутации *PIK3CA* для применения алпелисиба.

Таким образом, была выделена «таргетная» популяция пациентов, получивших максимальный выигрыш от исследуемой комбинации: это были больные с подтвержденной мутацией в гене *PIK3CA* и отвечающие критериям первичной или вторичной гормонорезистентности. Применение комбинации алпелисиба с фулвестрантом привело к практически двукратному увеличению медианы ВБП по сравнению с терапией фулвестрантом и плацебо. При этом комбинированная терапия обладала управляемым токсическим профилем: наиболее частыми нежелательными явлениями были гипергликемия и сыпь, 3–4-я степень которых была отмечена у 36,6 % и 9,9 % пациентов соответственно. Нежелательные явления были предсказуемыми и управляемыми, а интенсивность дозы алпелисиба составила 82 %.

**Мутации *PIK3CA* встречаются приблизительно у 40 % пациентов с HR+ HER2- метастатическим РМЖ и ассоциируются с уменьшением продолжительности жизни и худшим ответом на существующие виды терапии**

ентов с HR+ HER2- метастатическим РМЖ предоставило исследование SOLAR-1.

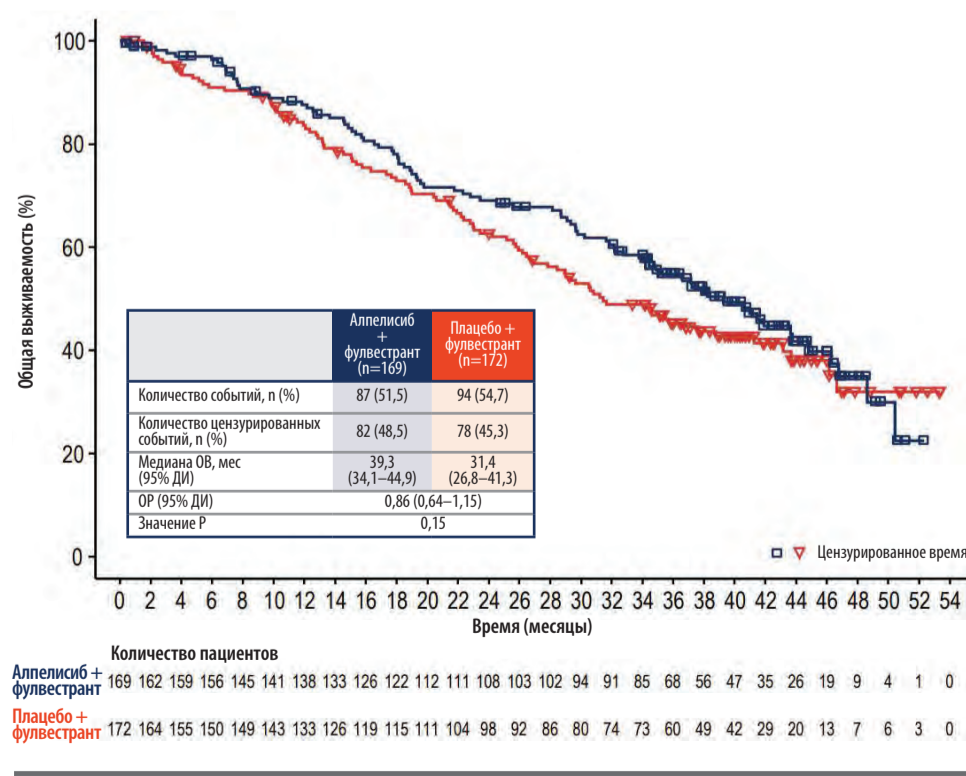
## ИССЛЕДОВАНИЕ ТРЕТЬЕЙ ФАЗЫ

SOLAR-1 — это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. В нем изучается применение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом в терапии женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2- метастатическим раком молоч-

ной железы. В исследование включались пациенты с прогрессированием заболевания на фоне или после окончания терапии ингибитором ароматазы, применяемым в адъювантном режиме или для лечения метастатической стадии (в комбинации с ингибитором CDK4/6 или без него). В исследование включали пациентов как с первичной, так и с вторичной резистентностью к гормонотерапии (прогрессия после 2 лет адъювантной эндокринотерапии или в течение 6 и более месяцев лечебной эндокринотера-

