

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ программа

{2030}

NOP2030.RU

с. 14

Замира Раджабова:
«Нельзя быть идеальным
врачом для каждого пациента»

№2
2021

информационно-аналитический журнал

10 Последние достижения науки и выявление злокачественных новообразований в ЮФО

18 Решение проблем молекулярно-генетических исследований

28 Фотовыставка. Монологи врачей о диалоге с онкологическим больным

www.nop2030.ru



8-11 СЕНТЯБРЯ / ФОРМАТ ГИБРИДНЫЙ

XXXI ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RARU

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТРАДИЦИОННО БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ ТАКИЕ ВОПРОСЫ, КАК:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Подготовка к ВРТ
- Донорство гамет, эмбрионов и суррогатное материнство
- Риски и осложнения ВРТ
- Стимуляция яичников
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Генетические аспекты бесплодия
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Эндометриоз и бесплодие
- Экология и репродуктивная функция
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Новые технологии в репродукции
- COVID-19 и репродуктивное здоровье

conf.rahr.ru

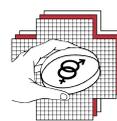
Организаторы:



Российская ассоциация
репродукции
человека



Международная федерация
обществ фертильности
(IFFS)



Журнал
«Проблемы
репродукции»

Партнер



Международная
федерация
акушеров-
гинекологов (FIGO)

Технический организатор



Московское
конгрессное бюро

реклама



НОП 2030 (Национальная онкологическая программа 2030) Выпуск №2 (9), 2021

Сопредседатели редакционного совета:

академик РАН, докт. мед. наук, проф. А.Д. КАПРИН
докт. мед. наук, проф. А.А. КОСТИН

Редакционный совет:

докт. мед. наук, проф. Б.Я. АЛЕКСЕЕВ
докт. мед. наук, проф. Л.А. АШРАФЯН
докт. мед. наук, проф. А.В. ВАЖЕНИН
докт. мед. наук, проф. В.Н. ГАЛКИН
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. Л.В. ДЕМИДОВ
докт. мед. наук, проф. Б.И. ДОЛГУШИН
докт. мед. наук, проф. К.К. ЛАКТИОНОВ
докт. мед. наук, проф. Г.М. МАНИХАС
докт. мед. наук, проф. Е.Г. НОВИКОВА
докт. мед. наук, проф. А.О. РАСУЛОВ
докт. мед. наук, проф. Н.И. РОЖКОВА
докт. мед. наук, проф. В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ
докт. мед. наук, проф. Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА
докт. мед. наук, проф. А.В. СНЕГОВОЙ
докт. мед. наук, проф. В.В. СТАРИНСКИЙ
докт. мед. наук А.А. ФЕДЕНКО
докт. мед. наук, проф. Е.В. ХМЕЛЕВСКИЙ
докт. мед. наук, проф. Е.Л. ЧОЙНЗОНОВ

Руководитель рекламной службы
проекта «НОП 2030»

А. РОДИОНОВА {a.rodionova@nop2030.ru}

Руководитель отдела конференций

Ю. ЛЮБАШЕНКО {j.lubashenko@nop2030.ru}

Издательский дом «Медконгресс»

Агентство медицинской информации

«Медконгресс»

Адрес редакции: 123112, г. Москва, Набережная

Пресненская, д. 8, стр. 1, э. 48, пом. 484с к. 5,

оф. 171. 2. Тел.: (499) 110-83-92

www.nop2030.ru

e-mail: info@nop2030.ru

Шеф-редактор С. ЧЕЧИЛОВА

{s.chechilova@nop2030.ru}

Редакторы А.ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА,

О. ЖУКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, Д. ВОЛОШИНА

Тираж 4500 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-74186 от 2.11.2018

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть

ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным

авторским договором. Информация размещена на сайте

www.nop2030.ru

СОДЕРЖАНИЕ

События, цифры, факты

В Москве прошел XII Съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии.....	2
XI Съезд онкологов России подвел итоги работы	4
Радиоэмболизация печени стала доступна российским пациентам.....	5
Российские онкологи готовы к клиническим испытаниям уникальной методики – изолированной химиоперфузии головного мозга	6
В России началось производство полного цикла инновационного препарата для пациентов с множественной миеломой	8
Онкология и уроки COVID.....	9

Опыт регионов

Южный федеральный округ: выявление злокачественных новообразований с помощью достижений молекулярной онкологии, цифровой индустрии и фундаментальных наук	10
---	----

Портрет

Замира Раджабова: «Нельзя быть идеальным врачом для каждого пациента»	14
--	----

В фокусе

Молекулярно-генетические исследования в онкологии – путь к качественному диагнозу	18
---	----

Общение врача и пациента

Фотовыставка «Врачи в халатах. Лицом к пациенту»	28
--	----

Синтез науки и практики

Возможности иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого.....	40
Современная терапия метастатической BRAF-положительной меланомы	48

Инновации в онкологии

Тактика лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком	54
Анемия у пациентов с солидными опухолями – просто о сложном	62
Мутации и «генетические шрамы»: возможности молекулярно-таргетной терапии первой линии рака яичников	66

Система распространения журнала «Национальная онкологическая программа 2030»

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, управления и департаменты здравоохранения в 89 субъектах РФ, городские и районные онкодиспансеры, медицинские вузы, российские общества онкологов, гематологов и радиологов, учреждения первичной медико-санитарной помощи, частные медицинские учреждения, страховые компании, фармацевтические компании, благотворительные и пациентские организации, хосписы, аптечные сети, профильные и междисциплинарные конференции, выставки, школы. Электронная версия журнала доступна на порталах www.nop2030.ru и www.umedp.ru.



