



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

АВГУСТ 2021 № 4 (44)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Уважаемые коллеги!

Номер газеты, который вы держите в руках, как мне кажется, значимо отличается от большинства предыдущих. Как и раньше, в нем есть информация о прошедших конгрессах и об успехах зарубежной онкологической науки в создании новых препаратов и методик, которые мы адаптируем для клинического применения. Куда же без этого! Ну, и про COVID-19, конечно, без этого тоже нельзя. Есть даже эксклюзивное интервью, которое дал нашей газете один из ведущих зарубежных онкологов-маммологов — Хавьер Котрес. Но особенность этого номера в другом — он содержит информацию о двух самостоятельных, уже внедряемых в практику разработках отечественных ученых в «прорывных» областях онкологической науки. Мы решили не оставлять эти значимые события без комментариев и «второго» мнения. Первое событие — результаты, касающиеся лекарственной терапии опухолей, взял на себя смелость прокомментировать я. Второе, посвященное молекулярной диагностике, влияющей на судьбы больных не меньше, чем лекарства, — мы попросили прокомментировать И.А. Демидову. И здесь, как мне кажется, в полной мере раскрывается газетный формат — возможность быстрой реакции на событие и освещения различных точек зрения, не растянутых во времени, как это бывает при публикации в журналах статей и откликов на них. Ну, а судить о том, что же у нас получилось в итоге, предстоит, как обычно, вам — нашим читателям.

НАУКА — ПРАКТИКЕ

Генетическая панель РМЖ-100 — новая идеология в молекулярной диагностике рака молочной железы

По инициативе Р.М. ПАЛТУЕВА, генерального директора Российского общества онкоммаммологов (РООМ), старшего научного сотрудника отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург), создан и уже применяется в онкологической практике в разных регионах страны уникальный молекулярно-диагностический тест для больных раком молочной железы. Эта панель не только определяет профили экспрессии 100 генов, задействованных в патогенезе РМЖ и имеющих предиктивное и прогностическое значение, но и показывает врачу самую эффективную на сегодня терапию данной пациентки. А также позволяет с высокой точностью прогнозировать развитие болезни. Подробнее о панели РМЖ-100 Руслан Маликович рассказал корреспонденту нашей газеты.

— Для чего нужна молекулярно-генетическая диагностика у больных РМЖ?

— Такая диагностика позволяет, во-первых, персонализировать лечение и выбрать наиболее эффективные схемы терапии, во-вторых, избежать токсического действия химиотерапии (ХТ) и назначения любых других препаратов там, где они не нужны, а в-третьих, точнее определять прогноз заболевания, используя наиболее современный и точный метод.

Патогенетическое многообразие рака молочной железы (РМЖ) впервые в мире было описано в 1979–1983 годах В.Ф. Семиглазовым в результате изучения клинико-эпидемиологических признаков этих опухолей. В работе, опубликованной в журнале «Архив патологии» в 2000 году, профессор К.М. Пожарисский одним из первых в России продемонстрировал роль иммуно-



гистохимических методов в выявлении иммунобиологических особенностей опухоли, в том числе молочной железы, а также в определении прогноза заболевания.

Исследования члена-корреспондента РАН Е.Н. Имянитова позволили создать панель для генетического скри-

нинга семейных форм РМЖ, основанную на применении нескольких ПЦР-тестов. На фоне других злокачественных новообразований (ЗНО) именно РМЖ стал показательной точки зрения молекулярной генетики опухолью, в случае которой у исследователей сложилось четкое понимание роли наибольшего числа опухоль-ассоциированных генов, того, как их экспрессия повлияет на эффективность лечения препаратами разных классов и на прогноз заболевания.

— Итак, если в прошлые годы онкологи вспоминали поговорку «каждой клетке по таблетке», учитывая необходимость персонализации терапии РМЖ в зависимости от гистологического подтипа опухоли, то сегодня, видимо, настало время пошутить: «Каждому гену по таблетке». Генетические панели при РМЖ для того и суще-

ствуют, чтобы врач мог правильно сориентироваться в двух множествах: изученных мутаций и зарегистрированных препаратов?

— На самом деле до последнего времени не существовало панелей, способных решать эту крайне актуальную для лечащего онколога задачу — пожалуй, важнейшую из всех, для решения которых созданы подобные методы исследования. Тем не менее в мире и в России уже применяются в онкологической практике генетические панели для диагностики РМЖ, способные достигать несколько других целей.

Например, в нашей стране В.К. Боженко разработал молекулярный диагностический тест под названием «Глобал Индекс РМЖ», предназначенный для оценки риска рецидива заболевания, а также

Окончание на с. 2 ▶

НОВОСТИ

Восстановиться после COVID-19 сложнее, чем после противоопухолевой терапии



Группа ученых во главе с доктором философии Джессикой Роджерс-Браун из Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) при Национальном институте общественного здравоохранения США по результатам наблюдательного исследования пришла к выводу, что ряд пациентов, выздоравливающих после COVID-19, чувствуют себя хуже больных, проходящих реабилитацию после лечения злокачественных новообразований.

Исследователи сравнили самоотчеты пациентов с января 2020 по март 2021 года, включавшие показатели физического и психического здоро-

вья, физической выносливости и объемы использованных медицинских услуг. В 1-й группе было 1295 человек под амбулаторным наблюдением, выздоравливающих после COVID-19 (симптомы заболевания у них сохранялись не менее 4 недель). 2-я группа включала 2395 также амбулаторных пациентов, проходящих реабилитацию после перенесенного противоопухолевого лечения и ни разу не болевших COVID-19.

По сравнению с пациентами, направленными на реабилитацию после лечения злокачественных новообразований (ЗНО), больные, перенесшие коронавирусную инфекцию, получали больше медицинских услуг

в рамках реабилитации, но при этом в 2,3 раза чаще сообщали о боли в разных частях тела, в 1,8 раза — об ухудшении физического здоровья и в 1,6 раза — о проблемах с физической активностью. В группе реабилитации после COVID-19 пациенты показали значительно худшие результаты в тесте с 6-минутной ходьбой, что говорит о снижении выносливости. «Результаты показывают, — подытожила Джессика Роджерс-Браун, — что многие пациенты после COVID-19 нуждаются в более эффективной и индивидуализированной реабилитации».

Подобные результаты заставляют в очередной раз поднять вопрос

об актуальности вакцинации онкологических пациентов, в том числе и излеченных от опухоли или находящихся в состоянии ремиссии. Очевидно, что в их случае наложение постковидных изменений и последствий перенесенного онкологического заболевания и его лечения будет приводить к усугублению осложнений. В такой ситуации возможность предотвратить хотя бы одну из проблем за счет своевременной вакцинации представляется весьма многообещающей опцией, которая позволит не только спасти жизнь пациентам, но и улучшить ее качество.

Роман Кириллов, к. м. н.

Генетическая панель PAM-100 — новая идеология в молекулярной диагностике рака молочной железы

◀ Окончание, начало на с. 1

определения необходимости назначения адъювантной ХТ на основе анализа профиля экспрессии 24 генов во взятом из опухоли образце. Данный тест уже зарегистрирован и одобрен к применению в РФ. Так что в этом направлении диагностики РМЖ мы уже достигли уровня ряда зарубежных стран, где у онкологов есть возможность назначать пациенту лечение в зависимости от результатов молекулярно-генетической мультигенной сигнатуры.

Но большинство применяемых сегодня панелей не универсальны. Скажем, тест «Глобал Индекс РМЖ» может использоваться только при 1 или 2-й стадии РМЖ, поражении лимфоузлов не более чем N0 и лишь при положительном статусе экспрессии эстрогенового рецептора и отрицательном статусе HER2 в ткани опухоли.

— А есть ли все же универсальные панели, которые помогают онкологу выбрать для каждой больной самые действенные препараты среди многих возможных вариантов?

— В начале 2000-х была опубликована замечательная работа американского ученого Чарльза Перу (Charles Perou), посвященная исследованию молекулярных подтипов РМЖ с помощью изобретенной им самим панели PAM-50, включающей 50 генов. Будучи лично знакомым с Чарльзом Перу, я с глубоким уважением отношусь к нему как к человеку и коллеге. Думается, что его панель остается одной из самых близких к тем, которые могут считаться универсальными.

Мы используем то же оборудование и молекулярные зонды, что применял Чарльз Перу в своей работе. Но при этом модифицировали возможности платформы PAM-50, созданной 20 лет назад. Также мы включили в наш тест гены-предикторы, открытые за два последние десятилетия. Поэтому наша методика позволяет не менее точно по сравнению с панелью Чарльза Перу выбирать тактику лечения при различных подтипах и стадиях РМЖ.

— Сколько же лет ушло на создание вашей панели для диагностики РМЖ?

— Прежде чем мы увидели первый результат, была проделана большая административная работа, включавшая подписание 9 соглашений, в том числе двух международных.

Хотел бы выразить глубокую признательность директору НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, профессору Алексею Михайловичу Беляеву, который на самых ранних этапах работы, когда было неизвестно, получится ли у нас создать панель, поддержал нашу идею. Также хочется поблагодарить руководителей онкологических центров, которые разрешили проведение исследования PAM-100 у себя в регионах. Это главный врач ГБУЗ НО НОКОД, к. м. н. Сергей Викторович Гамаюнов, главный врач КГБУЗ АКОД, д. м. н. Игорь Владиславович Вихлянов, главный врач ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» Константин Владимирович Хурцев, главный врач ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», к. м. н. Владимир Александрович Козлов, главный врач ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онколо-

гический диспансер» Валерий Михайлович Чистяков.

Выражаю благодарность активным членам ROOM, которые инициировали подписание соглашений и провели исследования у себя в регионах. Это Лариса Анатольевна Чурилова, Алексей Юрьевич Воронцов, Эльбрус Асламбекович Байчоров, Нина Павловна Лапочкина, Владимир Иванович Владимиров. Из зарубежных коллег прежде всего хотел бы отметить Давида Жентьена из онкологического центра Института Кюри в Париже, с которым у ROOM также подписано соглашение о сотрудничестве.

Финансовую поддержку нашему проекту оказали мировые фармацевтические гиганты «Новартис» и «Пфайзер». Благодаря получаемому финансированию тестирование на нашей панели для пациенток проводится бесплатно, хотя известно, что себестоимость такого анализа составляет около 36 тыс. руб.

По итогам анализа с использованием лечебно-ориентированных кластеров онколог получает результаты экспрессии генов. Внизу панели расположены гены, определяющие благоприятное течение рака. Чем выше находится экспрессированный ген, тем агрессивнее течение болезни

Все необходимое для выполнения данного теста производится в городе Сиэтл (штат Вашингтон). И, кстати, на этом же предприятии изготавливаются составляющие для панели PAM-50 Чарльза Перу. Таким образом, американцы сегодня производят инновационную продукцию по российской идее — беспрецедентное событие в современной медицине!

— Расскажите, как действует панель PAM-100.

— Она разделена на две части: лечебно-ориентированную и пролиферативно-референсную. Первая включает мультигенную сигнатуру из 37 генов, вторая — из 63. Вместе это 100 генов. Отсюда и название панели — PAM-100. Уточню, что первая часть панели содержит предиктивные гены, вторая — пролиферативные. Сейчас врач получает пока только предиктивную часть из 37 генов.

По итогам анализа с использованием лечебно-ориентированных кластеров онколог получает результаты экспрессии генов. В нижней части панели расположены гены, экспрессия которых определяет наиболее благоприятное течение рака. Чем выше находится экспрессированный ген, тем агрессивнее течение болезни.

Соответственно, в самом низу мы расположили гены *ESR1*, *PGR* и *FOXA1*. Их экспрессия говорит о люминальном А-типе РМЖ, отличающемся благоприятным течением. Выше находятся гены *UBE2C*, *MYBL2*, *CCNB1*, *BIRC5*, *TMS*, *MELK* и *RHH3*. Их экспрессия указывает на люминальный В-тип РМЖ с менее благоприятным течением. Над этими генами расположены гены PDL-экспрессирующего, наследственного, базального и некоторых других видов рака, характеризующихся еще более агрессивным течением. Самое верхнее место на панели занимают два гена: *CLDN3* и *CLDN7*.

— Какую еще информацию по результатам исследования с помощью панели PAM-100 получает врач?

— Врачу высылается таблица с точным уровнем экспрессии каждого из 37 генов в цифровом представлении; подтип опухоли, который установил наш анализ. На основании полученных данных об экспрессии генов у данной больной предоставляется информация по наиболее эффективным схемам лечения в соответствии с проведенными международными исследованиями, а также перечень противоопухолевых препаратов, рекомендуемых данной пациентке с учетом результатов генетического исследования. Наша панель работает при всех подтипах РМЖ, на любой его стадии. Ее можно применять независимо от того, какое лечение получала или получает в настоящее время пациентка. Выявленный с помощью этого теста результат может быть быстро и точно интерпретирован лечащим онкологом.

этих генов позволяет рассчитать точный прогностический индекс опухоли, с помощью которого врач сможет предсказать особенности ее развития, вероятность прогрессирования и рецидивирования. Данная часть панели пока нуждается в доработке. Нам осталось набрать порядка 500 тестов с использованием панели, чтобы пролиферативно-референсная часть начала полноценно функционировать. И тогда врачи смогут воспользоваться ее результатами, получив в качестве итогового показателя значение прогностического индекса.

— Скольким пациенткам с РМЖ проведена генетическая диагностика с использованием вашей панели?

— Пока мы провели 96 таких анализов. Всем больным были выполнены исследования с использованием обеих частей панели. Но пока врачи получили результаты исследования с использованием только 37 генов (лечебно-ориентированная часть). Планируем ежегодно выполнять 200–300 тестов. Очень надеемся, что лечащие онкологи будут заинтересованы в сотрудничестве с нами. Ведь с помощью панели PAM-100 они получают необходимую лечебно-диагностическую информацию о каждой пациентке, недоступную в рутинной практике.

— Каким образом клинический онколог может обратиться к вам по поводу проведения генетического анализа своей пациентке?

— Предлагаем врачам писать на корпоративную почту Российского общества онкоматологов: info@breastcancersociety.ru.

Беседовал **Александр Рылов**, к. м. н.

Справочно-прикладное цифровое решение в сфере онкологии, современный инструмент в ежедневной работе врача. Доступная помощь в принятии правильных врачебных решений, алгоритм их формирования и оформления

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ ONC to day

Что включает ONCOTODAY?

- протоколы ведения пациентов;
- схемы лекарственной терапии;
- калькуляторы и шкалы;
- сопроводительная терапия;
- нежелательные явления;
- морфологическая и молекулярная диагностика;
- оценка ответа на лечение;
- правовые вопросы и комментарии;
- статистика и аналитика

Доступна также десктопная версия

Google Play App Store

Главная Метрики Общение Поиск Меню

Реклама



«Мы здесь не из-за денег».

Медицина в XXI веке: бизнес или предназначение?

Соотношение профессионального служения и коммерческой составляющей в медицине всегда вызывало интерес и широко обсуждалось. Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 заставило в очередной раз взглянуть на эту проблему — уже во многом по-другому, обращая внимание на ее неочевидные стороны.

МОРАЛЬ И ДЕНЬГИ

Претендующая на первенство коммерциализация медицины то оттесняется на задний план категориями морали, то берет верх, и эта борьба идет с переменным успехом. Вот что рассказывает об этом доктор Джордж Д. Ландберг (George D. Lundberg) — врач, преподаватель, многолетний редактор журнала Американской медицинской ассоциации (JAMA), издания Medscape и его сайта: «Когда в 1957 году я начал работать врачом, американская медицина уже имела много общего со сферой обслуживания. Но в середине 1960-х, когда сделались доступны денежные средства Программы национального медицинского страхования в США (Medicare), коммерческая составляющая стала заявлять о себе все отчетливее. В 1980–1990-е сложившаяся система располагала таким финансовым потенциалом, что деловые интересы откровенно преобладали. Однако с наступлением XXI века медицинский бизнес на наших глазах постепенно сдает свои позиции».

Доктор Кристина К. Кассель (Christine K. Cassel), известная многочисленными трудами по вопросам медицинской этики, называет обязательные для работающего в практической медицине качества:

1. Высокая степень индивидуальной и групповой самоорганизации.
2. Готовность помогать малоимущим без расчета на компенсацию.
3. Качественное оказание медицинской помощи.
4. Отсутствие установки на обогащение как первоочередной.
5. Соответствующий уровень знаний и хорошая обучаемость.
6. Практика самостоятельного принятия решений на основе имеющегося опыта.
7. Альтруизм.
8. Самопожертвование.
9. Способность к проявлению героических черт характера, когда это необходимо.
10. Высокий уровень ответственности перед обществом в следовании требованиям этики медицинских отношений.