пии по поводу распространенного заболевания). Более чем у половины пациентов на момент включения в исследование имелись висцеральные метастазы. В исследовании приняли участие 572 пациента, которых на основании оценки опухолевой ткани распределяли либо в когорту с мутацией *PIK3CA* (n = 341), либо в когорту без мутации *PIK3CA* (n = 231). В каждой когорте пациенты были рандомизированы в соотно-

ГРАФИК ОВ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ *PIK3CA* В ИССЛЕДОВАНИИ SOLAR



**ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ**

Исследование показало, что мутация в гене *PIK3CA* имеет не только прогностическое, но и предиктивное значение, а аллелисиб является эффективным таргетным препаратом для пациентов с HR+ HER2- мPMЖ с мутацией *PIK3CA*. С учетом высокой распространенности и значимости мутации *PIK3CA* для патогенеза РМЖ и данных по эффективности и безопасности аллелисиба, полученных в исследовании SOLAR-1, в «Клинические практические рекомендации по онкологии» (NCCN Clinical Practice Guidelines version 5) было включено обязательное тестирование всех больных люминальным HER2-негативным метастатическим РМЖ на наличие мутации в гене *PIK3CA*, а аллелисиб в комбинации с фулвестрантом был обозначен как препарат выбора во второй линии терапии пациентов с метастатическим РМЖ, имеющих мутацию *PIK3CA*. Определенные мутации *PIK3CA* вошло также в европейские рекомендации ESO-ESMO ABC5, а аллелисиб в комбинации с фулвестрантом, согласно рекомендациям ABC5, рекомендован в 1 и 2-й линиях терапии, предпочтительно после ингибиторов CDK4/6.

и в Российской Федерации, при этом с расширенным показанием в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* и с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. Результаты исследования SOLAR-1 нашли отражение в обновленной версии клинических рекомендаций «Золотой стандарт 2020» Российского общества онкоммаммологов (POOM).

**МЕДИАНА ВЫЖИВАЕМОСТИ**

На сегодняшний день имеются обнадеживающие сведения и по общей выживаемости. В середине сентября на ежегодном конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) были представлены обновленные данные по исследованию SOLAR-1. По результатам наблюдения медиана ОВ составила 39,3 месяца (95 % ДИ, 34,1–44,9) в группе «аллелисиб + фулвестрант» против 31,4 месяца в группе «фулвестрант + плацебо» (95 % ДИ, 26,8–41,3). Таким образом, добавление аллелисиба

Для пациентов с мутацией *PIK3CA* было показано численное преимущество в общей выживаемости при добавлении аллелисиба — увеличение медианы ОВ на 7,9 месяца в группе «аллелисиб + фулвестрант» (ОР = 0,86; 95 % ДИ, 0,64–1,15) по сравнению с группой «плацебо + фулвестрант», однако заранее заданная статистическая значимость различий ( $p \leq 0,0161$ ) не была достигнута. Подгрупповой анализ общей выживаемости указывает на увеличение ОВ на 14,4 месяца при приеме комбинации «аллелисиб + фулвестрант» (ОР = 0,86; 95 % ДИ, 0,46–1,00) в подгруппе пациентов с метастазами в печени и легких — одной из самых тяжелых категорий пациентов для противоопухолевой терапии

тату не удалось преодолеть заранее заданного порога значимости О'Брайена-Флеминга ( $p \leq 0,0161$ ), это позволяет предположить наличие выигрыша в выживаемости в группе аллелисиба. Однолетняя ВБП составила 46,3 % в группе комбинации против 32,9 % в группе плацебо.

Подгрупповой анализ показал увеличение ОВ в подгруппе больных с метастазами в легкие и/или печень при применении аллелисиба. Известно, что висцеральные метастазы, особенно в печени, — это фактор неблагоприятного прогноза у больных РМЖ. В данной подгруппе добавление аллелисиба к фулвестранту ( $n = 84$ ) пролонгировало медиану ОВ на 14,4 месяца по сравнению с терапией «фулвестрант + плацебо» ( $n = 86$ ):

медиана ОВ составила 37,2 месяца (95 % ДИ, 28,7–43,6) против 22,8 месяца (95 % ДИ, 19,0–26,8) (ОР = 0,68; 95 % ДИ, 0,46–1,00).