В Москве прошел XII Съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии

Впервые за долгое время ведущие мировые эксперты в области онкологии смогли встретиться очно. В торжественной церемонии открытия съезда приняли участие министр здравоохранения России М.А. Мурашко, руководитель ФМБА России В.И. Скворцова, председатель Комитета Совета Федерации по социальной политике И.Ю. Святенко, президент Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики (АДИОР) СНГ и ЕА А.Д. Каприн, лидеры и эксперты стран СНГ и Евразии.



На авторитетной площадке съезда 8 000 специалистов из 21 страны мира обсуждали самые актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний. В ходе 39 научных сессий прозвучали свыше 500 докладов на темы от детской онкологии и паллиативной помощи до ядерных и информационных технологий в медицине. Внеочередной съезд посвящен памяти выдающегося ученого Н.Н. Трапезникова, который стоял у истоков создания ассоциации, объединившей онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. В приветствии к участникам съезда президент России В.В. Путин напомнил о том, что во многом именно благодаря таланту и высочайшей компетентности этого великого ученого в клиническую практику были внедрены передовые технологии и разработки для лечения онкологических пациентов: «Он смог консолидировать усилия медицинского сообщества вокруг важных

и приоритетных целей». Президент также подчеркнул, что онкологическая служба с честью выдержала испытание пандемией и сегодня очень многое в стране делается для повышения эффективности медицинской помощи.

Министр здравоохранения России М.А. Мурашко, приветствуя участников съезда, также отметил высочайший уровень онкологической службы, которая смогла выдержать испытание временем и, несмотря на тяжелейшие условия работы, достигла снижения показателя смертности от онкологических заболеваний в России на 1,5% в 2020 г. Он также отметил и другие важные достижения, которые произошли в работе онкослужбы в прошлом году. Речь шла о завершении разработок по вертикально интегрированной медицинской информационной системе. Она позволяет осуществлять практически в режиме реального времени контроль за всеми этапами оказания

медицинской помощи онкологическим больным и пациентам с подозрением на злокачественные новообразования на основе первичных данных. Министр упомянул и об изменении подходов к производству радиофармацевтических препаратов, которые позволят в кратчайшие сроки запустить процесс испытаний и производства: «Еще один важный блок – это новый порядок оказания медицинской помощи. Он представляет собой цельный документ, по которому и онкослужба, и качество оказания медицинской помощи будут развиваться быстрее и эффективнее».

Также министр отметил важность завершения этапа разработки 80 новых клинических рекомендаций, которые были утверждены в 2020 г.

«Кроме того, благодаря работе Федерального фонда обязательного медицинского страхования изменены механизмы, оптимизирующие затраты на лекарственное обеспечение



и увеличивающие охват пациентов, нуждающихся в этом лечении», – сказал министр.

Руководитель ФМБА России В.И. Скворцова отметила, что только за последние десять лет в работе онкологической службы произошли фантастические изменения как на глобальном, так и на российском уровне: «Это и современные методы химиотерапии и радиологии. Но главное отличие – изменившиеся фундаментальные представления, что такое онкогенез и каким образом он формируется». Она напомнила, что ФМБА продолжает активное сотрудничество с федеральными научными центрами по формированию банка геномных данных, что, по мнению Скворцовой, сможет существенно видоизменить подходы к диагностике и лечению онкозаболеваний.

По словам А.Д. Каприна, президента АДИОР СНГ и ЕА, нынешнее поколение врачей-онкологов, радиологов и организаторов здравоохранения бережно хранит и развивает богатейшее наследие своего учителя и достойно

решает ответственные задачи. «Наш съезд является эксклюзивной платформой, которая объединяет достижения мировой науки и практики и дает новый мощный толчок для дальнейшего развития и совершенствования онкологической помощи», – отметил Каприн.

Впервые в рамках съезда руководителями крупнейших общественных организаций была организована секция для пациентов. Основными темами обсуждения стали инновации в лечении онкологических заболеваний, порядок оказания онкологической помощи, юридические вопросы, психологическая помощь и реабилитация. Представители пациентских организаций могли не только слушать доклады спикеров, но и задавать интересующие их вопросы в режиме реального времени. К работе секции подключились свыше 600 человек из разных стран. Традиционно в рамках съезда были подведены итоги конкурса молодых ученых, в котором приняли участие специалисты из 13 медучреждений стран СНГ. Победители пройдут

стажировку в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Также памятной медалью им. Н.Н. Трапезникова были награждены почетные члены АДИОР, внесшие большой вклад в развитие онкологической службы своей страны. Среди них академик РАН М.И. Давыдов, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева И.О. Кудайбергенова, директор Института онкологии Министерства здравоохранения, труда и социальной защиты Республики Молдова Л.И. Катринич, советник генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, президент Восточно-Европейской группы по изучению сарком М.Д. Алиев и генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Ростовского государственного медицинского университета О.И. Кит.