Еще один известный специалист в этой области доктор Эдмунд Д. Пеллегрини (Edmund D. Pellegrino) считает: «Если в профессиональных отношениях в какой-то момент нужно принять трудное решение, следует положиться на того, кто способен поступиться собственными интересами». К этому хотелось бы добавить, что все перечисленные качества должны опираться на два краеугольных камня, на которых основывается психологический портрет медицинского работника: милосердие и активное сострадание (эмпатия) — это базовые требования к выбирающим данную профессию. Причем и то и другое должно проявляться в равной степени по отношению к пациенту, его окружению, коллегам и близким.

Известно выражение: «Когда становится очень трудно, самые стойкие выступают вперед». Раскрывая его смысл в свете нынешней пандемической ситуации, Дж. Ландберг продолжает: «Ассоциация американских медицинских колледжей (ААМС) сообщила о росте числа абитуриентов на 18 % в период пандемии. Между тем годом раньше эта цифра уменьшилась на 0,6 %. Будущее медицинского профессионализма, олицетворяемого сейчас новым поколением студентов-медиков с горящими глазами и заботливыми руками, кажется действительно безопасным. Медицинский профессионализм жив и процветает».

ДВУСТОРОННЕЕ СОГЛАШЕНИЕ

В основе медицины — моральное соглашение между врачом и пациентом, однократно установленное и непрерывно поддерживаемое. Однако без интеграции в рыночные отношения сейчас крайне сложно представить любую сферу деятельности, даже столь далекую от них, как, например, искусство. Безусловно, жертвенность всегда должна иметь подкрепление, в том числе материальное, но спасающий других не должен (и не может) постоянно думать о ее потенциальном финансовом эквиваленте. В то же время, по справедливому замечанию выдающегося драматурга Джорджа Б. Шоу, «никто так не опасен, как нищий врач, — даже нищий работодатель, даже нищий домовладелец». Решение, как часто бывает, состоит в рациональном — насколько это возможно — соблюдении баланса. В этой связи было бы целесообразным расширение института и представительства медицинского менеджмента, призванного заниматься проблемами подобного рода.

Сегодня мы видим, что существует и другая, неизмеримо большая цена настоящего профессионализма и чувства долга. Некоторые средства массовой информации ведут мартирологи медиков, умерших на своем посту при оказании помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией. Только в США за первый год распространения заболевания их количество превысило 3000 человек, а в России за тот же период ушли из жизни почти 500 врачей, медицинских сестер, санитаров и водителей медицинского транспорта. На сайте Medscape есть международный список скончавшихся от COVID-19 медработников и водителей (<https://www.theguardian.com/us-news/ng-interactive/2020/aug/11/lost-on-the-frontline-covid-19-coronavirus-us-healthcare-cneworkers-deaths-database>). По состоянию на март 2021 г. он насчитывал более 1800 имен, и эта цифра продолжает увеличиваться.

Все сказанное — еще один повод задуматься о нашей профессии, имея в виду не столько ее престиж, сколько действительную социальную значимость. На Западе, который у нас исторически ассоциировался с боль-

шей степенью коммерциализации любого вида деятельности, есть признаки того, что общество уже формирует внутри себя во многом иное, более взвешенное и менее «потребительское», отношение к медикам. Важно, чтобы оно сохранилось и после возвращения от затянувшегося пандемического сюрреализма к реалиям обычной жизни.

Что именно произошло за период пандемии в отношениях между врачами, пациентами и обществом в нашей стране, еще предстоит осознать. С одной стороны, люди действительно стали смотреть на докторов несколько иначе — с большим уважением, чего явно не хватало на протяжении последних лет. В последнее время наша специальность стремительно нисходила к положению сферы услуг, а врачи и другие медицинские работники воспринимались как обслуживающий персонал, а не спасители жизни и здоровья.

Однако пока неясно, произошли ли системные сдвиги в отношениях между медиками и реаль-

ными бенефициарами финансовой и общественной составляющей их труда (страховыми компаниями, политиками, администраторами, многочисленными контролирующими и карающими органами и т.д.).

Дадут ли врачам в России право в первую очередь думать именно о здоровье больных — или все вернется на круги своя и медики так и останутся обслуживающим персоналом, производящим прибыль для учреждений, экономящим ресурсы для государства и гасящим возмущение недовольных «обслуживанием» граждан в тех случаях, когда этих ресурсов выделено недостаточно?

Этот вопрос пока остается открытым. Ведь в России большинство врачей действительно могут уверенно сказать: мы здесь не из-за денег! Беда в том, что это утверждение практически не распространяется на медицинскую «надстройку», определяющую правила игры.

Юрий Никулин, к. м. н.

10 ЛЕТ RUSSCO
RUSSCO 10 YEARS

9 → 11 НОЯБРЯ • МОСКВА

XV

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н. Петрова

Ассоциация
Онкологов
России

COVID-free зона подробнее на rosoncoveb.ru

Реклама

Первичная профилактика фебрильной нейтропении при химиотерапевтическом лечении

В рамках Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2021» прошел симпозиум, посвященный современным возможностям достижения максимальной эффективности и безопасности противоопухолевой терапии. Участники мероприятия обсудили подходы к лечению фебрильной нейтропении у пациентов, получающих цитостатическую химиотерапию, и возможности профилактики данного осложнения с помощью пролонгированных биологических аналогов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Матти ААПРО

Профессор, президент Европейской онкологической организации, член совета директоров противоракового центра г. Женевы (Швейцария)



Антон Владимирович СНЕГОВОЙ

Д.м.н., зав. онкологическим дневным стационаром ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ



Людмила Григорьевна ЖУКОВА

Д.м.н., профессор, зам. директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова» ДЗМ.



от предшествующей антибактериальной терапии пациента, наличия у него катетера и т.д.

Профилактическое же использование Г-КСФ позволяет сократить длительность постхимиотерапевтической нейтропении и за счет этого снижает риск развития ФН, однако использование Г-КСФ по экономическим соображениям оправданно лишь у пациентов с высоким риском этого осложнения. Приведенный проф. Аапро алгоритм позволяет рассчитать риск развития фебрильной нейтропении (ФН) и определить показания к назначению Г-КСФ.

Однако сокращение риска развития ФН не является единственной целью применения Г-КСФ. За счет более быстрого восстановления уровня нейтрофилов использование Г-КСФ позволяет сохранить необходимую интенсивность химиотерапии (ХТ).

Но, как было отмечено выше, использование Г-КСФ является высокочувствительным методом лечения, особенно с учетом частоты применения этих препаратов. Как и для «основных» противоопухолевых препаратов, одной из ключевых возможностей увеличения доступности терапии Г-КСФ стало создание биоаналогов после окончания патентной защиты оригинальных молекул. С 2010 года EORTC одобрила использование биоаналогов филграстима — рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (рчГ-КСФ) — для профилактики ФН и ее осложнений. Сегодня биоаналоги филграстима активно используются в странах Европы. Причем если первоначально применялись препараты короткого действия, то в 2016 году вышло в свет клиническое руководство под редакцией профессора Кластерски, в котором впервые были рекомендованы пролонгированные формы пэгфилграстима. Такие формы подходят пациентам, которым неудобно делать ежедневные инъекции. Исследования показали, что однократная инъекция пролонгированных форм пэгфилграстима, произведенная спустя сутки после окончания курса ХТ, позволяет добиться как минимум не худших результатов, чем многократные инъекции короткодействующих форм Г-КСФ.

Представителем этой группы препаратов является эмпэгфилграстим (Экстимия®) — ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 30 кДа и с пролонгированным действием в результате снижения почечного клиренса. Эмпэгфилграстим связывается с рецептором Г-КСФ подобно филграстиму и пэгфилграстиму. Аналогично филграстиму эмпэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, заметно увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови уже в течение первых 24 часов после инъекции и вызывает небольшое

увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов.

По данным клинических исследований установлено, что однократное подкожное введение эмпэгфилграстима после каждого цикла миелосупрессивной цитотоксической терапии уменьшает продолжительность нейтропении 4-й степени примерно в два раза по сравнению с ежедневным введением филграстима. Частота возникновения ФН была сопоставима с частотой в группе пациентов, которым филграстим вводился ежедневно. Общая частота нейтропении после ХТ при однократном введении эмпэгфилграстима и ежедневном введении филграстима была сопоставима в первом цикле, а в последующих циклах наблюдалась явная тенденция к уменьшению с каждым циклом общей частоты нейтропении в группе эмпэгфилграстима по сравнению с группой филграстима.

Несмотря на то что при использовании любых форм Г-КСФ не удается избежать развития надир (минимального падения уровня нейтрофилов, обычно наблюдающегося на 7-й день после завершения химиотерапии), при использовании пролонгированных форм Г-КСФ восстановление после надир происходит быстрее, в связи с чем применение данных форм Г-КСФ в Европе и США сегодня является предпочтительным перед короткодействующими препаратами той же группы.

Основными целями применения Г-КСФ являются уменьшение вероятности фебрильной нейтропении и сохранение интенсивности химиотерапии для достижения необходимого эффекта противоопухолевого лечения.

Обсуждая доклад зарубежного коллеги, спикеры уточнили, что сегодня запущен процесс пересмотра вышеупомянутых рекомендаций EORTC, в том числе алгоритма выявления показаний к применению Г-КСФ. Следует ожидать расширения данных показаний в связи с появлением новых классов препаратов с гематологической токсичностью, предназначенных для лечения ряда ЗНО (в частности, ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6).

Также Л.Г. Жукова напомнила собравшимся, что даже при использовании профилактики и особенно в связи с пандемией COVID-19, затрудняющей процесс экстренной госпитализации при развитии ФН, пациентам необходимо иметь дома запас необходимых антибиотиков, перекрывающих спектр грамотрицательной флоры, чтобы при возникновении осложнений у онкологических больных была возможность немедленного начала антибактериальной терапии и, соответственно, оставался резерв времени для принятия дальнейших решений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Профессор А.В. Снеговой представил доклад о применении препарата Экстимия® в солид-

ной онкологии, а именно первый срез данных исследования DEFENDOR, реализованного в рамках реальной клинической практики. Молниеносное течение ФН с развитием сепсиса сопряжено с высоким числом летальных исходов (от 10 до 30 %), а значит, профилактика развития ФН имеет исключительную важность. Но, с другой стороны, для достижения необходимого эффекта противоопухолевого лечения должно быть в достаточной степени агрессивным, что сопряжено с известным цитотоксическим действием. Найти золотую середину при решении этих двух задач можно благодаря использованию препарата Экстимия®, который вводится однократно после каждого курса ХТ в дозе 7,5 мг (1 мл) и показан для снижения продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, проявляющихся ФН, при цитостатической терапии по поводу ЗНО. Спикер сообщил, что это единственный препарат ПЭГ-Г-КСФ, затраты на применение которого возмещаются в рамках ОМС как в круглосуточном, так и в дневном стационаре.

Далее Антон Владимирович рассказал, что в ходе данного исследования оценивали снижение частоты развития и продолжительности нейтропении, частоты возникновения ФН и инфекций, манифестировавших по причине ФН, у пациентов с солидными опухолями, получающих миелосупрессивную терапию.

В исследование включили 500 пациентов из 109 онкологических центров РФ. Среди участников выделяли группы пациентов высокого и низкого риска развития ФН, а также особую группу больных, которые по критериям алгоритма EORTC не попадали ни в группу высокого, ни в группу низкого риска, но, по мнению врача и на основании его клинического опыта, имели высокий риск дозолимитирующей нейтропении и по этой причине должны были получать исследуемый препарат.

Участники исследования страдали следующими видами ЗНО (в порядке убывания): рак молочной железы, опухоли органов пищеварения, новообразования женских половых органов, бронхов и легкого, предстательной железы и другие. Более 35,3 % больных имели статус по ECOG I, 68 % находились на III–IV стадиях заболевания. 25 % пациенток относились к старшей возрастной группе. Первичная конечная точка представляла собой относительную дозоинтенсивность миелосупрессивной терапии как отношение актуальной дозоинтенсивности к планируемой, выраженное в процентах. Полученные результаты спикер назвал весьма обнадеживающими: применение пре-

парата Экстимия® позволило сохранить запланированную дозоинтенсивность на уровне 80 % и более чем у 94,7 % пациентов.

DEFENDOR SPECIAL

Профессор Л.Г. Жукова представила на симпозиуме результаты многоцентрового исследования DEFENDOR SPECIAL в когорте пациенток с раком молочной железы (PMЖ). Авторы данной научной работы оценивали эффективность и безопасность комбинированной (нео) адъювантной терапии в сочетании с первичной профилактикой нейтропении эмпагфилграстимом. В исследование включались пациентки с PMЖ всех иммунофенотипов, с выбором режимов максимального риска развития ФН. Так, у пациенток, имеющих ранний HR+ и HER2- PMЖ, выбиралась схема ТС (паклитаксел + карбоплатин) в (нео) адъювантном режиме. Им проводилось 6 циклов ТС, после каждого из которых пациентки получали 1 мл препарата эмпагфилграстима в дозе 7,5 мг/мл. У пациенток, имеющих ранний HER2+ PMЖ, применяли режим TCHP (который докладчик назвала наиболее эффективным среди неоадъювантных режимов) с введением 1 мл препарата эмпагфилграстима в дозе 7,5 мг/мл после каждого цикла. При тройном негативном PMЖ назначали дозоуплотненные режимы: 4ACdd + 12 (P + карбо) либо 4ACdd + 4P. Пациентки с этими разновидностями PMЖ также получали 1 мл препарата эмпагфилграстима — по 7,5 мг/мл после каждого цикла ХТ. Целью лечения было достижение полной патоморфологической ремиссии (pCR), поэтому большинство пациенток получали ХТ в неоадъювантном режиме. Отдельно спикер подчеркнула, что в исследовании включались пациентки «серой зоны» с сомнительным риском развития ФН, которые получали режим ТС.

Первичной конечной точкой, как и в исследовании DEFENDOR, была относительная дозоинтенсивность терапии в каждом режиме, но для неоадъювантной ХТ достижение pCR

имело очень большое значение. Ведь бессобытийная выживаемость и общая выживаемость пациенток напрямую зависят от достижения pCR на этапе неоадъювантного лечения как при HR+ и HER2- PMЖ высокой степени злокачественности, так и при HER2+ и тройном негативном PMЖ. Пациенткам с локализованным PMЖ было показано органосохраняющее оперативное вмешательство, а затем эрадикация возможных микрометастазов и оценка чувствительности конкретной опухоли к проводимой схеме лечения. У пациенток с первично-неоперабельным PMЖ сначала пытались добиться операбельности опухоли, а дальнейшие этапы лечения были такими же, как и в группе локализованного PMЖ.

Для решения поставленных задач потребовалось:

- соблюдать сроки начала ХТ после постановки диагноза и сроки выполнения операции после проведенного неоадъювантного лечения;
- поддерживать запланированную дозоинтенсивность ХТ, поскольку ее снижение приводит к сокращению общей выживаемости больных на 37 %. В ряде исследований было показано, что при уменьшении дозоинтенсивности адъювантной терапии PMЖ с редукцией дозы ниже 65 % выживаемость не отличалась от плацебо;
- добиться pCR, которая отражает чувствительность опухоли к проводимой терапии и определяет дальнейший прогноз заболевания.

По данным ранее проведенных исследований, наилучший прогноз безрецидивной выживаемости при тройном негативном PMЖ имели пациентки, лечение которых включало препараты платины.

Спикер привела удручающие данные реальной клинической практики по оценке относительной дозоинтенсивности лечения пациенток

с PMЖ в США. Речь идет о 16233 больных, получавших 20 схем цитотоксического лечения, 10435 из которых имели ранний PMЖ. Число случаев несоблюдения дозоинтенсивности в этом исследовании Л.Г. Жукова сочла катастрофическим: от 15 до 40 % пациентов не получали терапию в полном объеме. Докладчик подтвердила, что ФН является одним из самых частых и грозных осложнений ХТ, оказывающих дозозимитирующее действие, а решением данной проблемы назвала профилактическое использование Г-КСФ.