Помимо численного выигрыша в ОВ исследователи обнаружили увеличение медианы времени до назначения химиотерапии почти на 8,5 месяца — она составила 23,3 мес (95 % ДИ, 15,2–28,4) в группе «аллелисиб + фулвестрант» в сравнении с 14,8 мес (95 % ДИ, 10,5–22,6) в группе «плацебо + фулвестрант» (ОР = 0,72; 95 % ДИ, 0,54–0,95). Полученные данные позволяют предположить, что добавление аллелисиба к фулвестранту дает возможность отсрочить необходимость назначения первой химиотерапии.

Список литературы находится в редакции

В исследовании III фазы SOLAR-1 аллелисиб в сочетании с фулвестрантом продемонстрировал практически двукратное увеличение медианы ВБП по сравнению с группой «фулвестрант + плацебо» (медиана ВБП составила 11,0 мес против 5,7 мес)

Аллелисиб одобрен в США и 48 других странах под торговой маркой Пикрэй. 19 июня 2020 г. препарат был зарегистрирован

к фулвестранту привело к увеличению медианы ОВ на 7,9 месяца (ОР = 0,86; 95 % ДИ, 0,64–1,15;  $p = 0,15$ ), и, хотя данному резуль-

**Мутация *PIK3CA* является фактором неблагоприятного прогноза HR+/HER2- мPMЖ<sup>3-6</sup>**

**Определение *PIK3CA* мутации — новый международный стандарт диагностики мPMЖ<sup>1,2, 12</sup>**

Мутации гена *PIK3CA* можно определить в рамках программы RUSSCO Cancergenome<sup>10</sup>

Горячая линия 8-800-600-36-70



**► Когда оптимально определить мутацию *PIK3CA*:**

- При постановке диагноза HR+/HER2- мPMЖ, включая прогрессирование на фоне адъювантной терапии<sup>7,11</sup>
- На фоне проведения 1-ой линии терапии HR+/HER2- мPMЖ<sup>11</sup>

**► Какой материал подходит для тестирования:**

- Гистологические (парафиновые) блоки или образцы ткани в формалине<sup>10</sup>
- Свежий материал (ребиопсия)
- Архивные блоки (первичная опухоль, при невозможности ребиопсии)

**Есть *PIK3CA* мутация — есть план лечения<sup>1,2,7</sup>**

ПИКРЭЙ — первый и единственный истинно таргетный препарат-ингибитор PI3K для терапии HR+/HER2- рPMЖ с мутациями гена *PIK3CA* у пациентов ранее получавших гормональную терапию (в монорежиме или в комбинации с ингибитором CDK4/6)<sup>1,2,8</sup>

**ПИКРЭЙ в исследовании SOLAR-1:<sup>9</sup>**



- Кривые ВБП расходятся уже на 8-ой неделе
- Почти удваивает ВБП: медиана ВБП 11 мес. в группе Пикрэй + фулвестрант vs 5,7 мес в группе плацебо + фулвестрант



- Уменьшение размера опухоли у 3 из 4 пациентов<sup>13\*</sup>
- Более чем в 2 раза увеличение частоты ответов: Общий объективный ответ 36% в группе Пикрэй + фулвестрант vs 16% в группе плацебо + фулвестрант у пациентов с измеряемыми очагами<sup>\*\*</sup>

HR+ — положительный по гормональным рецепторам;  
HER2- — отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа;  
рPMЖ — распространенный рак молочной железы;  
PIK3CA — ген, кодирующий фосфатидилинозитол-3-киназу

1. Электронный ресурс <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Дата обращения 14.07.2020.
2. Электронный ресурс [https://www.nccn.org/professional/physician\\_gls/default\\_lojava.aspx](https://www.nccn.org/professional/physician_gls/default_lojava.aspx). Дата обращения: 14.07.2020.
3. Sobhani N et al. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287-4292.
4. Mosele F, et al. Ann Oncology. 2020; 31(3):377-386.
5. Hortobagyi GN et al. J Clin Oncol. 2016;34(5):419-426.
6. Neven P, et al. Cancer Research. 2019. 79(45).
7. Семглазова Т.Ю. с соавт. Фарматека. 2020. 7:15-23.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020.
9. Andre F, et al. N Engl J Med 2019;380:1929-40.
10. <http://www.cancergenome.ru/mutations/PIK3CA/Даталоследнегодоступа15.07.2020>.
11. Профиль пациентов указан на основании критериев включения в исследование SOLAR-1 Andre F, et al. N Engl J Med 2019;380:1929-40.
12. Cardoso F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>