Следующий XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии состоится в апреле 2022 г. в столице Казахстана Нур-Султане. [НОП \[2030\]](#)



XI Съезд онкологов России подвел итоги работы

Завершил работу крупнейший Съезд онкологов России. Врачи со всей страны и стран СНГ встретились очно в Ярославле. 1500 специалистов посетили конгрессы и сессии съезда, 3700 присоединились к участию в онлайн-режиме.



Масштабная научная программа, подготовленная в рамках съезда, охватила практически все аспекты онкологической помощи населению нашей страны. Круглые столы, встречи профильных специалистов, медицинских сестер, молодых онкологов, дискуссии о новых методиках лечения в области кардиоонкологии, онкомаммологии, опухолей головы и шеи, онкоурологии, меланомы, колоректального рака, онкоиммунологии, онкогематологии, онкогинекологии, применения лучевой терапии – это и еще многое другое было включено в насыщенную трехдневную программу съезда. Всего здесь прозвучало 260 докладов от 355 ведущих экспертов онкологии из 85 регионов России и Австралии, Азербайджана, Армении, Беларуси, Ботсваны, Германии, Грузии, Казахстана, Канады, Кыргызстана, Молдовы, Руанды, Таджикистана, Узбекистана, Украины, Швейцарии, Эквадора. По данным национального канцер-регистра, в 2020 г. показатель заболеваемости раком в России составил 556 036 человек. И хотя в сравнении с 2019 г. (640 391 случай) он заметно ниже, пандемия коронавируса и вынужденные ограничения внесли свои коррективы в работу онкологической службы и системы диагностики. Эти факторы требуют выработки новых подходов в стратегии борьбы со злокачественными опухолями, применения современных методов телекоммуникационных технологий и цифровизации отрасли. Самое пристальное внимание

уделялось современным достижениям в области диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также организационным вопросам, которые сегодня стоят особенно остро. Речь идет о реализации федеральной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями, работе специалистов в условиях выхода нового Порядка оказания онкологической помощи пациентам. Один из самых животрепещущих вопросов, на который онкологам предстояло ответить, был связан с диспансеризацией и снижением ее активности в первичном звене. «Это общемировая тревога», – заявил на съезде А.Д. Каприн, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России. По результатам съезда будет открыто общение по теме прогноза роста заболеваемости после вынужденного приостановления программ диспансеризации. Участники говорили и о развитии реабилитационного сегмента в онкологии, которое было отмечено специалистами как одно из важнейших звеньев онкологической службы России.

В первый и второй дни съезда состоялись мастер-классы «живая хирургия», в рамках которых было проведено девять показательных операций от мэтров отечественной онкологии, среди которых А.Д. Каприн, Д.Ю. Пушкарь, А.Б. Рябов, А.А. Невольских и др. Были продемонстрированы сложнейшие клинические

случаи, передовая и самая современная техника и, конечно, высочайшее мастерство и профессионализм операционных бригад. Операции транслировались в залы конгресс-холла «Миллениум» – основной площадки съезда, а также были доступны к онлайн-просмотру. Каждый желающий мог задать уточняющие вопросы оперирующим хирургам и в режиме реального времени получить ответ. Третий день съезда прошел в плодотворной работе конгресса пациентских организаций. Здесь были обсуждены проблемы взаимодействия СО НКО с органами государственной власти, вопросы важности ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний. Делегаты поделились опытом организации сопровождения онкологических пациентов, оказания психологической поддержки, реабилитации, паллиативной и хосписной помощи в регионах. Организаторы съезда пациентских организаций отмечали, что сегодня все больше глав НКО выступают за взаимодействие и объединение между собой для более эффективного достижения общих целей. Также в ходе работы съезда состоялось общее собрание членов Ассоциации онкологов России, был зачитан отчет о ее работе в 2020 г., а также приняты новые члены ассоциации. Знаковым событием стало награждение врачей Ярославской области, чьи заслуги и высочайший уровень профессионализма были отмечены Ассоциацией онкологов России. [НОП \[2030\]](#)



Радиоэмболизация печени стала доступна российским пациентам

Клиническая апробация уникальной методики началась в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Сразу четырем пациентам с гепатоцеллюлярным раком были выполнены операции по радиоэмболизации печени.



Этот метод применяется для лечения запущенных форм рака печени и метастазов в ней. В сосуды, питающие опухоль, вводят микросферы, содержащие радионуклидный препарат иттрий-90. Методика позволяет остановить рост образований у 90% больных и увеличивает продолжительность жизни в четыре-пять раз по сравнению с другими стандартными методами лечения. До недавнего времени подобные операции в нашей стране были недоступны в связи с высокой стоимостью и сложной логистикой доставки микросфер в Россию. Однако благодаря объединению усилий ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ГК «Росатом», ООО «БЕБИГ» и при активной поддержке Минздрава России в нашей стране началось производство отечественных микросфер, насыщенных радионуклидом иттрия-90, что позволило существенно снизить затраты

на операцию и внедрить этот метод в отечественную практику.