Далее Людмила Григорьевна перешла к изложению результатов исследования DEFENDOR SPECIAL, в которое были включены 87 пациенток (для промежуточного анализа использовали данные 76 пациенток, которые получили хотя бы одну дозу препарата Экстимия® при проведении (нео) адъювантной терапии). Приблизительно у 1/3 участниц был первично-неоперабельный PMЖ, причем у большинства женщин, включенных в исследование, PMЖ имел II или III степень злокачественности с достаточно высоким уровнем пролиферативной активности. Все 34 пациентки с HER2+ PMЖ завершили запланированные 6 циклов терапии по схеме 6 TCHP (13 были прооперированы), общей pCR удалось достичь у 77 % (в то время как по данным литературы максимальный достигнутый показатель pCR составлял 55,7 %), частота объективного ответа составила 85 %. Относительная дозоинтенсивность терапии в этой группе равнялась 89 %. 4 пациентки с тройным негативным PMЖ завершили все циклы лечения и были прооперированы, относительная дозоинтенсивность за курс составила 87 %, общей pCR удалось достичь у всех 100 % участниц (исторический контроль — 60 % максимум), объективного ответа — у 77 %.

Из 12 пациенток «серой зоны» с HR+ и HER2- PMЖ у 4 удалось добиться операбельного

статуса. Относительная дозоинтенсивность терапии в этой группе составила 83 %, объективный ответ — 75 %. У 8,3 % больных в ходе терапии наблюдалось прогрессирование PMЖ, что потребовало смены схемы лечения. Частоту морфологических ремиссий в этой группе докладчик назвала достойной, в то время как по историческим литературным данным pCR у таких больных обычно составляет всего 4–8 %.

Спикер обратила внимание на крайне низкую частоту гематологических нежелательных явлений (НЯ) терапии в исследовании: нейтропении 4-й степени тяжести, равно как и ФН, наблюдались у 1,3 % участниц (что соответствует 1 пациентке). Причем эти НЯ возникли в период получения пациентками не препарата Экстимия®, а филграстима короткого действия (не будем забывать, что исследование проводилось в условиях реальной клинической практики). Приведенные данные относились к режиму TCHP, в то время как в режиме ТС подобных НЯ вообще не наблюдалось.

В исследовании DEFENDOR SPECIAL не зарегистрировано ни одного случая прекращения терапии или пропуска цикла ХТ из-за нейтропении. На фоне применения эмпагфилграстима не было зарегистрировано ни одного случая развития ФН и нейтропении 4-й степени тяжести. Частота pCR у пациентов, прошедших радикальное вмешательство после проведенного курса терапии, превышает исторические контроли. Также на фоне применения эмпагфилграстима увеличивается приверженность пациентов к лечению. Таким образом, использование препарата Экстимия® для первичной профилактики ФН сегодня становится неотъемлемым компонентом режима химиотерапевтического лечения.

Екатерина Демьяновская, к. м. н.

ЭКСТИМИЯ®

эмпагфилграстим

ТЕРАПИЯ ПОЛНОСТЬЮ И В СРОК

Профилактика нейтропении даёт возможность в 1,5 раза чаще проводить химиотерапию с сохранением дозоинтенсивности в полном объеме в установленные сроки¹

Препарат Экстимия® эффективнее филграстима при профилактике нейтропении²:

- 1,5** Более чем в 1,5 раза снижает частоту развития нейтропении
- 2** В 2 раза сокращает длительность нейтропении

Требуется всего 1 инъекция препарата Экстимия® после каждого введения химиопрепаратов³

Экстимия® — единственный препарат Г-КСФ пролонгированного действия для профилактики нейтропении⁴, включённый в ЖНВЛП⁵



RULEX/001/21/05/2020

¹ R. C. F. Leonard et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer: by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. *Annals of Oncology* 00: 1–8, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv389

² Криворучко П.В., Будаева С.Н., Нечаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпагфилграстим) у пациенток с диагнозом «рак молочной железы»: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования II фазы. *Современная онкология*, 2015; 17 (2): 45–52.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Экстимия®. Регистрационный номер: ЛП-000000. Монофарма. Фармацевтическое название: эмпагфилграстим.

⁴ Под ред. академика РАН Давыдова М.И., Конюченко И.Б., Снеговой А.В. и др. Протоколы клинических рекомендаций по лечению больных в онкологии. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: АБВ-пресс, 2019. — 240 с.

⁵ ГП РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 г.» <http://static.government.ru/media/files/K1RPUzszF2gmvwTkw74PCASa17Kgd.pdf>

РЕКЛАМА

BIOSCAD
Biotechnology Company

Московский онкологический форум — знаковое событие столичного здравоохранения

20–21 мая в Москве в Центральном выставочном зале «Манеж» состоялось важное мероприятие для онкологов и врачей смежных специальностей — Московский онкологический форум – 2021. В рамках деловой программы за два дня прошло более 100 сессий, выступили 349 спикеров, в том числе 52 докладчика из-за рубежа. На выставке были представлены 664 экспоната, проведено более 600 мастер-классов на стендах. Деловую программу форума посмотрели и приняли в ней участие около 18 тысяч человек как в онлайн-, так и в офлайн-режиме.

АВТОРИТЕТНЫЙ СОСТАВ

Среди докладчиков Московского онкологического форума были генеральный директор НИИЦ радиологии МЗ РФ Андрей Каприн, директор МКНЦ им. А.С. Логинова Игорь Хатьков, главный уролог Минздрава России Дмитрий Пушкарь, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог и главный врач ГКБ №40 Денис Проценко, главный врач ГБУЗ «Морозовская ДКБ», главный специалист-неонатолог ДЗМ Валерий Горев и многие другие.

К участию в форуме привлекли и зарубежных спикеров. Состоялись очные выступления президента Европейского общества толоракальных хирургов Жильбера Массарда, профессора урологии Университета Модены и Реджо Эмилии Бернардо Рокко (Италия), зав. отделением трансплантации костной ткани клиники гематологии, онкологии и онкоиммунологии Университета Шарите Игоря Вольфганга Блау (Германия), директора Международного центра рака молочной железы в Барселоне Хавьера Кортеса (Испания), вице-президента онкологического центра в Онтарио Линды Рабенек (Канада) и ряда других иностранных специалистов.

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ

О том, что столичная онкологическая служба достойно встретила и выдержала удар пандемии, заявил на заседании круглого стола «Уроки пандемии для онкологии» руководитель Департамента здравоохранения Москвы А.И. Хрипун. Москве действительно удалось сохранить и нарастить объем медицинской помощи онкологическим больным по сравнению с прошлым годом. Алексей Иванович сообщил, что в 2020 году число пролеченных пациентов возросло на 33 % по сравнению с 2019-м. Ни один онкологический стационар не был перепрофилирован под лечение пациентов с коронавирусной инфекцией. Продолжились начатые еще до пандемии модернизация и переоснащение онкологических медицинских учреждений столицы. Сохранились объемы лекарственного обеспечения. Химио- и лучевую терапию получали все пациенты, нуждавшиеся в этих видах лечения.

Страдающие злокачественными новообразованиями тоже заражаются и болеют новой коронавирусной инфекцией: их доля среди всех больных COVID-19 в Москве составляет 1,5–2,5 %, тогда как в Нью-Йорке — 6 %, в Италии — 8 %. Столь заметная разница в цифрах обусловлена действенными мерами профилактики коронавирусной инфекции среди онкологических пациентов в Москве. Сразу после начала пандемии таких больных отнесли к группе высокого риска и организовали для них тестирование на COVID-19 в необходимом объеме. В каждом онкологическом стационаре создали обсерватор со всеми условиями для изоляции пациентов до получения результатов теста. У онкологических больных появились персональные ассистенты из числа сотрудников МФЦ. Контроль состояния пациентов

начали осуществлять дистанционно, текущее консультирование перешло в телемедицинский формат, рецепты стали выписывать на 180 дней, чтобы уменьшить необходимость дополнительных визитов в медучреждения.

А. Хрипун подчеркнул, что московская медицина и онкологическая служба еще до пандемии располагали большим запасом прочности в виде системы многопрофильных стационаров с одним из самых высоких уровней оснащения ИВЛ и реанимационными койками. Это позволило развернуть достаточное количество коек для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, не затрагивая интересы госпитальных баз онкологического профиля. Исходно высокий уровень информатизации столицы позволил в кратчайшие сроки создать единую цифровую платформу ведения пациентов с COVID-19. Развитая сеть городских поликлиник стала базой для создания КТ-центров, в которых также были внедрены современные цифровые технологии. Например, широко использовались возможности искусственного интеллекта, распознающего на снимках отклонения от нормы и подсказывающего врачу, на что обратить особенно пристальное внимание.

Представитель ВОЗ в России Мелита Вуйнович на открытии форума отметила беспрецедентный пример Москвы, не только не снизившей, а, напротив, нарастившей масштабы помощи онкологическим больным во время пандемии.

ВЫСТАВКА В МАНЕЖЕ

Во внутреннем пространстве Манежа в дни форума работала масштабная выставка с тематическими стендами. У входа на нижний уровень посетителей встречал демонстрационный вариант уникальной системы для малоинвазивной хирургии da Vinci Xi. Многократное увеличение изображения в HD-формате позволяет получить естественный трехмерный обзор операционного поля с высокой четкостью. Гибкость структуры дает возможность устанавливать роботизированную систему даже в небольших операционных (от 36 м²). Желающие могли пройти мастер-класс по наложению швов на демонстрационном варианте da Vinci Xi, а также попробовать себя в роли эндоскописта на стационарной установке, позволяющей с помощью сменных насадок проводить бронхо-, колоно- или гастроскопию со спектром дополнительных опций (таких как, например, лаваж).

С декабря 2019 года Москва выступает флагманом программы контрактов жизненного цикла, по которой оборудование для нужд медицинских учреждений закупается преимущественно напрямую у производителей. За 2020 год было приобретено более 6 тыс. таких приборов, включая более 1,5 тыс. единиц тяжелой медицинской техники. В результате парк тяжелой медтехники обновился

почти на 90 %. В рамках поставок на 2020–2023 годы закуплено более 4,6 тыс. единиц сложного высокотехнологичного медицинского оборудования: 41 ангиограф, 132 компьютерных томографа, 101 магнитно-резонансный томограф, 2926 аппаратов УЗИ, 193 рентгенографических аппарата типа U-дуга, рентгенодиагностические аппараты, маммографы, эндоскопическое оборудование и другая техника. Вслед за столицей к программе планируется подключить и другие регионы России.

На стенде «Лучевая и инструментальная диагностика Москвы» презентовали виртуальный шлем, с помощью которого участники смогли взглянуть на диагностическое исследование глазами рентгенолаборанта. Демонстрировалась также система распознавания речи врача, которая упрощает и ускоряет работу с документацией, позволяя доктору надиктовывать необходимые записи, а не вносить их в компьютер вручную. В течение двух дней работы форума на стенде также прошли интерактивные мастер-классы по проведению скрининга

и практическому применению манекенов-фантомов, которые используются в центрах аккредитации московских врачей.

В 2017 году стартовал проект «Московский скрининг рака легкого» при поддержке столичного Департамента здравоохранения с применением низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Сейчас для распознавания скрининговых КТ ОГК тестируется новый метод принятия решений с использованием искусственного интеллекта и компьютерного зрения. В ЕМИАС интегрирован радиологический информационный сервис как единая платформа для хранения и доступа к результатам лучевых исследований, проведенных в Москве. По словам Алексея Хрипуна, прикладная программа мероприятия, уникальный состав спикеров с мировыми именами дали правильный импульс онкологическому сообществу. Сохранить его поможет Московское онкологическое общество — организация, создание которой стало одним из важнейших результатов форума.

Ольга Безрукова, к. м. н.



«ЧАС ОНКОЛОГИИ С ПОЛИНОЙ ГАБАЙ»

проект создан Фондом поддержки противораковых организаций в партнерстве с юридической компанией «Факультет медицинского права»

Габай Полина Георгиевна

адвокат, учредитель юридической компании «Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», член Союза журналистов России, Международной федерации журналистов



«Час онкологии с Полиной Габай» – регулярный цикл видеоэфиров, посвященных правовым и острым вопросам оказания и организации онкологической помощи. Целый час в прямом эфире адвокат Полина Габай и приглашенный гость-эксперт отвечают на вопросы слушателей, разбирают насущные задачи и кейсы, дают актуальные советы. Также адвокат делает краткий обзор по самым важным изменениям в сфере медицинского законодательства.

ВРЕМЯ ЭФИРОВ:

каждую вторую среду месяца
18.00–19.00 по московскому времени
Youtube-канал «Вместе против рака»



Хавьер Кортес: о новых трендах и лечении рака молочной железы в Испании

В рамках Московского онкологического форума – 2021, прошедшего в конце мая в Манеже, эксклюзивное интервью нашей газете дал один из ведущих онкоммаммологов в мире, директор Международного центра рака молочной железы (IBCC) в Барселоне, основатель и вице-президент Научно-исследовательского центра MedSIR (Барселона и Нью-Джерси) доктор Хавьер Кортес.

— Как устроена система оказания медицинской помощи больным раком молочной железы (РМЖ) в Испании? Является она бесплатной или лечение финансируют сами пациентки?

— Медицинская помощь при раке молочной железы в Испании оказывается по двум направлениям. Первое, самое распространенное (им пользуются около 78 % женщин с РМЖ), — это помощь в рамках программы социального страхования. Она покрывает 99,9 % расходов по диагностике и лечению РМЖ и полностью финансируется правительством страны. И еще около 20–30 % пациенток прибегают к услугам частной медицины. Нередко женщины совмещают сразу две программы в процессе лечения одного заболевания: часть исследований и терапии проходят бесплатно, по социальной страховке, а часть оплачивают самостоятельно. У пациенток всегда есть выбор.

— Отличаются ли частные клиники Испании от обычных больниц лучшим оснащением, более широким перечнем исследований и возможностей лечения?

— Иногда новые методики лечения и передовые технологии, одобренные Европейским медицинским агентством, не покрываются социальной страховкой. Почему? Вероятно, ввиду высокой стоимости, которая делает невозможной включение этих препаратов или методик в программу социального страхования. Иногда, наоборот, частные клиники считают невыгодным проведение отдельных дорогостоящих процедур, а правительство одобряет их и включает в социальное страхование. Оснащенность и наличие того или иного оборудования зависят от конкретной клиники — государственной или частной. Ведь у разных медицинских учреждений и технические возможности разные. Поэтому лучшей стратегией для пациента я считаю поиск своего доктора, опытного специалиста, который составит самую подходящую для конкретного больного схему лечения, используя передовые возможности государственной и частной медицины.

— Если вы располагаете статистикой по РМЖ в Испании, приведите цифры, пожалуйста.

— Частота РМЖ в нашей стране продолжает ощутимо увеличиваться. Еще 5–7 лет назад ежегодный прирост составлял 25–26 тыс. новых случаев в год. В последние годы данная цифра увеличилась до 33–34 тыс. Возможно, это связано с улучшением качества диагностики или работой скрининговых программ. Из этих 33–34 тыс. приблизительно у 6–7 тыс. каждый год диагностируются распространенные метастатические формы РМЖ на IV стадии.

— Вы упомянули скрининг РМЖ. Насколько масштабно он проводится в Испании?

— В Испании ему уделяют очень большое внимание. Скрининг охватывает женщин



50–69 лет, но, по моему личному мнению, этого недостаточно. Благодаря повышению качества жизни ее продолжительность постоянно увеличивается, и, соответственно, все больше женщин перешагивают 69-летний рубеж. Испанки часто доживают до 85 лет и более. Поэтому я считаю, что нам следует расширить верхнюю границу возраста для женщин, подлежащих скринингу на предмет РМЖ. В частном сегменте у нас уже есть такая практика.

— Какие методики используете при скрининге РМЖ?

— Мы придерживаемся доказательной медицины и применяем только те инструменты, которые показали достоверное снижение смертности от РМЖ. По поводу периодичности консенсуса нет: я рекомендую проходить скрининг ежегодно, но другие профессиональные сообщества советуют делать это раз в 2 года. Что касается инструментальных методик, обычно у нас проводятся осмотр и ультразвуковое исследование молочных желез. При выявлении специфических ключевых мутаций, достоверно повышающих риск развития РМЖ, мы рекомендуем чередовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез и маммографию. Один раз в полгода проводится МРТ, еще через полгода выполняется маммография.

— То есть при скрининге вы изучаете генетические маркеры?