**Инструкция**  
Применение: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению Пикрэй. Форма выпуска: Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 150 мг и 200 мг аллелисиба. Показание к применению: Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+) отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* (PIK3CA+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. Дозы и способ применения: Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки без перерывов. Противопоказания: • Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. • Детский возраст до 18 лет. • Беременность и период грудного вскармливания. Предупреждения и меры предосторожности: • Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции). Отмечались серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и анафилактический шок). • Тяжелые кожные реакции. Отмечались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). • Гипергликемия. Отмечалось развитие гипергликемии. • Пневмонит. Возможен пневмонит, включая серьезные случаи пневмонита/острого интерстициального заболевания легких. Нежелательные лекарственные реакции: Очень часто (≥ 10%): анемия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, диспепсия, повышенная утомляемость, воспаление слизистых, периферический отек, лихорадка, сухость слизистых, инфекция мочевыводящих путей, пониженная масса тела, повышенный уровень креатинина в крови, гипергликемия, пониженный аппетит, головная боль, дисгевзия, сыпь, alopecia, зуд, сухость кожи, повышенное активированное частичное тромбопластиновое время, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аланинаминотрансферазы, пониженный альбумин, пониженный уровень кальция (с поправкой на альбумин), повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень глюкозы в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме, повышенная активность липазы. Взаимодействия: • Следует соблюдать осторожность при применении с препаратами: элтромбог, аллатиниб, пантопразол, рифампицин, рибосцилиб, энорафениб, варфарин, бутроприл, гормональные контрацептивы. • Максимальное уменьшение размеров опухоли у 75,86% vs 43,51% в группе аллелисиб/фулвестрант и плацебо/фулвестрант, соответственно. \*\* Частота объективного ответа у пациентов с измеряемыми очагами составила 35,7% vs 16,2% в группах аллелисиб/фулвестрант и плацебо/фулвестрант, соответственно.

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



ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3  
Тел: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68  
[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)  
97255/Pikray/adv module/A3/10 20/1

Реклама



# Маммография? Спасибо, не надо!

Как метод скрининга рака молочной железы (РМЖ) маммография используется уже несколько десятилетий и входит в стандарты оказания медицинской помощи в большинстве стран мира, включая Россию. Однако эксперты из Соединенных Штатов, Нидерландов, Норвегии и Австралии поставили под сомнение ее эффективность.

## ПОРА ВСЕ ВЗВЕСИТЬ

Цель скрининга — выявить как можно больше больных на ранних стадиях злокачественных новообразований, чтобы немедленно приступить к терапии и, соответственно, снизить смертность от данной патологии. Именно в снижении смертности и состоит главная задача таких исследований. Иными словами, скрининг на предмет злокачественного новообразования следует считать эффективным, если число опухолей, диагностированных на ранних стадиях, растет, а частота прогрессирующих новообразований, позднего начала лечения и летальных исходов уменьшается.

Отвечает ли маммография этим требованиям? Давайте разберемся!

## АМЕРИКАНСКАЯ МЕЧТА НАОБОРОТ

Клиницисты Соединенных Штатов Америки располагают более чем 30-летним опытом масштабного охвата скрининговой маммографией женщин от 40 лет и старше. За этот период смертность от РМЖ в данной возрастной категории снизилась с 71 до 51 случая на 100 000 женщин, то есть на 28 %.

Казалось бы, польза от скрининга есть, но давайте внимательнее в детали. Исследователи сравнили снижение смертности от РМЖ, произошедшее за озабоченный период времени, в возрастных группах старше 40 лет (популяция, подвергаемая скринингу) и до 40 лет (популяция, не достигшая возраста скрининговых обследований). Оказалось, что смертность от РМЖ среди женщин от 40 лет и старше, как уже говорилось выше, снизилась на 28 %, а среди тех, кто моложе 40 лет, — на 42 %. Получается, что за годы существования массового скрининга статистика смертности от РМЖ в США улучшилась, но не только (а возможно, не столько) благодаря скринингу, но и по другим причинам — главным образом из-за совершенствования методов лечения.