Министерство здравоохранения России утвердило протокол клинической апробации для выполнения радиоэмболизации печени отечественными микросферами. НМИЦ радиологии стал первым медицинским учреждением в России, где данная методика применяется в полном объеме. Под руководством академика РАН А.Д. Каприна и профессора РАН С.А. Иванова в центре за один день были выполнены четыре операции при непосредственном участии заведующего отделением В.В. Кучерова и врача отделения А.П. Петросяна.

По словам Андрея Каприна, с 2019 г. методом радиоэмболизации печени пролечено восемь пациентов: «С 2020 г. благодаря поддержке Минздрава России данные операции стали доступными для большего числа наших сограждан и в ближайшие годы могут попасть в программу государственных гаран-

тий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Для предстоящего масштабирования метода мы должны будем увеличить производство микроэмбол и радиофармпрепарата и подготовить целую плеяду специалистов, способных к выполнению столь ювелирных операций, к которым относится радиоэмболизация».

«Ежегодно в нашей стране регистрируется около 9 тыс. новых случаев заболеваний раком печени, но радикальная операция возможна лишь в 20% случаев, а стандартная химиотерапия относительно эффективна лишь у одного больного из пяти. Радикальную операцию им выполнить невозможно, и радиоэмболизация печени является реальной надеждой на остановку процесса роста опухоли, – подчеркнул заведующий отделением В.В. Кучеров. – Подобного широкого и успешного опыта проведения радиоэмболизаций нет пока ни у одного из российских онкологических центров». [НОП \[2030\]](#)



Российские онкологи готовы к клиническим испытаниям уникальной методики – изолированной химиоперфузии головного мозга

Успешно завершился еще один этап испытаний перспективной методики по лечению опухолей головного мозга – изолированной перфузии. С февраля 2021 г. научный эксперимент проводится на животных и в перспективе может быть применен для пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга.



Ученые успешно апробировали усовершенствованный хирургический метод подведения химиопрепарата к опухоли, отличающийся наименьшей травматичностью и снижением риска осложнений во время и после операции. Кроме этого, на протяжении всей операции осуществлялся процесс нейромониторинга павиана гамадрила, оценивающий состояние примата во время процедуры и сохранность его центральной нервной системы.

«Я доволен тем, что над проектом работает большая команда, в том числе молодых специалистов, оказывается серьезная поддержка со стороны Министерства здравоохранения Российской Федерации и лично министра М.А. Мурашко, Министерства образования и науки Российской Федерации и, конечно же, Российской академии наук. Мы достигли хороших результа-

тов, и я уверен, что все и дальше у нас будет получаться, – отметил академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России А.Д. Каприн. – Впереди еще несколько серий операций на приматах, а затем, надеюсь, мы приступим к клиническим испытаниям. В первую очередь будут приглашены пациенты, у которых все возможные варианты стандартного и комбинированного лечения уже исчерпаны».

В этот раз врачами из Москвы, Обнинска, Краснодара, Адлера, Санкт-Петербурга было отработано несколько способов хирургического доступа к сосудам головного мозга для проведения химиоперфузии: открытым, эндоваскулярным и гибридным методом. Преимущества и недостатки каждого метода эксперты и ученые обсудили на круглом столе «Экспериментальный опыт химиоперфузии

головного мозга», который состоялся при участии ведущих специалистов ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, НИИ – Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Московского государственного зоологического парка и МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

По словам А.Д. Каприн, первоочередной задачей доклинических испытаний является отработка техники исполнения операции, которая бы нанесла наименьший вред здоровым тканям и органам пациента. На круглом столе ученые единогласно выступили за преимущества гибридного метода, при котором через небольшие разрезы создается искусственный доступ к сосудам с целью установки сосудистых клапанов, обеспечивающих



возможность проведения нескольких курсов лекарственной терапии. Операция длилась около двух часов и завершилась успешно. Примат находится в удовлетворительном состоянии и переведен в изолятор для восстановления.

Начало эксперименту было положено в феврале 2021 г. в НИИ медицинской приматологии в г. Адлере. Операция была выполнена большой мультидисциплинарной бригадой из 30 врачей на модели павиана гамадрила и прошла под руководством главного внештатного специалиста-онколога Минздрава России, академика РАН А.Д. Каприна, академика РАН В.А. Порханова и при поддержке Минздрава России, Минобрнауки России и Российской академии наук. Тогда ученые успешно решили задачу по оценке острой токсичности и сохранению когнитивных функций головного мозга после проведения операции.

Суть методики заключается в прецизионном подведении концентрированного химиопрепарата непосредственно к опухоли головного мозга.