— Да, мы достаточно широко используем генетические панели для выявления женщин с высоким риском РМЖ и особенно активно это делаем непосредственно в популяции высокого риска. Это позволяет уточнить прогноз и избежать неоправданного использования химиотерапии (ХТ). Например, при выявлении опухоли, экспрессирующей гормональные рецепторы, первоначально проводится оперативное лечение, но в дальнейшем многие из таких пациенток не нуждаются в химиотерапии. Есть и другие больные: им ХТ показана в сочетании с гормональной терапией. Генетические исследования помогают нам выработать оптимальную тактику.

— Сколько генов обычно включают в панель?

— На этапе уточнения риска развития генетически детерминированного РМЖ мы исследуем 18–20 ключевых генов. Если речь идет об определении риска рецидива РМЖ, то прогностические панели могут отличаться: панель OpcoType, позволяющая прогнозировать рецидив РМЖ, состоит из 21 гена, а панель MammaPrint, с помощью которой определяют риск рецидива в течение 10 лет после удаления первичной опухоли, включает в себя 70 генов.

— Один из ваших докладов на Московском онкологическом форуме посвящен иммунотерапии при РМЖ. Какое место вы отводите этому виду терапии в современных схемах лечения РМЖ?

— Иммунотерапия — перспективное направление, которое активно развивается во многих областях онкологии и уже используется не только при РМЖ, но и при раке легкого, меланоме и других видах злокачественных новообразований с хорошими результатами в отношении улучшения прогноза для пациентов. В зависимости от экспрессии рецепторов эстрогенов и рецепторов эпидермального фактора роста при РМЖ выделяют 3 вида опухоли: гормо-

негативный РМЖ. У таких пациенток иммунотерапия в сочетании с ХТ примерно в 40 % случаев способствует увеличению длительности контроля заболевания и даже, возможно, увеличению показателя общей выживаемости в течение 3–4 месяцев. Сейчас эти данные уточняются.

— Как относитесь к феномену гиперпрогрессирования на иммунотерапии?

— Гиперпрогрессирование при применении иммунотерапии встречается крайне редко — не чаще 2–3 % случаев. Более вероятно, что клиницист столкнется с псевдопрогрессированием — увеличением размера первичной опухоли при первом контрольном обследовании после начала иммунотерапии за счет отека и лимфоцитарной инфильтрации. В дальнейшем, при продолжении лечения, размер опухоли уменьшается. Отличить псевдопрогрессирование от истинного сложно, для этого мы отслеживаем онкомаркеры в динамике и, конечно, обращаем особое внимание на клинические симптомы и жалобы пациента, такие как боль и общее самочувствие. Более точный ответ может дать контрольная компьютерная томография через 3–4 недели, а подтверждает результат биопсия новообразования, когда в ткани опухоли выявляется большое количество лимфоцитов.



нозависимый рак, HER2-положительные опухоли и весьма специфический тройной негативный РМЖ, который выявляется примерно у 15 % пациенток. У этих 15 % констатируется наихудший прогноз, поскольку не работает гормонотерапия, а таргетная обычно не используется. И тут мы возлагаем большие надежды на ингибиторы иммунных контрольных точек.

— Какой режим иммунотерапии наиболее оправдан?

— Иммунотерапия может назначаться в неoadьювантном режиме, то есть предшествовать хирургическому лечению для уменьшения размеров новообразования и снижения активности его роста. Но есть и другие случаи, например метастатический тройной

— Одобрена ли в Испании иммунотерапия для лечения РМЖ по программе государственных гарантий медицинской помощи?

— При лечении пациенток с РМЖ на ранних стадиях в неoadьювантном режиме иммунотерапия пока не одобрена ни в Европе, ни в США. Но, с учетом впечатляющих данных клинических исследований, некоторые частные клиники допускают такой режим применения иммунотерапии, и я назначал его некоторым моим пациенткам. При метастатическом РМЖ иммунотерапия покрывается страховкой в государственных и некоторых частных клиниках, но на сегодняшний день их меньшинство.

Беседовала Екатерина Демьяновская

Новые возможности лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

С 21 по 27 июня 2021 года в Санкт-Петербурге уже в седьмой раз прошел международный онкологический форум «Белые ночи» — одно из крупнейших ежегодных мероприятий в области онкологии, объединяющее широкий круг специалистов из России, ближнего и дальнего зарубежья. На протяжении недели онкологи и смежные специалисты делились знаниями и обсуждали актуальные вопросы, в том числе касающиеся появления новых высокоэффективных препаратов. Одному из них был посвящен симпозиум компании Bayer, которая в этом году выводит на рынок препарат даролутамид, предназначенный для лечения больных неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

ПЕРЕЛОМНЫЙ МОМЕНТ

На мероприятиях онкофорума «Белые ночи — 2021» не раз говорилось о том, что буквально на наших глазах происходит переломный момент в лечении онкологических заболеваний. Это связано с созданием новых высокоэффективных препаратов, позволяющих не только повышать показатели выживаемости, но и сохранять высокое качество жизни онкобольных. Данная тема подробно обсуждалась на симпозиуме, посвященном современным возможностям лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ). С докладами на этом мероприятии выступили:



**Борис
Яковлевич
Алексеев**

Д. м. н., профессор, онколог-уролог, ученый секретарь РООУ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ;



**Всеволод
Борисович
Матвеев**

Д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, президент Российского общества онкоурологов;



**Мария
Игоревна
Волкова**

Д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, ученый секретарь московского регионального отделения Российского общества онкоурологов.

В БОРЬБЕ ЗА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

В.Б. Матвеев напомнил, насколько важно для больных нмКРРПЖ сохранение качества жизни и привычных видов деятельности на фоне проводимого медикаментозного лечения. Большинство таких пациентов имеют минимальный набор симптомов со стороны РПЖ, активны в семье и социуме, продолжают работать, но при этом нередко отягощены профилем коморбидности в виде сахарного диабета и артериальной гипертензии, а значит, вынуждены принимать препараты еще и по поводу данных заболеваний. Что касается непосредственно нмКРРПЖ, то для больных имеют значение не только показатели общей выживаемости, но и время до развития биохимического прогрессирования — в первую очередь уровень простатического специфического антигена (ПСА) и время его удвоения.

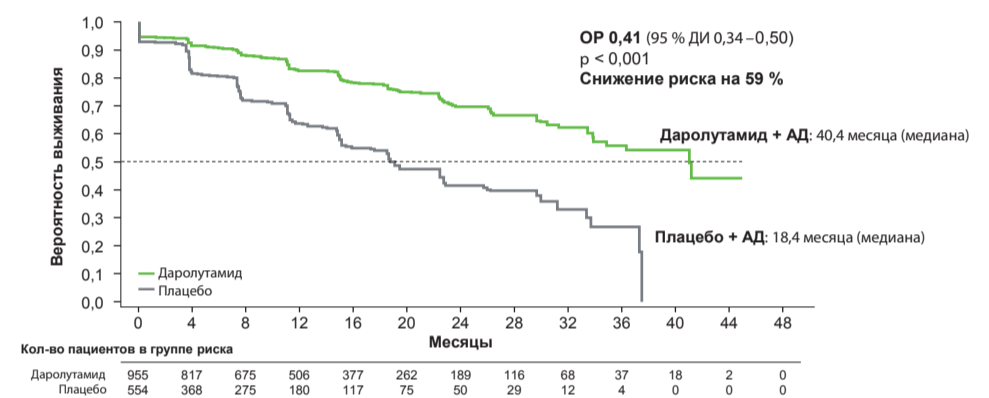
О риске прогрессирования рака предстательной железы с вероятностью появления отдаленных метастазов принято судить по времени удвоения ПСА (ВУПСА) — наилучший прогноз имеют пациенты с показателем ВУПСА 8–10 месяцев. После перехода нмКРРПЖ в мКРРПЖ риск смерти от любых причин увеличивается с 16 % до 56 %, а при появлении костных метастазов 5-летняя выживаемость сокращается до 3 %. Раннее применение антиандрогенов нового поколения у пациентов с нмКРРПЖ при регистрации ВУПСА на сроке менее 10 месяцев позволяет значимо увеличить время до прогрессирования РПЖ, поэтому назначение данных препаратов в комбинации с андрогенной депривацией у больных данной категории прописано в клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России по лечению пациентов с РПЖ от 2020 года.

Препараты этой группы позволяют сохранить привычное качество жизни и не вступают в конфликт с текущей терапией сопутствующих заболеваний. Даролутамид также включен в ведущие международные клинические рекомендации как один из препаратов для лечения пациентов с нмКРРПЖ при ВУПСА <10 мес. После получения результатов международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы ARAMIS в феврале 2021 года даролутамид был зарегистрирован на территории РФ и сейчас уже доступен российским пациентам.

БЕЗ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Результаты регистрационного исследования ARAMIS, которое проходило в том числе и в РФ (в нем приняли участие 105 пациентов в 19 клинических центрах), более подробно представил Б.Я. Алексеев.

РИС. 1. ARAMIS: ТЕРАПИЯ ДАРОЛУТАМИДОМ СПОСОБСТВОВАЛА ДОСТОВЕРНОМУ УВЕЛИЧЕНИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (ВБМ)



AD - андрогенная депривация; ДИ - доверительный интервал; ОР - относительный риск. Fizazi K, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:1235-1246.

Он отметил, что согласно критериям включения к участию допускались пациенты с нмКРРПЖ и ВУПСА <10 мес (у большинства — менее 6 мес), то есть с крайне высоким риском появления метастазов, не получавшие ранее химио- или иммунотерапию. В группе лечения дозировка даролутамида составляла 600 мг 2 раза в день. Все участники постоянно получали андроген-депривационную терапию. Применение даролутамида приводило к статистически достоверному и клинически значимому снижению риска прогрессирования: медиана выживаемости без появления отдаленных метастазов (медиана выживаемости без метастазирования, ВБМ) в группе даролутамида составила 40,4 мес, в то время как в группе андроген-депривационной монотерапии — всего 18,4 мес.

даролутамида и других препаратов, увеличивающих продолжительность жизни, 55 % участников из группы плацебо при появлении признаков прогрессирования.

Даролутамид также зарекомендовал себя как препарат, сохраняющий качество жизни пациентов. Его раннее назначение на стадии нмКРРПЖ позволило в 2 раза увеличить время до прогрессирования болевого синдрома и, соответственно, возникновения потребности в опиоидных анальгетиках, отсрочить начало агрессивной и часто плохо переносимой цитотоксической химиотерапии, продлить период до появления костных метастазов, которые могут приводить к инвалидизации, уменьшить на 67 % вероятность последующего назначения противоопухолевой терапии.

Назначение даролутамида позволило снизить вероятность отдаленного метастазирования или смерти на 59 % и увеличить продолжительность жизни, уменьшив риск смерти на 31 %, а его эффективность не зависела от возраста пациентов, исходного уровня ПСА, степени дифференцировки опухоли

Назначение даролутамида позволило не только снизить вероятность отдаленного метастазирования или смерти на 59 %, но и увеличить продолжительность жизни, уменьшив риск смерти на 31 %, согласно анализу показателя общей выживаемости. Препарат продемонстрировал высокую эффективность вне зависимости от возраста пациентов, исходного уровня ПСА, степени дифференцировки опухоли и прочих факторов. Разница в продолжительности жизни в группах была достоверной, даже несмотря на кроссовер — назначение

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Доклад М.И. Волковой был посвящен анализу переносимости даролутамида в исследовании ARAMIS. В начале выступления спикер отметила, что даролутамид является чистым ингибитором андрогенных рецепторов без влияния на системные стероиды и функцию костного мозга, что нашло отражение в благоприятном профиле безопасности препарата. Как известно, ингибиторам андрогенов 2-го поколения свойственна неврологическая токсичность, которая связана с их способностью проникать

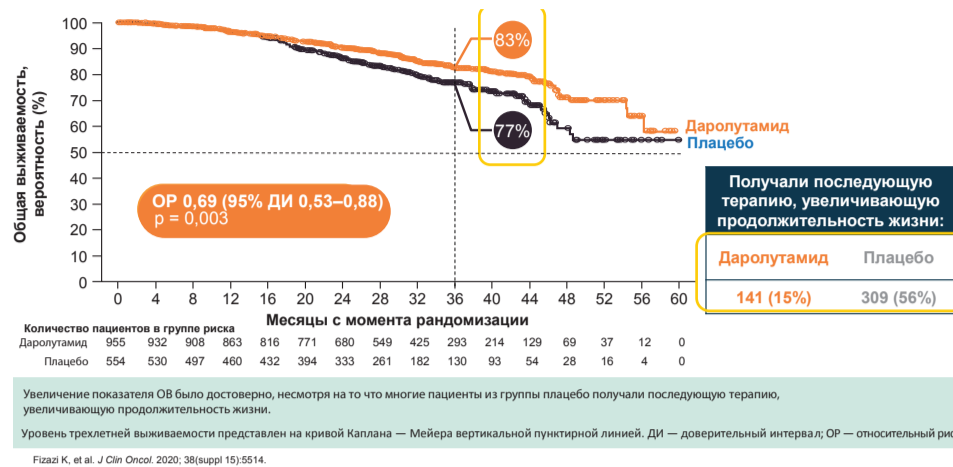
через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в силу малых размеров. Например, большая часть нежелательных явлений при применении энзалутамида и апалутамида выражалась следующими признаками неврологической токсичности: усталостью, головокружением, падениями и т.д.

По химической структуре даролутамид тоже представляет собой малую молекулу. Однако по сравнению с молекулами энзалутамида и апалутамида, обладающими ригидным ядром, молекула даролутамида отличается повышенной гибкостью, более высокой полярностью и большим потенциалом образования водородных связей, что обуславливает более низкую способность препарата проникать через ГЭБ.

В доклинических исследованиях концентрация даролутамида в головном мозге через 8 часов после экспозиции была в 50 раз ниже, чем у энзалутамида, и в 30 раз ниже, чем у апалутамида. Мария Игоревна подчеркнула, что благодаря эффективности препарата длительность лечения даролутамидом оказывается гораздо выше, чем плацебо, поэтому частота нежелательных явлений (НЯ) в протоколе ARAMIS рассчитывалась с поправкой на экспозицию.

Нежелательные реакции 3 и 4-й степеней тяжести и случаи отмены препарата из-за НЯ были представлены в группах даролутамида и плацебо с равной частотой. При анализе структуры неврологической токсичности оказалось, что такие реакции, как усталость и астения, обмороки, ухудшение памяти и другие когнитивные нарушения регистрировались в группе даролутамида и плацебо с одинаковой частотой. То же самое относилось и к регистрации гипертонии, артралгии, диарее, судорог и т.д.

РИС. 2. ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИИ ARAMIS: СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТИ НА 31%



ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

М.И. Волкова обратила внимание на сравнение профилей безопасности трех антиандрогенов 2-го поколения: даролутамида, энзалутамида и апалутамида. Сетевой метаанализ исследований ARAMIS, PROSPER и SPARTAN показал отсутствие разницы относительного риска НЯ и нежелательных реакций 3 и 4-й степеней тяжести антиандрогенов 2-го поколения и плацебо. Однако при анализе отдельных НЯ обнаружилось, что энзалутамид и апалутамид чаще, чем даролутамид, вызвали развитие усталости, а апалутамид чаще двух других препаратов данной группы вызывал развитие артериальной гипертонии и сыпи. Кстати, в отношении артериальной гипертонии, в том числе выраженной, даролутамид проявил себя как наиболее безопасный препарат из трех ингибиторов андрогенов 2-го поколения.

Отдельно М.И. Волкова упомянула, что в протоколе ARAMIS даролутамид значимо повы-

шал качество жизни пациентов, уменьшая уровень боли и выраженность мочевых симптомов. В качестве особого преимущества даролутамида спикер назвала его хорошую совместимость с основными препаратами, которые назначаются для лечения сопутствующих заболеваний.

В силу возрастных особенностей больные нмКРРПЖ имеют отягощенный коморбидный фон и принимают не менее одного препарата по поводу сопутствующих патологий: гипотензивные средства, антикоагулянты и антиагреганты, статины, антиаритмики, противовоспалительные, обезболивающие препараты и т.д. Лекарственные взаимодействия реализуются посредством конкурентных взаимодействий с транспортными белками и системой цитохромов. Исходя из этого, ингибиторы андрогенов 2-го поколения энзалутамид и апалутамид не рекомендуется назначать с достаточно широким спектром препаратов, среди которых антиаритмики,

гипотензивные средства, антибиотики, ингибиторы протонной помпы, антитромботические средства, антипсихотики и многие другие.