Оказалось также, что программа скрининга не снижает частоту выявления РМЖ на поздних стадиях и, соответственно, не улучшает выживаемость пациенток, которым диагноз был поставлен на III–IV стадиях. Среди выживших в течение 5 лет женщины, у которых РМЖ был обнаружен на III–IV стадиях, составляют всего 25 %. За 30 лет скрининга эта цифра практически не изменилась. Абсолютное же число опухолей, диагностированных на развернутой стадии, снизилось всего на 8 случаев на 100 000. При этом абсолютное число диагнозов «РМЖ», выявленных на ранних стадиях, в то же самое время увеличилось

на 122 случая на 100 000. Исследователи пришли к выводу, что только у 8 из 122 женщин действительно имел место РМЖ, остальные же 116 пациенток оказались жертвами гипердиагностики. Подсчитано, что в одном только 2008 году гипердиагностика РМЖ в США затронула более чем 70 000 женщин (31 % всех новых случаев выявления РМЖ).

## НА ДРУГОМ КРАЮ СВЕТА

В Австралии (штат Виктория) ведется канцер-регистр, а с 1992 года функционирует программа Breast Screen Victoria. В рамках данного проекта женщинам 50–74 лет каждые два года проводится маммография. Статистические закономерности полученных результатов были проанализированы на выборке из 76 630 женщин.

Оказалось, что лишь трети австралиек 50–69 лет диагноз «РМЖ» был поставлен после скрининговой маммографии. Общая заболеваемость РМЖ на поздней стадии за 27 лет практически удвоилась (с 12,2 до 23,9 на 100 000 женщин в 1986 г. и 2013 г. соответственно), но, несмотря на это, после 1994 года смертность от РМЖ снизилась на 30 %. Благодаря за столь впечатляющий результат нужно не скрининг, а новые подходы к лечению, а именно адъювантную терапию, которую к 1999 году уже получали большинство пациенток с РМЖ. А вот подтверждений того, что диагностика в рамках BreastScreen обеспечила более широкий охват соответствующих целевых групп адъювантной терапией, получено не было. Ну, а поскольку наибольший вклад в снижение смертности внесла адъювантная терапия, а скрининговая маммография, как выяснилось, не снижает смертность от РМЖ, эту государственную программу предлагается завершить.

## ЕВРОПЕЙСКИЙ ОПЫТ

В Норвегии массовый скрининг на РМЖ проводится с 1996 года раз в 24 месяца женщинам от 50 до 69 лет. К слову, норвежская онкологическая служба находится полностью в ведении государства, и частные клиники не оказывают таким пациентам профильную помощь. Ведется национальный канцер-регистр, откуда и были получены данные о 40 075 женщинах, у которых развился РМЖ с 1986 по 2005 годы.

Эксперты сравнили показатели смертности от РМЖ среди пациенток, проходивших скрининг, и тех, кто не участвовал в данной программе. В первой группе смертность составила 18,1, во второй — 21,2 на 100 000 человеко-лет. В исторической перспективе

летальность в 1986–1995 годах по сравнению с периодом с 1996 по 2005 г. уменьшилась на 7,2 смерти на 100 000 человеко-лет у проходивших скрининг и на 4,8 на 100 000 человеко-лет в группе без скрининга. Получается, что благодаря программе скрининга общая разница между группами составила 2,4 случая смерти на 100 000 человеко-лет (обратите внимание: 2,4 из 7,2). Таким образом, снижение смертности от РМЖ коррелировало с доступностью скрининговой маммографии, но собственно скрининг как таковой обеспечил лишь около трети уменьшения летальности.

Нидерланды можно по праву заносить в список пионеров скрининговой маммографии: она здесь заработала еще в 1989 году. Смертность от рака молочной железы, составлявшая 39,0 на 100 000 всех женщин в 1987–1989 годах, снизилась до 25,8 на 100 000 в 2011–2013 годах, то есть на 38,1 %, начиная с 1989 года. Уменьшение летальности за 24 года составило 45,2 % у женщин до 50 лет, 39,1 % — у женщин 50–69 лет и 33,3 % — от 70 лет и старше. Однако положительную динамику авторы исследования связывают по большей части с применением в последние годы более эффективных химиотерапевтических схем. А на долю скрининга, по их подсчетам, пришлось не более 5 % снижения смертности в любой из перечисленных групп.