При этом во время перфузии, которая длится около 30 минут, головной мозг кровоснабжается отдельно от тела с помощью аппарата искусственного кровообращения. На этом этапе в течение длительного времени к органу доставляются концентрированные дозы химиопрепарата, губительные для опухоли, но безопасные для самого органа. После измерения уровня токсичности препарата в крови и снижения ее до допустимой нормы орган вновь подключается к общей системе кровообращения.

В проведении научно-медицинского эксперимента принимают участие: А.Д. Каприн, В.А. Порханов, главный врач ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» (ГБУЗ НИИ-ККБ № 1), академик РАН, Герой Труда России; С.В. Орлов, директор ФГБНУ «НИИ медицинской приматологии», член-корреспондент РАН; П.В. Шегай, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России по науке, руководитель Центра инно-

вационных радиологических и регенеративных технологий ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; В.М. Унгуриян, главный врач ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»; Л.О. Петров, руководитель отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Г.А. Ефимочкин, детский кардиохирург ГБУЗ НИИ-ККБ № 1; А.И. Бабич, хирург-онколог, старший научный сотрудник отдела гепатохирургии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»; Н.А. Купцов, врач-нейрофизиолог ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; Ю.А. Побединцева, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»; А.С. Некрасов, врач эндоваскулярный хирург ГБУЗ НИИ-ККБ № 1; Т.Б. Демина, заведующая отделением трансфузиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», и др. [НОП \[2030\]](#)



В России началось производство полного цикла инновационного препарата для пациентов с множественной миеломой

Компания «Такеда Россия» объявила о запуске производства полного цикла инновационного лекарственного препарата иксазомиб (Нинларо®) на заводе в Ярославле.

Препарат является собственной разработкой компании, выпускается в форме капсул и показан в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для пациентов с множественной миеломой, получивших как минимум одну линию предшествующей терапии. Такая комбинация является первым полностью пероральным триплетом, пациенты могут получать терапию амбулаторно, что позволяет им вести активную жизнь.

Препарат был зарегистрирован в России в 2017 г., выведен на российский рынок в 2018 г. и имеет статус орфанного препарата. В апреле 2021 г. препарат рекомендован к включению в федеральную программу высокотратных нозологий. «Общий объем инвестиций в локализацию составил 590 млн рублей, а созданные производственные мощности позволяют удовлетворять потребность России и стран ЕАЭС в этом препарате», – сказала на церемонии открытия производства Елена Карташева, президент компании «Такеда Россия».

Директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России С.А. Иванов, координирующий работу онкологов в Центральном федеральном округе, выразил надежду, что запуск производства полного цикла откроет новую страницу в развитии промышленности Ярославской области и онкологии в нашей стране и мире. Опыт Калужской области, где существует фармацевтический кластер, показывает, что развитие фармацевтической промышленности по сути определило облик региона, объединило производителей отрасли, наладило тесные связи между промышленниками, фармакологами и врачами. Такие контакты позволяют быстро внедрять современные разработки и тут же доводить их до пациента.

Иванов также отметил пользу сотрудничества с японскими специалистами.



35 лет назад случилась Чернобыльская катастрофа. Японские коллеги, уже имея большой опыт лечения пострадавших от лучевого поражения в своей стране, тут же оказали России материальную, методическую и научную помощь в ликвидации последствий аварии. Если бы не это участие, сказал Иванов, в России никогда не было бы таких успехов в радиологии и лечении заболеваний, связанных с воздействием радиации на человеческий организм. На церемонии открытия производства Иванов также рассказал о реализации планов, обозначенных в Федеральной программе борьбы с онкозаболеваниями. Год был непростым – пандемия осложнила работу онкологов. Но, несмотря на ковид, показатели борьбы с онкологическими заболеваниями будут достигнуты. Смертность от злокачественных образований снизилась на 2%. Увеличилась доля больных, которые находятся на диспансерном наблюдении. По-прежнему отстают показатели выявляемости рака на 1–2-й стадии, поскольку условия карантина повлияли на возможность получать своевременные обследования. Но вместе с тем тот вызов, в условиях которого врачи и пациенты жили целый год, открыл другие возможности. Онкологи начали использовать новые технологии и форматы коммуникации. Стали нормой ежедневные консилиумы (буквально

из операционных!) между региональными и федеральными учреждениями по любому вопросу. «В НМИЦ радиологии отлично зарекомендовал себя такой формат обследования, как онкопатруль. Группы экспертов из НМИЦ выезжали в Ярославскую, Смоленскую, Воронежскую, Орловскую, Брянскую области, Хабаровский край. Во время этих акций было обследовано более 2500 пациентов, выявлено несколько десятков заболевших раком», – сказал С.А. Иванов.

Инновационный препарат, производство которого стартовало в Ярославле, будет очень востребован, считают онкологи. В настоящее время множественная миелома является неизлечимым заболеванием и составляет 1% среди всех злокачественных опухолей и 13% в структуре гемобластозов. Заболеваемость множественной миеломой в России – 2 случая на 100 тыс. человек, а смертность – 1,1 случая на 100 тыс. человек в год. Основная цель терапии пациентов заключается в достижении максимально возможного ответа, длительном контроле над заболеванием при сохранении качественной жизни пациентов. За последние 15 лет в диагностике и терапии множественной миеломы произошли значительные улучшения, что приближает перевод заболевания из категории смертельных в категорию хронических. [НОП {2030}](#)



Онкология и уроки COVID

Пандемия внесла коррективы в выстроенную систему онкологической помощи. Был взят курс на развитие телемедицины и стационара на дому. О том, как это происходило, говорили участники круглого стола, организованного Центром стратегических разработок (ЦСР).