В отличие от «одноклассников» даролутамид обладает более благоприятным профилем лекарственных взаимодействий: его нежелательно назначать лишь с кларитромицином, рифампицином, розувастатином и карбамазепином. В рамках исследования ARAMIS частоты необходимости модификации терапии сопутствующих заболеваний в группах даролутамида и плацебо были сопоставимы. При дополнительном анализе пациентов, получавших статины, различий по частоте межлекарственных взаимодействий в группах даролутамида и плацебо обнаружено не было.

К преимуществам даролутамида относится его хорошая совместимость с препаратами, назначаемыми для лечения сопутствующих заболеваний

Сегодня даролутамид изучается для терапии пациентов с метастатическими, но при этом гормонально чувствительными формами заболевания. Первичный анализ данных исследования III фазы ARASENS (эффективность и безопасность препарата у пациентов с метастатическим гормонально чувствительным раком предстательной железы) ожидается в конце 2021 года.

Ольга Безрукова, к.м.н.

ВЫЖИВАНИЕ или **ЖИЗНЬ**
 при нмКРРПЖ

НУБЕКА® – новый ингибитор АР второго поколения, который достоверно увеличивал как время до развития метастазов, так и показатель общей выживаемости, сохраняя качество жизни пациента

У мужчин, получавших препарат НУБЕКА® + АДТ, по сравнению с монотерапией АДТ было продемонстрировано:

- 40,4 МЕСЯЦА медиана ВБМ¹
- 31% СНИЖЕНИЕ РИСКА смерти²
- СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА НЯ в сравнении с монотерапией АДТ²
- СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ по причине НЯ²

НУБЕКА® Международное непатентованное или группировочное наименование: даролутамид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве действующего вещества 300,0 мг даролутамида. **Показания к применению:** неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (нмКРРПЖ). **Противопоказания к применению** препарата НУБЕКА® не выявлены. Применение лекарственного препарата НУБЕКА® не требует особых указаний и мер предосторожности. **Принимают внутрь** во время еды по 2 таблетки целиком по 300 мг (600 мг даролутамида) два раза в сутки, эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг. Одновременно с терапией препаратом НУБЕКА® пациенты должны получать аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или им должна быть проведена билатеральная орхиэктомия. **Побочное действие.** Наиболее частой нежелательной реакцией (≥10% пациентов) была утомляемость. Также частыми нежелательными реакциями были сыпь и боль в конечностях. **Регистрационный номер:** ЛП-006760. Актуальная версия инструкции от 08.02.2021. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лейпциг, Германия. **Производство готовой лекарственной формы:** Орион Корпорейшн, Орионтияне, Эспоо, Финляндия. **Первичная упаковка, вторичная упаковка, выпускающий контроль качества:** Орион Корпорейшн, Йоенсуункату, Сало, Финляндия. Отпускается по рецепту.

Подробная информация (включая информацию о способе применения и дозы) содержится в полной версии инструкции по применению.

НЯ – нежелательные явления, АДТ – андроген-депривационная терапия, АР – андрогеновый рецептор, ВБМ – выживаемость без метастазирования, нмКРРПЖ – неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ОВ – общая выживаемость

Список литературы
 1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235-1246.
 2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-1049.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
 Тел.: +7(495) 231 1200. www.pharma.bayer.ru
 PP-NUB-RU-0005-1



Комбинированная иммунотерапия метастатического рака почки

Проблема почечно-клеточного рака (ПКР) актуальна не только из-за изменений в стандартах его лечения, но и из-за роста заболеваемости раком почки как в целом, так и в нашей стране. В 2020 году в России диагностировано более 20 тыс., а в мире – 431 288 новых случаев ПКР, причем, по оценкам ВОЗ, к 2040 году эта цифра может возрасти до 650 тыс. в год. Обнадеживает отчетливая тенденция к увеличению локализованных форм рака почки (64,2 %), но при этом вызывает тревогу тот факт, что примерно в 20 % случаев ПКР ежегодно регистрируется на IV стадии.

ИЗМЕНЕНИЕ СТАНДАРТОВ

В последние 15 лет наблюдается кардинальное изменение стандартов лекарственной терапии метастатического ПКР (мПКР), число случаев которого пополняется за счет прогрессирующего заболевания после хирургического лечения локализованного рака почки. Иммунотерапию (ИТ) цитокинами в 2005 году заменили таргетные препараты. В последние годы в клиническую практику были внедрены иммуноонкологические препараты (ИОП) ниволумаб, пембролизумаб и CTLA-4 (ипилимуаб). Способные точно блокировать межклеточную передачу противоопухолевого сигнала, они ингибируют рецептор программируемой клеточной смерти 1-го типа (PD-1), благодаря чему демонстрируют существенные преимущества для пациентов. Однако добиться максимальной эффективности позволяет комбинированная лекарственная терапия. Сегодня ИОП одобрены к применению в комбинации с таргетными ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Поскольку их совместное использование уже стало текущим стандартом лечения, можно смело говорить о наступлении эры комбинированной иммунотерапии мПКР.

Ингибиторы контрольных точек иммунитета и тирозинкиназы не только подавляют рост опухоли за счет различных механизмов действия, но и потенцируют эффекты друг друга. Синергизм их действия заключается в более полной реализации Т-клеточно-опосредованной противоопухолевой активности за счет способности тирозинкиназного ингибитора устранять иммуносупрессию, обусловленную васкулоэндотелиальными факторами (VEGF). Антиангиогенные препараты могут восстанавливать дифференцировку дендритных клеток, снижать уровень миелоидных клеток-супрессоров и уровни регуляторных Т-клеток. Происходит нормализация васкуляризации опухоли и уменьшение гипоксии, что способствует увеличению Т-клеточной инфильтрации. Иными словами, ИТК устраняют препятствия на пути действия ингибиторов контрольных точек.

В России сегодня зарегистрированы к применению три комбинации препаратов: две иммунотаргетные (пембролизумаб + акситиниб, авелумаб + акситиниб) и одна двойная иммуноонкологическая комбинация (ниволумаб + ипилимуаб). Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с мПКР по национальным стандартам, одобренным Министерством здравоохранения РФ в 2021, представлен в таблице. Из нее следует, что во всех группах прогноза рекомендуются в первую очередь схемы комбинированного лечения. Следует обратить внимание на то, что комбинация ниволумаба с ипилимуабом рекомендуется только для пациентов группы плохого и промежуточного прогноза.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

В регистрационном исследовании CheckMate-214 пациенты, не получавшие ранее терапии по поводу светлоклеточного мПКР, были рандомизированы в группу ниволумаба в комбинации с ипилимуабом (n = 550) или в группу сунитиниба (n = 546). Ниволумаб (3 мг/кг) назначался в комбинации с ипилимуабом (1 мг/кг) каждые 3 недели (всего 4 дозы), далее продолжалась терапия ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели). Сунитиниб пациенты получали в стандартном режиме — 4/2 в дозе 50 мг. Первичными конечными точками исследования были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота объективных ответов (ЧОО) в группе пациентов с промежуточным и плохим прогнозом.

Комбинация ниволумаба с ипилимуабом показала значимое увеличение ОВ пациентов по сравнению с сунитинибом в группе плохого и промежуточного прогноза. При наблюдении в течение 42 мес риск смерти снижался на 34 % при комбинированной терапии. В группе благоприятного прогноза терапия комбинацией препаратов не давала преимущества в ОВ по сравнению с использованием одного только сунитиниба, а ВБП оказалась даже выше на 10 месяцев при терапии сунитинибом. Преимущество ниволумаба в комбинации с ипилимуабом перед сунитинибом в ЧОО отмечалось также только в группе промежуточного и благоприятного прогноза (41,9 % против 26,8 %), а при благоприятном прогнозе объективные ответы чаще регистрировались при терапии сунитинибом.

Это значит, что при благоприятном прогнозе данная комбинация проигрывает таргетной терапии, так как, вероятно, в этом случае большее значение в развитии опухоли еще имеет ангиогенез, а не нарушение иммунного статуса. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3–4-й степени, связанными с иммунотерапией, были повышение уровней липазы (10 %), амилазы (6 %) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (5 %), тогда как в группе сунитиниба чаще встречались

гипертензия (17 %), усталость (10 %) и ладонно-подошвенный синдром (9 %). Частота всех нежелательных явлений 3–4-й степени составила 47 % и 64 % в группах ИТ и сунитиниба соответственно. Полная отмена терапии потребовалась 22 % пациентов в связи с невозможностью корректировки дозы ИОП. Важно отметить, что в данной комбинации ипилимуаб назначается в сниженной дозировке — 1 мг/кг. Таким образом, при более высокой эффективности комбинация ниволумаба и ипилимуаб приводит к развитию меньшего количества НЯ 3–4-й степени.

Поскольку совместное использование иммуноонкологических препаратов (ниволумаб, пембролизумаб, ипилимуаб) с таргетными ингибиторами тирозинкиназы стало текущим стандартом лечения, можно смело говорить о наступлении эры комбинированной иммунотерапии мПКР

ПЕМБРОЛИЗУМАБ + АКСИТИНИБ

Иммунотаргетная комбинация пембролизумаб + акситиниб одобрена в первой линии терапии мПКР по результатам исследования III фазы KEYNOTE-426. В нем комбинация пембролизумаба с акситинибом (n = 432) сравнивалась с сунитинибом (n = 429) при мПКР у ранее не леченных пациентов. Пембролизумаб (по 200 мг в/в каждые 3 недели) назначался в комбинации с акситинибом (5 мг внутрь 2 раза в сутки) в течение 24 месяцев. Сунитиниб пациенты получали в стандартной дозе в режиме 4/2. Экспрессия PD-L1, не являвшаяся критерием исключения, отмечалась у 59,3 % больных в группе комбинации и у 61,7 % — в группе сунитиниба.

Комбинация пембролизумаба и акситиниба стала первым сочетанием препаратов, позволившим значительно улучшить ОВ, ВБП и ЧОО при мПКР по сравнению с терапией сунитинибом. Существенные различия были статистически значимы во всех прогностических подгруппах, включая группы низкого, среднего и высокого риска, независимо от экспрессии PD-L1.

Пембролизумаб в комбинации с акситинибом почти вдвое снижает риск смерти (на 47 %). По обновленным данным исследования KEYNOTE-426, представленным на конгрессе ASCO в 2021 году, комбинация пембролизумаба с акситинибом подтвердила статистически значимое увеличение ОВ, ВБП и ЧОО по сравнению с сунитинибом. Медиана наблюдения в данном протоколе уже составила 42,8 месяца. При терапии комбинацией препаратов ЧОО равнялась 60,4 % против 39,6 %, частота полных ответов — 10,0 % против 3,5 % при терапии сунитинибом (p < 0,0001), а средняя длительность ответа при комбинированном лечении — 23,6 месяца.

При проведении анализа эффективности терапии в зависимости от группы прогноза IMDC показано, что пембролизумаб с акситинибом имеет выраженное преимущество в показателях ОВ, ВБП и ЧОО по сравнению с сунитинибом в группах промежуточного и плохого прогноза. При благоприятном прогнозе различия в ОВ и ВБП между группами сравнения практически отсутствуют, а ЧОО все же выше в группе комбинированного лечения на 18 % по сравнению с сунитинибом. Тем не менее данная комбинация не уступает в эффективности сунитинибу даже у пациентов с хорошим прогнозом и рекомендована в первой линии мПКР вне зависимости от группы риска в соответствии с протоколом Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (IMDC): степень рекомендации — А.

Что касается безопасности комбинированного лечения, то степень токсичности комбинации

СТАНДАРТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МПКР. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАКУ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ МЗ РФ, 2021 Г.

Группа прогноза Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (IMDC)	Режимы предпочтения		Альтернативные режимы	
	Препарат	Уровни убедительности рекомендаций	Препарат	Уровни убедительности рекомендаций
Хороший	Пембролизумаб + акситиниб Пазопаниб Сунитиниб	A A A	Бевацизумаб + ИФН-α Авелумаб + акситиниб	A A
Промежуточный	Ниволумаб + ипилимуаб Пембролизумаб + акситиниб	A A	Кабозантиниб Авелумаб + акситиниб	B A
Плохой	Ниволумаб + ипилимуаб Пембролизумаб + акситиниб	A A	Кабозантиниб Темсиролимус Авелумаб + акситиниб	B B A

пембролизумаба и акситиниба была в целом приемлемой, хотя число НЯ оказалось все же выше, чем в группе сунитиниба. НЯ 3–5-й степени тяжести, связанные с терапией, были отмечены у 62,9 % из 429 пациентов в группе пембролизумаба и у 58,1 % из 425 пациентов в группе сунитиниба. НЯ, приведшие к прекращению какой-либо терапии, имели место у 25,9 % пациентов в группе комбинированной терапии пембролизумабом и у 10,1 % пациентов в группе сунитиниба. Наиболее частыми НЯ 3–5-й степени (отмеченными у ≥ 10 % пациентов) были гипертензия (22,1 %) и повышение уровня АЛТ (13,3 %) в группе комбинированной терапии пембролизумабом и акситинибом, а также гипертензия (19,3 %) в группе сунитиниба. Анализ обновленных данных, представленных на конгрессе ASCO 2021 года, показал сопоставимые результаты по профилю безопасности комбинации препаратов.

АКСИТИНИБ + АВЕЛУМАБ

Второй иммунотаргетной комбинацией, одобренной для применения в первой линии мПМК, стала комбинация акситиниба с авелумабом. Авелумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против лиганда программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1). Кроме Т-клеточного иммунного ответа авелумаб активирует механизмы врожденного иммунитета — антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Опосредуемый натуральными киллерами (NK) прямой лизис клетки опухоли достигается за счет наличия у авелумаба интактного участка Fc-гамма, который способен связываться с соответствующими рецепторами на NK.

Комбинация авелумаба с акситинибом одобрена для применения в первой линии терапии мПМК на основании результатов иссле-

дования III фазы JAVELIN Renal 101. В группе сравнения также использовался сунитиниб. Первичными конечными точками являлись ВБП и ОВ у пациентов с положительной экспрессией PD-L1, а ОВ, ВБП, ЧОО и другие показатели в общей популяции пациентов относились ко вторичным целям исследования, что было отличительной особенностью данного протокола. Считается, что экспрессия PD-L1 у больных мПМК ассоциирована с худшим прогнозом и снижением эффективности таргетной терапии. Но по результатам исследования отмечалась достоверно большая ВБП в группе комбинации авелумаба с акситинибом по сравнению с сунитинибом как в популяции больных с PDL+, так и в общей популяции пациентов.

По обновленным данным исследования, представленным на конгрессе ASCO в 2021 году, комбинация авелумаба с акситинибом продолжает демонстрировать значимое преимущество по показателю медианы ВБП в сравнении с сунитинибом (13,9 мес против 8,5 мес соответственно). Важно, что преимущество комбинации препаратов сохраняется вне зависимости от группы прогноза IMDC. В общей популяции ЧОО была почти в 2 раза выше в группе авелумаба и акситиниба, чем в группе сунитиниба (52,5 % и 27,3 % соответственно). В группе благоприятного прогноза преимущество в ЧОО при терапии комбинацией препаратов достигало 30 %.

Профиль безопасности данной комбинации очень похож на профиль комбинации пембролизумаба с акситинибом. Следует отдельно отметить низкую токсичность комбинации авелумаба с акситинибом. Она сопоставима с монотерапией сунитинибом при сравнении НЯ любой степени тяжести. Наиболее часто наблюдались диарея, артериальная гипер-

тензия, слабость, ладонно-подошвенный синдром, гипотиреоз. Частота полной отмены терапии оказалась значительно ниже при терапии авелумабом и акситинибом (7,6 % против 13,4 %), а 10,8 % пациентов имели даже эскалацию дозы акситиниба. Таким образом, комбинация авелумаба и акситиниба показала значительные преимущества по сравнению с сунитинибом в не получивших ранее терапию когортах пациентов со светлоклеточным мПМК, как экспрессирующих PD-L1, так и вне зависимости от экспрессии PD-L1 и от группы прогноза IMDC.

Следовательно, комбинации ИОП с акситинибом демонстрируют отличные результаты терапии во всех группах прогноза первой линии терапии мПМК. Акситиниб не случайно выбран как ИТК для совмещения с ингибиторами контрольных точек иммунитета. Ранее ингибиторы контрольных точек пробовали сочетать с сунитинибом и пазопанибом, но исследования были завершены досрочно из-за высокой токсичности этих схем.

ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ

В исследованиях KEYNOTE-426 и JAVELIN Renal 101 пембролизумаб, авелумаб и акситиниб использовались в стандартных дозировках. Для акситиниба возможна эскалация дозы до 7 или 10 мг под контролем артериального давления. Комбинации с акситинибом менее токсичны за счет его селективности ингибирования рецепторов VEGFR 1, 2 и 3-го типов. Акситиниб — мощный ИТК второго поколения, который используется уже около 10 лет. Его эффективность в 50–450 раз выше, чем у ингибиторов VEGFR первого поколения.

Акситиниб блокирует рецепторы VEGFR в субнанолярных дозах препарата. Более высокая токсичность комбинаций с ингибито-

рами VEGFR первого поколения объясняется тем, что они блокируют и другие мишени, например рецепторы фактора роста тромбоцитов PDGFR и другие тирозинкиназы (b-Raf, KIT и FLT-3), которые не подавляет акситиниб. Эта нежелательная активность влияет на профиль токсичности ИТК первого поколения, и, вероятно, более селективные ингибиторы рецепторов VEGFR, такие как акситиниб, могут иметь более высокую эффективность.

Таким образом, три лекарственных комбинации с ингибиторами контрольных точек одобрены к применению в нашей стране и рекомендованы стандартами Минздрава РФ в 2021 году. Каждая комбинация препаратов имеет высшую степень рекомендации и обладает более высокой эффективностью по сравнению с таргетной монотерапией сунитинибом. Комбинации с акситинибом могут применяться у всех пациентов вне зависимости от группы прогноза IMDC, а комбинация двух ИОП — ниволумаба и ипилимумаба — только у пациентов из группы промежуточного и неблагоприятного прогноза. Место ИТК сунитиниба и пазопаниба сохраняется в рекомендациях только в группе благоприятного прогноза.

Несмотря на использование комбинированной лекарственной терапии, токсичность схем с акситинибом сопоставима с монотерапией сунитинибом за счет большей селективности акситиниба. Токсичность двойной иммунотерапевтической комбинации отличается по спектру НЯ от таргетной терапии, но также весьма умеренна за счет применения ипилимумаба в редуцированной дозировке. Все препараты, используемые в вышеперечисленных комбинациях, зарегистрированы в нашей стране и доступны для применения.

Анна Маркова, к.м.н.

СТАВЬТЕ СИЛЬНУЮ ПАРУ ВПЕРЕД

БАВЕНСИО® + акситиниб: новая комбинация иммуноонкологического препарата и ингибитора тирозинкиназы в первой линии терапии распространенного ПКР

БАВЕНСИО®
авелумаб
в комбинации с акситинибом

Комплементарный
механизм
ингибирования PD-L1
и ангиогенеза

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: В комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых

MERCK Pfizer

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Бавенцио®

РФ: ЛП-005886 с изменениями от 23.11.2020г. МНН: Авелумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон содержит действующее вещество: авелумаб 200,0 мг, вспомогательные вещества: D-маннитол, ледяная уксусная кислота, полисорбат 20, натрия гидроксид, вода для инъекций. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: - Монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов с метастатической почечно-клеточной карциномой (МКК) - в комбинации с акситинибом в качестве терапии первой линии при распространенном почечно-клеточном раке у взрослых. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: - Гиперчувствительность к препарату БАВЕНСИО® или любому компоненту препарата в анамнезе; - Детский возраст до 18 лет; - Нарушение функции почек и печени тяжелой степени тяжести; СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Терапия должна начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата БАВЕНСИО® при монотерапии составляет 800 мг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели. Применение препарата БАВЕНСИО® следует продолжать в соответствии с рекомендуемой схемой до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Рекомендуемая доза в комбинации с препаратом акситиниб - 800 мг препарата БАВЕНСИО® внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели и 5 мг препарата акситиниб внутривенно 2 раза в сутки (с интервалом между приемами 12 часов) вне зависимости от приема пищи, до прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемых токсических эффектов. Для получения информации о способе применения и дозе акситиниба - см. инструкцию по применению акситиниба. Премедикация: Перед первыми 4 инфузиями препарата БАВЕНСИО® пациенту следует провести премедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития инфузионных реакций, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача. Коррекция дозы: Повышение или снижение дозы препарата БАВЕНСИО® не рекомендуется. С учетом индивидуальной безопасности и переносимости возможна задержка введения очередной дозы препарата или прерывание лечения. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: НР у пациентов, получавших терапию препаратом БАВЕНСИО® в ходе клинических исследований. Следующие побочные явления отмечались часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$) и очень часто ($\geq 10\%$): нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто: анемия, тромбоцитопения. Нарушения со стороны иммунной системы: часто: реакция гиперчувствительности. Нарушения со стороны эндокринной системы: очень часто: гипотиреоз; часто: гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, тиреоидит. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто: снижение аппетита; часто: гипергликемия. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто: головная боль, головокружение, часто: периферическая нейропатия. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто: гипотензия, гиперемия кожи. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто: кашель, одышка, дисфония; часто: пневмония. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: тошнота, диарея, запор, рвота, боль в животе; часто: сухость во рту, колит. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто: нарушения функции печени. Реакции со стороны кожи или подкожных тканей: очень часто: сыпь, зуд; часто: зудящая сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, генерализованная сыпь, акнеформный дерматит, эритема, пеллагрная сыпь, папулезная сыпь, эритематозная сыпь, дерматит, экзема, генерализованная сыпь. Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень часто: боль в спине, артралгия, миалгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто: острая почечная недостаточность. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто: утомляемость, озноб, астения, повышение температуры тела; часто: приливы/приливы холодного характера, периферические отеки. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень часто: снижение массы тела, повышение уровней АСТ, АЛТ; часто: повышение концентрации креатинина крови, активности амилазы, липазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, трансаминаз, повышение концентрации тиреотропного гормона. Травмы, интоксикация и ослепление манипуляция: очень часто: инфузионные реакции. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Инфузионные реакции. У пациентов, получающих препарат БАВЕНСИО®, были зарегистрированы инфузионные реакции, часть из которых были тяжелыми. У пациентов следует контролировать появление симптомов и признаков инфузионных реакций, в том числе повышение температуры тела, озноб, покраснения кожи, снижения артериального давления, одышка, свистящего дыхания, боли в спине, боли в животе и сыпь. При развитии инфузионных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести следует прекратить инфузию и отменить препарат БАВЕНСИО®, Иммуноопосредованные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне приема препарата БАВЕНСИО® были обратимыми и прекращались после кратковременного или длительного прерывания терапии препаратом БАВЕНСИО®, применения кортикостероидов и/или поддерживающей терапии. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ: Препарат Бавенцио® оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами. На фоне применения препарата Бавенцио® была зарегистрирована утомляемость. Пациентам рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами, пока они не убедятся, что препарат Бавенцио® не вызывает нежелательных реакций. Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бавенцио®. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валуева, д. 35. Тел.: +7 (495) 937 33 04, факс: +7 (495) 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru

Pfizer
ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на набережной» (Блок С), 22 этаж.
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.

Merck
ООО «Мерк», 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35,
БЦ «Wall Street», этаж 6
Тел.: +74959373304, Факс: +74959373305
www.merckgroup.com/ru-ru, E-mail: russia@merckgroup.com



Служба медицинской информации
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных
препаратах Pfizer на интернет-сайте
www.pfizermedinfo.ru

реклама

PP-BAV-RUS-0008 от 31.01.2021

Мы снова всех опередили, но вот в чем?

Компенсируют ли 50 дополнительных генов нехватку 10 000 больных и 6 рандомизированных исследований в процессе валидации?

В начале номера мы рассказали об инновационной отечественной разработке — панели из 100 генов, которая, по словам ее авторов, уже готова для широкого клинического применения с целью оптимизации лечения больных раком молочной железы (РМЖ) в России. Учитывая, что зарубежные аналоги этого теста, начавшие путь к широкой клинической практике почти два десятилетия назад, все еще не дошли до нее, мы сочли, что столь грандиозный успех отечественных ученых заслуживает комментария независимых экспертов.

Вторым мнением (second opinion) делится генетик, заведующая лабораторией молекулярной биологии московской городской онкологической больницы № 62, кандидат медицинских наук Ирина Анатольевна ДЕМИДОВА.



— **Насколько широко в отечественной рутинной клинической практике используются молекулярно-генетические методы?**

— В России генетические исследования пациенток с РМЖ, впрочем, как и больных другими злокачественными новообразованиями (ЗНО), применяются широко, но, как правило, в рамках близких друг другу клинических рекомендаций Минздрава РФ, Российского общества клинической онкологии, Ассоциации онкологов России.

Данные рекомендации включают ряд обязательных морфологических и молекулярно-биологических исследований, выполняемых при установленном диагнозе РМЖ. Обязательность этих тестов основывается на хорошо исследованном и доказанном влиянии их результатов на выбор тактики лечения и его исходы. Так, после морфологического подтверждения диагноза всем больным РМЖ проводится иммуногистохимический анализ (ИГХ). Он позволяет оценить статус HER2, экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестеронов, а также белка Ki67, ассоциированного с пролиферативным потенциалом опухолевых клеток, т.е. установить суррогатный молекулярный подтип заболевания, определяющий как его прогноз, так и «набор» противоопухолевых препаратов, которые могут быть использованы для его лечения.

К чисто генетическим относятся анализы на мутации в генах *BRCA 1* и *2*, которые свидетельствуют о наследственной природе РМЖ и, самое главное, позволяют выбрать лечение, подходящее конкретной пациентке. Также есть сравнительно новое исследование, вошедшее уже во все клинические рекомендации. Это тест на мутации в гене *PIK3CA*. Он тоже помогает выбрать тот или иной вид таргетной терапии. Таков на сегодня стандартный набор из семи молекулярных тестов, рутинно назначаемых при РМЖ в развитых странах и признанных отечественными клиническими рекомендациями.

— **Включена ли в отечественные или зарубежные клинические рекомендации хотя бы одна панель, содержащая более широкий набор генов и маркеров, чем упомянутые вами *HER2*, *РЭ/РП*, *Ki-67*, *PIK3CA*, *BRCA 1* и *2*?**

— Такие тесты, которые я предлагаю дальше называть мультигенными (или экспрессионными) панелями, не входят в отечественные

клинические рекомендации и в национальные стандарты терапии РМЖ. Поэтому их выполнение государство не финансирует. Зарубежные рекомендации также относятся к этим тестам неоднозначно и далеко не всегда рассматривают их как стандарт для определения прогноза и тем более для выбора тактики лечения пациенток в рутинной практике.

На сегодня наиболее «продвинутыми» в сторону рутинной клинической практики, известными в профессиональном сообществе и прошедшими самые полные и корректные испытания в мире считаются два мультигенных экспрессионных теста, созданных в США. Во-первых, это панель PAM-50, включающая 46 классифицирующих генов (именно ее за счет дополнительного введения 50 анализируемых генов и постарались улучшить коллеги из Санкт-Петербурга), во-вторых, Oncotype Dx, о котором поговорим чуть позже.

При этом, несмотря на десятилетия исследований, даже PAM-50 рекомендована лишь для определения молекулярного подтипа опухоли и риска возврата заболевания (risk of recurrence, ROR) и только для раннего РЭ+/HER2-РМЖ. К возможности использования этого теста для выбора тактики лечения авторы зарубежных клинических рекомендаций относятся с осторожностью. И проблема тут совсем не в том, что панели не хватает генов для точности прогнозирования! Как будет сказано далее, предшественник PAM-50 сохранил намного более широкую генетическую панель, которая была редуцирована до разумно необходимого набора. Проблема в том, что диагностический тест, используемый для выбора тактики лечения, влияет на его результаты не меньше, чем сами препараты. При неправильном заключении «сырого» теста пациент может получить неэффективное лечение или, наоборот, не получить эффективное. Поэтому и к валидации (доказательству точности и эффективности) теста подходят не менее строго, чем к доказательству эффективности лекарств.

Так вот, для PAM-50 объем имеющихся доказательств, необходимых для рутинного применения с целью выбора тактики лечения, признается достаточным далеко не всеми экспертными организациями. Американское общество клинической онкологии (ASCO) признает предсказательную способность

этой панели и не исключает возможности применения теста PAM-50 в сочетании с другими клинико-патологическими критериями для решения вопроса о необходимости (или отсутствии необходимости) назначения химиотерапии больным с ранними стадиями РМЖ. В то же время в других клинических рекомендациях (например, Национальной комплексной онкологической сети, NCCN) говорится, что этот тест пока не может быть рекомендован к применению ни для прогнозирования развития болезни, ни тем более для навигации ее лечения.

NCCN допускает использование в клинической практике только теста Oncotype Dx, зарегистрированного по результатам большого проспективного исследования TAILORx. Однако его применение также ограничено группой пациенток с ранней стадией РЭ+/HER2-РМЖ без поражения лимфатических узлов.

— **Что ж, у обоих описанных вами тестов есть свои недостатки. Но ведь это большой шаг вперед по сравнению с возможностями того же ИГХ-анализа!**

— Рассказ о недостатках панелей PAM-50 и Oncotype Dx еще не окончен. При использовании этих тестов оценка экспрессионных профилей столь больших групп генов (и здесь больше — далеко не всегда лучше) часто является непростой задачей в связи с отсутствием дихотомического разделения уровней экспрессии и появлением так называемой серой зоны (промежуточная степень риска),

где нет четкого разделения на «да» и «нет» и которая для PAM-50 составляет от 25 до 40 %. Согласитесь, что это очень высокая степень неточности при том, что речь идет лишь об одном простом вопросе — назначать или нет пациентке с ранним РМЖ адъювантную химиотерапию.

Предпринимаются попытки улучшить результаты подобной диагностики, добавляя дополнительные генные сигнатуры к PAM-50. Так, в 2020 году появилась публикация Pu et al. (<https://doi.org/10.1007/s10549-019-05446-y>), в которой авторы исследовали добавление к набору PAM-50 13-генной сигнатуры генов гипоксии, а также 30-генной сигнатуры с целью выделения подтипа claudin-low. Данный подтип назван в соответствии с его характерной особенностью — низкой экспрессией множества генов, кодирующих синтез белков семейства клаудинов. В качестве метода сравнения использовался классический PAM-50. Было исследовано более 1200 образцов пациенток целевой группы, но оказалось, что дополнительный 30-генный сет claudin-low не внес дополнительного прогностического или предиктивного значения — в отличие от сигнатуры генов гипоксии. В связи с этим данный подход пока остается исследовательским и не планируется к широкому применению в реальной клинической практике.

— **Но, может быть, недостатки американских панелей не свойственны отечественному молекулярно-диагностическому**

ABV PRESS НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ
www.abvpress.ru

ГАЗЕТЫ

- Урология сегодня
- Онкология Сегодня
- НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
- СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
- Московская Эндокринология СЕГОДНЯ
- Акушерство и гинекология СЕГОДНЯ
- ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
- Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

ЖУРНАЛЫ

- ОНКОУРОЛОГИЯ
- ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
- РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
- ОНКО ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
- Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
- АНДРОЛОГИЯ и ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
- Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
- УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
- НЕЙРОХИРУРГИЯ
- Тазовая хирургия и онкология
- ОНКО ПАТОЛОГИЯ
- КЛИНИЦИСТ
- Российский Биотерапевтический Журнал
- САРКОМЫ Костей, мягких тканей и опухоли кожи
- СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

PUBLISHING HOUSE

тесту для больных РМЖ? Панель PAM-100, созданная по инициативе Р.М. Палтуева, определяет профили экспрессии 100 генов, задействованных в патогенезе РМЖ и имеющих прогностическое значение, а также показывает врачу самую эффективную на сегодня терапию пациентки. Причем, как заявляют разработчики, панель PAM-100 работает при всех подтипах РМЖ, на любой его стадии. Ее можно применять независимо от того, какое лечение получала или получает в настоящее время пациентка.

— Мы всегда радуемся, когда отечественные разработчики предлагают свои новинки, тем более что в онкологии это происходит нечасто. И я допускаю, что российская панель PAM-100 имеет все те достоинства и преимущества над американскими тестами, которые вы перечислили со слов Руслана Маликовича. Но ведь это еще надо доказать! Для апробации своей модели Р.М. Палтуев и его коллеги пока привлекли менее 100 пациенток. Конечно, это только самое начало пути к достоверной апробации анализа, которая по принятым в развитии мире правилам должна быть проведена в рамках тройной валидации.