## ФАКТ

Проведенные экспертами США и Европы расчеты многолетних статистических закономерностей влияния скрининга на ключевые показатели при раке молочной железы (РМЖ) принесли неожиданные и парадоксальные результаты. Высокоспецифичный и чувствительный метод, увы, не оправдал ожиданий работников практического здравоохранения. Поэтому некоторые из специалистов, проанализировавших эту проблему, пришли к выводу, что маммографический скрининг пора отменить.

А вот из Англии недавно поступили противоположные данные. В августе 2020 года онлайн-версия журнала The Lancet Oncology представила результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности скрининговой маммографии с относительно ранним началом — в 40 лет. Авторы сравнили показатели в группах женщин, которым скрининг начинали в 40 и 50 лет. Оказалось, что ежегодная маммография, начатая до 50 лет (с 40 или 41 года), связана с относительным снижением смертности от рака молочной железы (83

смерти против 219 соответственно; ОР 0,75, ДИ 95 %, 0,58–0,97;  $p = 0,029$ ). Оно нивелировалось через 10 лет, но по-прежнему наблюдалось снижение абсолютных цифр смертности. Снижение нижнего возрастного предела скрининга с 50 до 40 лет может привести к уменьшению смертности от РМЖ, заключили авторы. Но, по их мнению, надеяться на то, что планку маммологического скрининга опустят, сейчас не приходится. Во-первых, все силы брошены на борьбу с коронавирусом. Во-вторых, регуляторы всегда с большим пристрастием относятся к инициативам, предполагающим увеличение финансовых затрат.

## МОЖЕТ, ХВАТИТ?

Американское общество хирургов-маммологов (American society of breast surgeons) в лице Стефани Берник (Stephanie Bernik), MD, профессора (Маунт-Синай, Нью-Йорк, США), поддерживает перенос сроков начала скрининговой маммографии на более ранний возраст — 40 лет. Она уверена, что ложноположительные результаты скрининга на РМЖ не так значимы, если соотнести их возможный вред с пользой ранней маммографии. По словам Берник, действующие во многих странах рекомендации по проведению маммографии каждые 2 года женщинам старше пятидесяти, а не старше сорока лет продиктованы скорее соображениями экономии, нежели заботой о женском здоровье.

А вот профессор Эндрю Кауниц (Andrew Kaunitz) из Джексонвилла (США), кажется, не слишком обеспокоен противоречивыми данными. Он предлагает рассматривать выводы о пользе скрининговой маммографии без скептицизма и тем более враждебности — исключительно как хорошие новости. Потому что лечение РМЖ усовершенствовалось настолько, что стало трудно определять преимущества раннего выявления опухолей с помощью скрининга. С учетом эволюции представлений о ценности скрининга профессор Кауниц предлагает прекратить оказывать давление на пациенток, которые не могут или не желают проходить такую диагностику. Кроме того, по его мнению, страховые компании и государственные учреждения должны прекратить использовать скрининговую маммографию в качестве показателя качества оказания медицинской помощи. Тем временем практикующим врачам, несмотря на дефицит времени, отпущенного для контакта с пациентами, целесообразно принимать совместное с больной решение о том, когда начинать, как часто проводить и когда прекращать скрининговую маммографию.

## Онкология Сегодня

№ 4–5 (39) 2020

### УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

### РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович  
Редактор: Камолов Б. Ш.

### Руководитель проекта:

Строковская О. А.

Выпускающий редактор:

Ковалева И. В.

Ответственный секретарь:

Ширабокова Ю. Ю.

Корректор: Бурд И. Г.

Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.  
petrenko@abvpress.ru

### АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва,

Каширское шоссе, 24, стр. 15.

Тел.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

abvpress.ru

### ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»

г. Нижний Новгород, Окский съезд 2К1

Тираж 5000 экз. Заказ № 202610

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору

за соблюдением законодательства в сфере массовых

коммуникаций, связи и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка

материалов без официального согласия редакции. Мнение

редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность

за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.