В период пандемии COVID-19 посещение пациентами лечебных учреждений было ограничено, сокращены плановые госпитализации. Для многих онкологических пациентов актуальными стали вопросы оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях, получения лечения на дому (при приеме таблетированных форм препаратов) или в процедурном кабинете поликлиники по месту жительства (при использовании инъекционных форм). По мнению экспертов, важно внести оказание помощи на дому в программу госгарантий бесплатного оказания гражданам медпомощи и включить в стандарты ее оказания необходимые для лечения лекарственные препараты. Для этого необходимо разработать амбулаторный тариф на лекарственное обеспечение. Екатерина Курбангалеева, заместитель председателя Комиссии Общественной

палаты РФ по социальной политике, сообщила, что из-за вынужденного сокращения экстренной и плановой медицинской помощи произошел рост избыточной смертности в 30–35%. «В период пандемии Росздравнадзор получал жалобы и заявления от граждан о том, что плановая помощь сокращается. Такое положение дел стало критическим для хронических больных и больных с жизнеугрожающими и орфанными заболеваниями. В этой ситуации выходом становится так называемый стационар на дому. В настоящее время такая опция предусмотрена только при паллиативе. Надо развивать стационарозамещающие технологии, и в некоторых регионах (Москва, Санкт-Петербург) уже разработаны тарифы ОМС на услугу „стационар на дому“. Опыт западных стран показывает, что даже химиотерапию пациенту можно проводить дома», – резюмировала эксперт. Чтобы механизм стационарозамещающих технологий начал работать, по

мнению Екатерины Курбангалеевой, необходимо решить три блока проблем: нормативно-правовые, организационно-штатные, финансовые. Предварительные исследования показали, что такого рода услуги по сравнению с госпитализацией будут обходиться государству дешевле на 30–40%.

Тигран Геворкян, заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, говорит: «Стационарозамещающие технологии необходимы и реальны в нашей стране, хотя некоторые специалисты говорят, что



В условиях пандемии необходимо развивать стационарозамещающие технологии. Даже химиотерапию пациенту можно проводить дома

невозможны из-за низкой плотности населения. Я по долгу службы выезжаю практически во все российские регионы, которые курирует наш центр. Например, Красноярский край (4000 километров с севера на юг и тысяча – с запада на восток) занимает первое место по стационарозамещению противоопухолевой лекарственной терапии. А во многих субъектах Центрального федерального округа обратная картина. Значит, проблемы здесь управленческие, не связанные с территориальными особенностями страны».

Пациентские организации активно мониторили ситуацию с оказанием медицинской помощи онкологическим больным в период пандемии. «Ожидали результат, который показал бы снижение уровня лечения, но 82% пациентов констатировали, что онкологическая помощь была оказана им в полном объеме. Сложности были безусловно – люди говорили о том, что кто-то попал не к своему врачу, в другое медучрежде-

ние, кому-то было сложно добраться... Но онкологические пациенты констатировали, что в первую декаду ковида онкологическая помощь не была остановлена и оказывалась в полном объеме, – говорит Ирина Боровова, президент Межрегиональной общественной организации „Ассоциация онкологических пациентов „Здравствуй!““. – Государство предусмотрело возможность автоматического продления инвалидности для пациентов, что тоже имело дополнительный положительный эффект. Но, к сожалению, мы имеем и проблемы. Так, в период пандемии были сложности, и они до сих пор сохраняются, в получении специализированной медицинской помощи для пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В случае заболевания коронавирусом эти пациенты лишаются возможности получать специализированное лечение, так как в ковидных стационарах просто нет врачей

онкологов и гематологов. Например, в Москве только 52-я ГКБ имеет гематологов. И наконец, проблема, о которой мы говорим уже на протяжении полутора лет и которая обострилась именно в период пандемии, – получение больными таблетированных форм препаратов, часто довольно дорогостоящих, в условиях дневного стационара. В настоящее время таблетки включены в КСГ для дневного стационара. Пациенты должны обеспечиваться данными препаратами несмотря ни на что, ни на какие существующие трудности с их назначением в рамках существующего законодательства. Необходимо рассмотреть вопрос выделения отдельной КСГ для непосредственно амбулаторного тарифа, внести в 326-ФЗ и программу госгарантий дополнения, которые будут предусматривать собственно возмещение за счет средств ОМС стоимости лекарственной терапии при оказании специализированной помощи по профилю „онкология“». [НОП \[2030\]](#)

ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ:

Выявление злокачественных новообразований с помощью достижений молекулярной онкологии, цифровой индустрии, фундаментальных наук

Вопросам скрининга, ранней диагностики злокачественных новообразований, профилактики рака, онкологической настороженности было уделено особое внимание на XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова. С большим интересом участники съезда, проходившего в онлайн-формате в апреле 2021 г., выслушали отчет о том, как организовано это важное дело в Южном федеральном округе. С докладом выступил О.И. Кит.