— А как проводится такая оценка?

— Назову три основные характеристики любого лабораторного теста, допускаемого к использованию в широкой клинической практике.

Во-первых, это определение аналитической валидности, которое покажет, насколько высоки чувствительность, специфичность и воспроизводимость теста в определении исследуемого биомаркера. Иными словами, должно быть доказано, что тест с высокой вероятностью выявит маркер там, где он на самом деле есть. Шанс на то, что произойдет ложное срабатывание теста при отсутствии маркера, будет минимален, и при этом результаты теста не будут зависеть от лаборатории, в которой он выполняется (при условии соблюдения правил проведения теста, разумеется).

Во-вторых, необходимо выяснить клиническую валидность, то есть проверить, насколько высоки чувствительность и специфичность теста в диагностике определенного клинического состояния, его предсказательная или прогностическая ценность.

В-третьих, надо оценить клиническую значимость (КЗ) нового анализа. Иначе говоря, выяснить влияние проведенного тестирования и коррекции лечения, выполненной на основе результатов такого теста, на значимые параметры течения заболевания и жизни пациентки. Кстати, опыт предыдущих определений КЗ экспрессионных анализов при РМЖ показал, что их влияние длится не менее 10 лет.

А теперь попробуем оценить эти параметры для российского теста PAM-100, используя для сравнения американский PAM-50. Об этапах валидации отечественной разработки в своем интервью рассказал автор методики, так что мне остается лишь осветить путь, который прошел ее американский предшественник. Выводы же по результатам сравнения, думаю, каждый сделает для себя сам. Сразу хочу подчеркнуть, что путь PAM-50 к практике был долог, а объем валидирующих исследований огромен. К сожалению, я успею рассказать лишь о части той громадной работы, которую проделали создатели PAM-50 — ученый из Университета Северной Каролины (США) Чарльз Перу и его коллеги, чтобы подтвердить КЗ разработанного ими теста в рамках международной системы доказательств.

Как я уже сказала, PAM-50 включает в себя 46 классифицирующих генов, которые были ото-

браны из более чем двух тысяч генов, изученных в первых экспериментах (т.е. количество тестируемых генов в процессе доработки теста не росло, а, наоборот, сокращалось). Для этого использовались два сета. Валидационный включал 189 ранее протестированных образцов опухоли (от 189 пациенток с РМЖ), классифицированных по молекулярным подтипам с помощью экспрессионного анализа вышеупомянутых двух тысяч генов. Экспериментальный сет составили из 767 образцов ранее не леченных пациенток.

В итоге предлагаемые 46 генов были выбраны путем достаточно сложных статистических расчетов, а затем классифицированы по отношению к 5 основным молекулярным подтипам (центроидам). И лишь затем, когда было доказано, что тест эффективно разделяет опухоли пациенток на клинически значимые подтипы, была разработана формула вычисления риска развития рецидива заболевания (ROR) на его основе (Parker et al. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370). Только в 2013 году, примерно через 13 лет после первой публикации о возможностях широкого экспрессионного анализа, коммерческий тест Prosigna (так назвал свой метод Чарльз Перу) был зарегистрирован FDA как допустимый к использованию в локальных лабораториях (т.е. как раз в той самой рутинной клинической практике).

Иначе говоря, панель PAM-50 сегодня может применяться в любой лаборатории, в том числе и отечественной, оснащенной соответствующими реактивами и оборудованием, и при этом результаты ее использования будут сопоставимы с достигнутыми в многочисленных международных исследованиях, проведенных в процессе валидации. Интересно, что другой мультигенный экспрессионный анализ — Oncotype Dx — до настоящего времени выполняется только в одной лаборатории в Калифорнии. То есть это не «коробочное» решение, когда тест может производиться в любой лаборатории, имеющей оборудование, реактивы и обученных специалистов, а услуга, «привязанная» к конкретной центральной лаборатории.

— А как проводилась клиническая валидация теста PAM-50?

— Эта работа была выполнена в 6 рандомизированных клинических исследованиях, осуществившихся по всему миру. Они включали более 9 тыс. пациенток (TransATAC, ABCSG-8, CALGB 9741, NCIC MA. 21, GEICAM 990683 и NCIC MA. 12). Подчеркну, что ни в одном из этих исследований не проводилась стратификация лечения по результатам теста — он не использовался для выбора варианта лечения. Такой объем исследований понадобился только для того, чтобы доказать прогностическую способность теста, т.е. возможность выделить группы больных, которые, несмотря на схожие клинико-морфологические характеристики, имеют разный прогноз из-за генетических особенностей опухоли, выявляемых тестом. И, к счастью, все работы подтвердили высокую прогностическую значимость и надежность PAM-50, которые превосходили значимость стандартного набора для определения сурrogатного подтипа РМЖ (PЭ/ПП, HER2, Ki-67).

Правда, даже при таком количестве пациентов и исследований высокая статистическая значимость результатов была показана только для пациенток без поражения лимфатических узлов и в сочетании с клинико-морфологическими параметрами. При наличии пораженных лимфатических узлов значимость результатов теста была пограничной. Ассоциация результатов теста с эффектом

МедВедомости

портал для врачей

www.medvedomosti.media

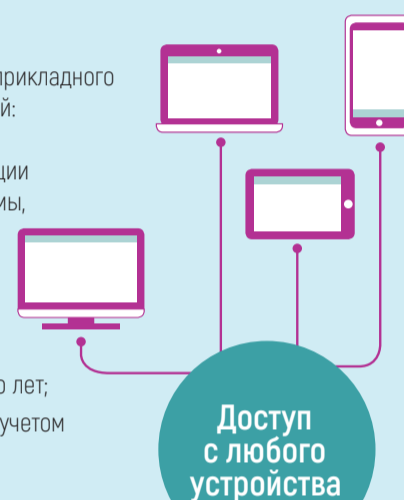
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

урология | кардиология | педиатрия
онкология | неврология | акушерство и гинекология

Доступность материалов — один из главных принципов нашего ресурса

НА ПОРТАЛЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ:

- новости медицины;
- актуальные материалы научного и прикладного характера для практикующих врачей: аналитические материалы, обзоры, интервью с экспертами, рекомендации по лечению и диагностике, алгоритмы, описания клинических случаев;
- свежие выпуски газет;
- справочники для специалистов;
- анонсы медицинских мероприятий;
- архив газет за последние несколько лет;
- рассылка свежих выпусков газет с учетом профессиональных предпочтений.



Реклама



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

20-24 сентября 2021

Гибридный формат (очно и онлайн)

- Онкогинекология
- Онкомаммология
- Онкоиммунология
- Онкоурология
- Колоректальный рак
- Опухоли панкреато-дуоденальной области
- Опухоли костей и мягких тканей
- Опухоли головы и шеи
- Нейроонкология
- Эндонкология
- Меланома
- Правовые аспекты в онкологии
- Опухоли легкого, пищевода и желудка
- Интенсивная терапия и реанимация
- Фармакоэкономика в онкологии
- Гематология
- Сестринское дело в онкологической практике
- Эндоскопическая диагностика и хирургия
- Симуляционное обучение
- Сопроводительная терапия онкологических больных
- Абдоминальная онкохирургия
- Лучевая терапия в онкологии
- Радиофармпрепараты в диагностике онкологических заболеваний
- Медицинская визуализация
- Химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение
- Брахиотерапия и радионуклидная терапия
- Протонная и ионная терапия
- Интервенционная радиотерапия
- Радиационная гигиена и лучевая безопасность
- Фотодинамика в онкологии
- Эндоваскулярная хирургия в онкологии
- Лучевая диагностика в онкологии
- Вопросы стадирования
- Частная онкология
- Пациентская секция
- Генетика эндокринных опухолей
- Онкоэндокринология и аутоиммунные заболевания
- Непрерывное медицинское образование

Организаторы



По вопросам участия обращайтесь: Валерия Карева, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 290
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru

реклама

Окончание на с. 16 ►

Эффективность моноклонального антитела пролголимаб при терапии метастатической меланомы: клиническое исследование MIRACULUM

В июне 2021 г. на сателлитном симпозиуме VII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» российские и зарубежные эксперты представили результаты клинического исследования MIRACULUM — оценку 3-летней эффективности оригинального иммуноонкологического препарата пролголимаб при метастатической/неоперабельной меланоме. Результаты исследования опубликованы в апрельском выпуске Европейского онкологического журнала (European Journal of Cancer, EJC).

ЛУЧ НАДЕЖДЫ

На меланому приходится наибольшее число летальных исходов среди злокачественных новообразований (ЗНО) кожи. В последние 10 лет пациентов с этим диагнозом стало на 40 % больше. В одном только 2019 г. зарегистрировано свыше 11 тыс. новых случаев. Значительным достижением в борьбе с болезнью стала возможность блокировать иммунные контрольные точки (ИКТ) посредством ингибирования рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа PD-1 или его лиганда PD-L1. Применение терапевтических моноклональных антител (МКАТ) к PD-1, включая пембролизумаб и ниволюмаб, способствовало существенному улучшению прогноза при распространенной меланоме. Лекарственные препараты данной группы занимают ведущее место в лечении рассматриваемой онкологической патологии.

мемориальное название

В названии препарата компания BIOCAD увековечила память своего сотрудника — ученого-биолога Ольги Владимировны Гончаровой (1958–2015), многолетняя работа которой во многом стала основой создания пролголимаба:

- **ПР** — первые буквы названия рецептора-мишени для активного вещества (programmed cell death receptor);
- **ОЛ** — Ольга, **ГО** — Гончарова;
- **ЛИ** — целевой инфикс, в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) обозначающий иммуномодулирующие функции препарата;
- **МАБ** — суффикс, согласно требованиям ВОЗ обозначающий технологию МКАТ (monoclonal antibodies).



О.В. Гончарова

Источник: <https://us-patent.ru/news-and-events/allnews/ot-vakciny-protiv-chumy-do-lechenija-holery/>

ЧТО НОВОГО В МОЛЕКУЛЕ

Разработанный биотехнологической компанией BIOCAD пролголимаб (раннее название — BCD-100) входит в группу ингибиторов PD-1. В отличие от аналогов он создан на основе

изотипа иммуноглобулина IgG1 модифицированным генно-инженерным способом с Fc-фрагментом, содержащим молчащую мутацию LALA — двойную замену лейцин → аланин в позициях 234 и 235. Благодаря ей пролголимаб не связывается с макрофагальными Fcγ-рецепторами, что позволяет защищать популяцию активированных Т-лимфоцитов от потенциального антителозависимого клеточного фагоцитоза (АЗКФ) макрофагами с усилением противоопухолевого эффекта.

Важнейшая отличительная черта новой улучшенной молекулы заключается в способности блокировать одновременно оба (а не один из двух, как в случае IgG4-антител — ниволюмаба и пембролизумаба) сайта связывания (эпитопа) лиганда PD-L1 с одноименным рецептором (рис. 1). Такой биофармакологический феномен стал возможен благодаря иному строению Fab-фрагмента. В результате достигается более высокая насыщаемость PD-1-рецепторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование (КИ) MIRACULUM проходило с августа 2017 по февраль 2019 г. в 21 исследовательском центре. Дизайн разработан спонсором — компанией BIOCAD, осуществлявшей также сбор и анализ данных. Это первое исследование II фазы, посвященное изучению ингибитора PD-1 на основе IgG1 с модифицированной Fc-молчащей областью. В публикации EJC представлены окончательный анализ результатов по истечении 1 года наблюдения и дополнительная оценка эффективности на протяжении 2-летнего периода.

В протокол вошли 126 пациентов старше 18 лет из России и Белоруссии с неоперабельной/метастатической меланомой II–IV стадий. Все они ранее:

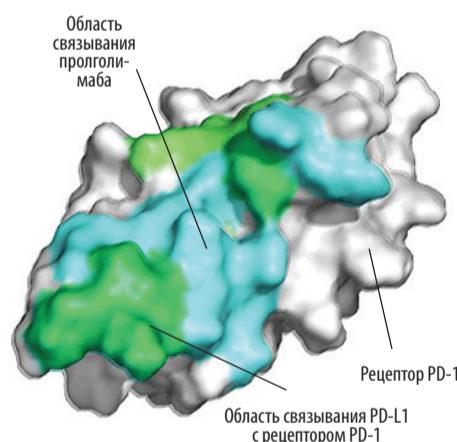
- не получали лечения или получили ≤2 линий системной химиотерапии (ХТ);
- не подвергались таргетной терапии (ингибиторами BRAF/MEK либо другими ингибиторами тирозинкиназы), а также назначению анти-PD-1-/анти-CTLA-4-препаратов;
- характеризовались соматическим статусом 0–1 балл по шкале ECOG;
- не страдали аутоиммунными заболеваниями.

Доля участников, ранее леченных в связи с распространенным процессом, по условию КИ должна была составлять не более 30 %. После рандомизации на две равные группы (n = 63) в 1-й группе она оказалась 27 %, во 2-й — 25,4 %, так что данное условие было соблюдено. Критериям включения удовлетворяли в том числе больные с метастазами в ЦНС (головной мозг) на фоне стабильного течения и с некожными формами

меланомы. Кроме того, в КИ вошли 8 человек с вовлечением роговицы, характеризующимся практически полным отсутствием ответа на любой вид системного лечения.

Важно подчеркнуть, что исследуемые в целом относились к категории неблагоприятного прогноза. Почти у половины из них статус по ECOG составлял 1 балл, более чем у трети больных определялся повышенный уровень активности ЛДГ, около 25 % ранее получали ≥1 линию предшествующей системной терапии по поводу распространенного заболевания, и, наконец, ~20 % имели метастазы в головной мозг.

РИС. 1. 3D-МОДЕЛИРОВАНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ПРОЛГОЛИМАБА С РЕЦЕПТОРОМ PD-1 И ЕГО ЛИГАНДОМ PD-L1 (ПО ДАННЫМ ПРОФЕССОРА Е.Н. ИМЯНИТОВА)



В рамках КИ все пациенты получили ≥1 внутривенное введение пролголимаба — 1 мг/кг массы тела (МТ) 1 раз в 2 недели (1-я группа) или 3 мг/кг МТ 1 раз в 3 недели (2-я группа). Режимы дозирования выбирались на основании результатов фазы I и фармакокинетического моделирования. Межгрупповые демографические и исходные клинические характеристики участников были сбалансированы. Доли испытуемых, ранее не получавших/получавших лечение, составили 73,0/27,0 % в 1-й и 74,6/25,4 % во 2-й группе соответственно. Значимых различий исходного размера опухоли (ИРО) между группами не выявлено.

На момент закрытия базы данных по истечении 1 года первичная конечная точка (ПКТ) достигнута в обеих группах. Это продемонстрировало достижение объективного ответа (ОО) на фоне монотерапии пролголимабом у 42 из 126 пациентов с распространенной меланомой, получивших ≥1 дозу препарата. Медиана наблюдения оказалась равной 39,6 мес (95 % ДИ: 38,9–41,5). 3-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с метастатиче-

ской меланомой, получавших пролголимаб в режиме 1 мг/кг 1 раз в 2 недели, составила 43,1 %, медиана ОВ — 26,1 мес (95 % ДИ: 18,3 — НД (не достигнута)). ОВ у пациентов с метастатической меланомой кожи, получавших препарат в 1-й линии терапии, составила 55 %, при этом медиана показателя не достигнута (95 % ДИ: 23,2 — НД).

Согласно данным подгруппового анализа, среди лиц с мутацией в гене BRAF 3-летняя ОВ была равной 46,7 %, а медиана ОВ — 14,7 мес (95 % ДИ: 7,0 — НД); у пациентов без мутации ОВ составила 69,6 % на фоне отсутствия достижения медианы этого показателя. У больных с метастазами в ЦНС ОВ составила 40 % при медиане 19,6 мес (95 % ДИ: 7,1 — НД), без метастазов — ОВ равнялась 60,2 %, медиана не достигнута (95 % ДИ, 27,6 — НД).

Хотя дизайн протокола не предполагал прямого сравнения, оба режима дозирования пролголимаба продемонстрировали эффективность, сходную с таковой у других МКАТ к PD-1/PD-L1 при распространенной меланоме. В большинстве случаев ответ имел стойкий характер, сохраняясь на момент закрытия базы данных по истечении 2 лет наблюдения независимо от клинической группы.