Олег Иванович КИТ,

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, главный онколог Южного федерального округа, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону)

Докладчик начал выступление с цифр – каковы показатели активно выявленных онкозаболеваний в субъектах Южного федерального округа. Краснодарский край и Ростовская область занимают лидирующие позиции по активному выявлению злокачественных новообразований у пациентов. Результаты в этих регионах выше среднестатистических показателей по России. В остальных регионах ЮФО – Астраханской и Волгоградской областях, республиках Адыгея, Крым, Калмыкия и городе Севастополе – уровень активного выявления недостаточный (рис. 1). Это связано со многими проблемами: невысокой квалификацией специалистов, кадровым дефицитом, низким уровнем материально-технической базы, недостаточной точностью и специфичностью диагностических методов и разрозненностью баз данных. В принципе наблюдаются те же проблемы, что

и во всех других регионах нашей страны, заметил О.И. Кит.

Широкое внедрение систем поддержки принятия врачебных решений в онкологии способно повысить скорость и точность постановки диагноза и эффективность лечения. Но оно требует квалифицированных специалистов. Сегодня такая подготовка врачей должна проводиться на рабочих местах, считает О.И. Кит. В связи с этим Ростовский НМИЦ онкологии проводит занятия по обучающей программе для врачей первичного звена, в рамках которых рассматривается положительный опыт субъектов Российской Федерации по раннему выявлению злокачественных новообразований.

В минувшем году активно повышали свои знания специалисты, участвовавшие в диспансеризации и скринингах.

- Так, в Республике Адыгея в образовательных мероприятиях по онконастороженности приняли участие 1239 врачей первичного

звена. Показатели раннего выявления ЗНО внедрены в эффективные контракты главных врачей и врачей первичного звена.

- В Астраханской области проведена научно-практическая конференция по онконастороженности на базе областного онкологического диспансера для 350 медицинских работников первичного звена.
- В Крыму 20 главных специалистов выезжали в районы для проведения врачебных конференций по онконастороженности.
- В Ростовской области были организованы шестичасовые циклы по онконастороженности и семиотике онкозаболеваний для врачей всех специальностей.
- В Волгоградской области в 2020 г. состоялось шесть выездов по методическому сопровождению работы отделений и кабинетов медицинских организаций в плане совершенствования процесса диспансеризации.

В Краснодарском крае, Ростовской и Волгоградской областях в смотровых кабинетах побывали более 600 тыс. человек, выявлено около 13 тыс. пациентов с онкологической патологией

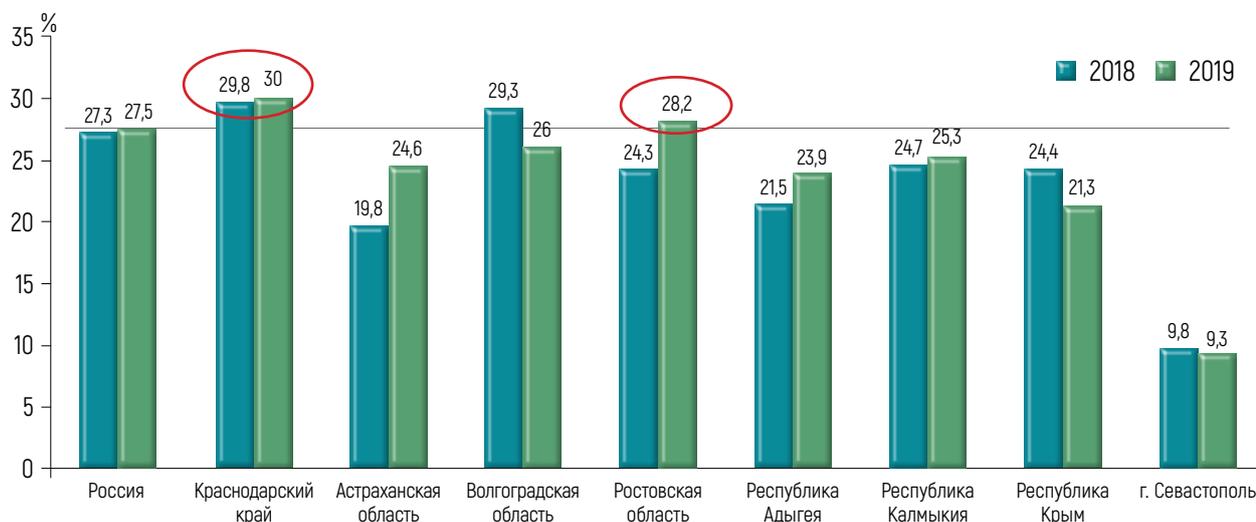


Рис. 1. Доля активного выявления злокачественных новообразований в субъектах Южного федерального округа

- В Калмыкии проведено 18 обучающих семинаров по онконастороженности с присутствием 413 медицинских работников.
- В Севастополе организована стажировка на рабочем месте в Севастопольском городском онкологическом диспансере им. А.А. Задорожного семи сотрудников смотровых кабинетов.