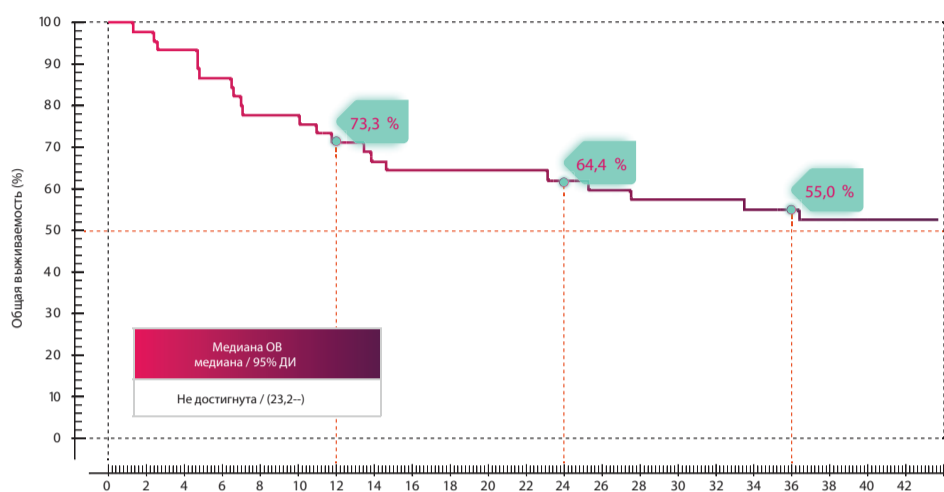
Показана тенденция к меньшей частоте ОО и ОВ в группе с режимом дозирования 3 мг/кг МТ, что потенциально может быть обусловлено существенными межгрупповыми различиями по параметру ИРО. Установлено, что ИРО выступает в качестве независимого предиктора ОВ у получавших пембролизумаб пациентов с меланомой, а также оказывает значимое негативное влияние на частоту ОО.

Говоря о ключевых ограничениях MIRACULUM, прежде всего следует отметить относительно небольшой объем выборки и отсутствие группы сравнения, получавшей альтернативную терапию. Результаты более длительного наблюдения с включением контрольной группы больных ожидаются в ходе продолжающихся испытаний III фазы у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и раком шейки матки (РШМ). Еще одно ограничение — использование ПКТ, не характеризующей такой параметр, как выживаемость. Тем не менее нужно констатировать, что частота ОО позиционируется в качестве ПКТ в исследованиях II фазы ингибиторов ИКТ (включая МКАТ к PD-1/PD-L1). Кроме того, несмотря на относительно малый размер выборки для ретроспективного подгруппового анализа, ОО регистрировался во всех терапевтических группах.

Вне зависимости от ограничений оба режима дозирования продемонстрировали клиническую активность в группе неблагоприятного прогноза. ОО получен в том числе у участников с метастазами в головной мозг (8 из 26 пациентов) и среди имеющих PD-L1-негативные опухоли (4 из 26).

составимые (и даже немного превышающие ожидаемые) по эффективности, что дает основания для вполне обоснованного оптимизма. Оба режима дозирования как хорошо переносимые и достигшие ПКТ эффективности могут быть выбраны для дальнейшего клинического изучения в качестве лечебных схем.

РИС. 2. ОЦЕНКА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ (ОБЩАЯ ПОПУЛЯЦИЯ) В ИССЛЕДОВАНИИ MIRACULUM. МЕДИАНА НАБЛЮДЕНИЯ — 39,6 МЕС (ДИ 95 %: 38,9–41,5). ПРИВЕДЕНА КРИВАЯ ОБ КАПЛАНА–МАЙЕРА ЗА 3 ГОДА ПО Д.Л. СТРОЯКОВСКОМУ



ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Что касается изучения профиля безопасности, то оно не выявило нежелательных явлений (НЯ), ранее не встречавшихся при применении препаратов этого класса. Большинство НЯ проявились в первые 6 мес применения пролголимаба. В ходе исследовательского протокола не получено новых сведений относительно безопасности в сравнении с предыдущими публикациями, которые посвящены другим анти-PD-1-препаратам. Большая часть зарегистрированных НЯ, связанных с лечением, относилась к 1–2-й степени тяжести, что свидетельствовало о приемлемом профиле безопасности пролголимаба при распространенном поражении. Только 2 участника вышли из исследования по причинам, связанным с терапией НЯ. Ни один из имевших место летальных исходов не был расценен как обусловленный токсичностью препарата.

Вопрос о том, действительно ли терапевтические МКАТ к PD-1/PD-L1 с молчащей эффекторной функцией, включая антителизависимый клеточный фагоцитоз, опосредованный перекрестным связыванием с Fcγ-рецепторами, обладают преимуществами по сравнению с традиционными IgG4-препаратами (пембролизумаб и ниволумаб), будет продолжаться изучаться.

Пролголимаб продемонстрировал биологические преимущества *in vitro* в сравнении с другими IgG4 ИКТ. Таким образом, МКАТ с мутацией LALA может обладать более высоким терапевтическим потенциалом при лечении меланомы. Особенно важно, что новый лекарственный препарат показал значимо лучшую эффективность по сравнению со стандартной терапией другими ингибиторами PD-1/PD-L1 (пембролизумаб, ниволумаб) именно у пациентов с неоперабельной/метастатической (распространенной) меланомой, имеющих резистентность к стандартной терапии и, соответственно, — неблагоприятный прогноз. При этом эффект пролголимаба отмечен во всех клинических группах вне зависимости от мутации в гене *BRAF* и наличия метастазов в ЦНС.

К настоящему времени в отношении пролголимаба запущена программа FORA RWE (Real World Evidence — система получения доказательств в условиях рутинной клинической практики) с проспективным сбором данных по его применению в клинической практике. Можно констатировать весьма хорошую переносимость пролголимаба, подтверждаемую онкологами на основании имеющегося опыта назначения препарата.

Кроме собственно фармакологических качеств одним из больших преимуществ пролголимаба должна стать его доступность для пациентов благодаря включению в список ЖНВЛП и программу высокотратных нозологий

Показатели ОВ в общей популяции больных с метастатической меланомой кожи, получавших пролголимаб в первой линии терапии, по результатам исследования MIRACULUM представлены на рис. 2.

ГЛАВНЫЕ ВЫВОДЫ

При непрямом сравнении популяция рассматриваемого КИ как по общесоматическим критериям, так и по распространенности опухоли и предлеченности больных была значительно хуже по сравнению с таковой в ходе изучения зарубежных ранее зарегистрированных ИКТ. Тем не менее в ходе работы получены данные,

Результаты КИ получили одобрение со стороны зарубежных специалистов. В частности, д-р Александр Эггермонт (Alexander M.M. Eggermont), профессор Университетской клиники Утрехта и главный редактор *EJC*, высоко оценил данные протокола, назвав их обнадеживающими и демонстрирующими эффективность несколько большую по сравнению с аналогичными веществами. «Мы видим 3-летние данные и наблюдаем устойчивый глубокий ответ, — сказал ученый. — Налицо абсолютное совпадение результатов первого, второго и третьего года наблюдения».

- Применение пролголимаба в 1 линии лечения в минимальном режиме дозирования (1 мг/кг массы тела каждые 2 недели) позволило достичь:
 - 3-летней общей выживаемости 43 % во всей популяции пациентов (метастатическая меланома, включая нежные локализации);
 - 3-летней общей выживаемости 55 % в популяции пациентов с меланомой кожи (1 линия терапии).
- Эффект пролголимаба отмечен во всех клинических группах больных меланомой независимо от наличия мутации в гене *BRAF* и метастазов в ЦНС.
- Появление первого российского анти-PD-1-препарата пролголимаба позволит значительно увеличить доступность иммунотерапии для пациентов с меланомой, в том числе имеющих неудовлетворительный прогноз.

БОЛЬШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Появление отечественного высокотехнологичного лекарственного средства — всегда значимое событие. В случае пролголимаба все этапы разработки заняли сравнительно небольшой срок (около 7 лет). Зарубежные публикации и позитивные оценки иностранных экспертов свидетельствуют о высоком качестве и актуальности результатов работы российских ученых. В 2020 г. препарат за-

регистрирован в РФ для лечения неоперабельных и метастатических форм меланомы у взрослых (в минимальном режиме дозирования 1 мг/кг МТ 1 раз в 2 недели).

Помимо собственно фармакологических качеств одним из значительных преимуществ пролголимаба должна стать его доступность для российских пациентов. Включение нового средства в список ЖНВЛП и программу высокотратных нозологий (ВЗН) позволит уменьшить нагрузку на бюджет здравоохранения.

Существующая программа исследований пролголимаба включает КИ у пациентов с меланомой, НМРЛ и РШМ. Предстоит изучить действие препарата в составе комбинаций иммуноонкологических средств при ряде других типов ЗНО. Перспективными могут стать исследования, посвященные сравнению эффективности пролголимаба и еще одного представителя класса ингибиторов PD-1/PD-L1 — атезолизумаба. Следует думать, что в ближайшем будущем новое средство войдет в состав схем двойной и тройной комбинированной терапии пациентов с нерезектабельной/метастатической меланомой, в том числе при неудовлетворительном прогнозе. Кроме того, официально объявлено о планах вывода медикамента на европейский рынок.

Юрий Никулин, к. м. н.

комментарий эксперта



Николай Владимирович ЖУКОВ

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

С одной стороны, данная публикация посвящена хоть и научному, но в то же время коммерчески ориентированному мероприятию — сателлитному симпозиуму компании. Однако кое-что из изложенного, с моей точки зрения, заслуживает отдельного и однозначно позитивного комментария. Мы уже давно привыкли «вариться» в нашем замкнутом кириллическом домене. Лишь единичные исследования публикуются в зарубежных журналах с высоким рейтингом, еще меньше сгенерированных в РФ данных представляется на суд зарубежных экспертов и тем более получает их позитивную оценку. Касается это в том числе и представителей отечественной «фармы».

Если внедрение зарубежного препарата (кстати, даже биоаналога, а уж тем более оригинального) — это всегда публикация в уважаемом международном журнале, то наши регистрационные исследования редко печатаются даже в отечественных. И вот, следом за Спутником V, производители которого не боялись замахнуть на «Ланцет» (понимая, что это повлечет за собой всевозможные проверки, критику, внешние рецензии и т.д., как принято

в солидных международных изданиях), «праздник» пришел и на нашу онкологическую «улицу». Нашелся производитель, не побоявшийся предоставить данные на суд «международной общественности». Безусловно, работа по написанию статьи — заслуга авторов, но вот о'кей на публикацию — это всегда решение производителя (спонсора). И одобрить ее можно лишь при уверенности в достоверности данных, легших в основу публикации.

Вторым позитивным (и, опять же, малопривычным) моментом может быть участие в программе сателлитного симпозиума зарубежного эксперта высокого уровня. Само по себе это не редкость даже для мероприятий, организованных с участием отечественной «фармы». Однако то, что эксперт не ограничивается общеобразовательной информацией по теме, а инкорпорирует в свою презентацию данные об отечественном препарате и всерьез обсуждает его место среди зарубежных «одноруппников», — вот это действительно ситуация, доселе не наблюдавшаяся.

В целом, мне кажется, крайне важно закрепить подобный подход (публикация результатов в международных высокорейтинговых журналах, приглашение зарубежных экспертов не с целью создания имиджа международного события, а с целью получения отзыва на представленные данные) и для других отечественных производителей. Но это, безусловно, требует от производителя уверенности в этих самых данных и исследованиях. Так что остается лишь поздравить компанию и группу исследователей с выбором правильного вектора движения, позволяющего увеличить степень доверия к отечественным препаратам не административным и коммерческим, а научным путем.

Мы снова всех опередили, но вот в чем?

◀ Окончание, начало на с. 12

химиотерапии в тех исследованиях, где она изучалась, например CALGB 9741, доказана не была. И, повторимся, это произошло, с нашей точки зрения, не из-за того, что тесту «не хватало генов», а в связи с тем, что исследования по раннему РМЖ требуют многих лет и тысяч пациентов для получения правильного ответа даже на простые, казалось бы, вопросы. Клиническая же значимость РАМ-50, начиная с 2014 года, еще находится в процессе изучения. В проспективное клиническое исследование под названием UK OPTIMA, во многом похожее на то, что уже прошла панель Oncotype Dx, планируется рекрутировать 4,5 тыс. больных. Одной из целей исследования станет попытка использовать РАМ-50 для стратификации пациенток LN+ (с метастатическим поражением лимфатических узлов) на проведение химиотерапии.

— **Какие вопросы вы задали бы Руслану Маликовичу с учетом приведенных вами фактов?**

— Хотелось бы уточнить, каким образом создатели РАМ-100 валидировали набор вошедших

в него генов. На чем основывался выбор генов, дополнительно включенных в тест? Какой метод использовался для сравнения? Какое количество образцов исследовалось при валидации? Можно ли ознакомиться с публикациями в реферируемых журналах, посвященными этому исследованию? Также было бы очень интересно получить информацию о том, в каких рандомизированных исследованиях проводилась клиническая валидация теста РАМ-100. Как было доказано преимущество РАМ-100 перед РАМ-50 (и даже, не побоюсь сказать, перед стандартным ИГХ-набором для определения суррогатного подтипа) в прогнозировании возможного ответа на химиотерапию и исхода заболевания? Возможно, эти исследования планируются? Как будет разрабатываться дизайн исследований, который позволит оценить значимость теста в предсказании ответа на химиотерапию, как это позиционируют авторы панели РАМ-100?

— **Высказали, что Р.М. Палтуев дополнительно включил какие-то гены в свою панель. Поясните, пожалуйста, что вы имели в виду.**

— В России на сегодня созданы два «аналога» американских экспрессионных тестов

для больных РМЖ. Первый — панель РАМ-100, которая, по заявлению авторов, является усовершенствованным аналогом методики РАМ-50. «Усовершенствование» панели, согласно заявлению авторов, заключается в добавлении к американскому образцу дополнительно тестируемых генов. То же самое касается и второго теста — аналога зарубежного Oncotype Dx, — который в нашей стране уже предлагается пациентам для оплаты out-of-pocket (за счет собственных средств) под названием «Глобал Индекс РМЖ». Этот тест, разработанный В.К. Боженко, предназначен для оценки риска рецидива заболевания, а также определения необходимости адъювантной химиотерапии на основе анализа профиля экспрессии 24 генов во взятом из опухоли образце.

Хотела бы задать В.К. Боженко практически те же вопросы, что и Р.М. Палтуеву. Думается, что до тех пор, пока ответы на них не будут получены, обе методики представляются крайне сырыми. И применяться они пока должны только в рамках клинических испытаний. Иначе использование панелей мо-

жет повести лечение пациенток с РМЖ по неверному пути (отказ от проведения лечения в ситуациях, когда оно на самом деле показано, и, наоборот, перечисление пациенток с благоприятным прогнозом), что я считаю недопустимым.

— **Но согласились бы вы с тем, что будущее в определении тактики лечения РМЖ все же принадлежит генетическим тестам?**

— Если вы и правы, то речь идет не о об обозримом будущем. До сих пор такие модели не произвели революции в онкологии, а решают весьма конкретные узкие задачи. Но все же отмечу, что был сделан заметный шаг вперед в онкоматологии, и я верю: пусть медленно и постепенно, но круг женщин с РМЖ, которым такие методы будут приносить ощутимую пользу, будет расширяться. Главное, чтобы движение вперед шло в рамках доказательной медицины и не дискредитировало робкие успехи на этом непростом пути.

Беседовал **Александр Рылов**, к. м. н.

ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить

Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

Позволяет** достичь **ЧОО у 49%, 24-месячной ВБП 42% и 24-месячной ОВ 64%** в 1 линии терапии пациентов с метастатической меланомой кожи^{2,3}

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели⁴

FORTECA — FOR T-effectors Cells (англ.) — для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

* зарегистрированный; ** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tjulandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12.
2. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб — что нам известно?», VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020.
3. Tjulandin S, Demidov L et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer. Vol. 149, P222-232, MAY 01, 2021.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®, Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20.

BICCAD

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU-FOR-00008.10.03.2021
Реклама

Онкология Сегодня

№ 4 (44) 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом

«АБВ-пресс»

Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович

Шеф-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»

Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1

Тираж 5000 экз. Заказ № 212104

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.