Еще одной важной проблемой мероприятий скрининга является организация работы первичного звена здравоохранения. Выявляемые пациенты со злокачественными новообразованиями должны быть своевременно направлены в центры амбулаторной онкологической помощи по принципу короткого плеча. Эти задачи, выразил надежду О.И. Кит, будут решены благодаря внедрению новых порядков оказания онкологической помощи, которые вступают в действие с 1 января следующего

года (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях»).

В качестве примера можно рассматривать развитие сети смотровых кабинетов на территории ЮФО, где бесспорными лидерами являются Краснодарский край, Ростовская и Волгоградские области. Только в этих регионах осмотрено более 600 тыс. человек и выявлено около 13 тыс. пациентов с онкологической патологией.

- Так, в 2020 г. в Краснодарском крае смотровые кабинеты открыты во всех муниципальных образованиях края. Сегодня их 180, в сравнении с 2019 г. их количество увеличилось в 2,8 раза.
- В минувшем году в Волгоградской области в смотровых кабинетах проведены мероприятия скри-

нинга у 347 909 человек, впервые выявлено ЗНО у 1268 человек, из них у 1100 (87%) – на первой-второй стадии.

- В Астраханской области организованы и функционируют 39 смотровых кабинетов. В них проведен скрининг 36 909 женщин. У 486 (1,3%) выявлены ЗНО.
- Расширение сети смотровых кабинетов с обеспечением их двухсменной работы произошло в Ростовской области. Развернуто девять мужских смотровых кабинетов, 70 женских и 17 смешанных. В них в прошлом году осмотрено 193 480 человек. При скрининге шейки матки методом жидкостной цитологии в централизованных цитологических лабораториях выполнено 146 912 исследований.
- Успех скрининга зависит от централизации амбулаторной службы на уровне субъекта, а также от

ОПЫТ РЕГИОНОВ

На базе НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) выполнено совместное научное исследование с Областным консультативно-диагностическим центром «Клинико-экономическое обоснование скрининга и ранней диагностики рака толстой кишки»



Рис. 2. Роль молекулярно-генетических исследований в проведении скрининга рака толстой кишки

оснащенности аппаратной базы и подготовленности специалистов. Наиболее значимые результаты при проведении скрининга рака шейки матки в Ростовской области получил Областной клинико-диагностический центр.

Получаемый в ходе скрининга массив данных несомненно требует детального анализа. Сегодня учет онкологических больных осуществляется в соответствии с приказом Минздрава России от 19 апреля 1999 г. № 135, который требует модернизации или замены.

О.И. Кит предложил Ассоциации онкологов России обсудить идею подключения медицинских организаций, участвующих в мероприятиях скрининга, к единому информационному portalу онкологических больных – ВИМИС «Онкология», который будет содержать интегрированную информацию о проводимых скрининговых мероприятиях и формировать группы риска с подозрением на ЗНО. Система позволит получать оперативную аналитическую информацию об эффективности скрининговых мероприятий во всех регионах нашей страны.

«При анализе результатов скрининговых программ, – сказал О.И. Кит, – мы обратили внимание на необходимость стратификации здорового населения на работающее и не работающее. Для

мотивации работников предприятий и организаций при участии в обследовании необходимо, на наш взгляд, задействовать административные ресурсы от работодателей. При этом государственная поддержка таких работодателей играет немаловажную роль. Инструментами мотивации для работодателей станут усиление юридической ответственности, налоговые льготы, прикрепление к ближайшим медицинским организациям».

Положительный пример такого сотрудничества – проведение дней профилактики на крупнейшем предприятии города Ростова-на-Дону – заводе «Россельмаш» и «Роствертол» (авиастроительное предприятие холдинга «Вертолеты России»).

На сегодняшний день проблема раннего выявления ЗНО остается не до конца решенной. Несмотря на достигнутые успехи существующих скрининговых программ, в ряде случаев используемые в них методы оказываются слишком дорогостоящими, трудоемкими, а часто – инвазивными. Поэтому не вызывает сомнения необходимость совершенствования начальных этапов скрининга благодаря использованию мультидисциплинарного подхода, заключающегося в широком внедрении как достижений современной молекулярной онкологии, цифровой индустрии, так и фундаментальной науки в целом.

Среди путей совершенствования скрининговых программ – внедрение молекулярно-генетических технологий, использование неинвазивных методов получения биологического материала, применение программных продуктов, основанных на искусственном интеллекте.

Так, на базе НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) совместно с Областным консультативно-диагностическим центром было выполнено исследование «Клинико-экономическое обоснование скрининга и ранней диагностики рака толстой кишки». Проанализировано более 7 тыс. случаев, при этом в 200 из них обнаружены опухоли толстой кишки различных локализаций. Дизайн исследования представлен на рис. 2. Результаты показали, что эпигенетический тест на SEPT9 характеризуется высокой диагностической специфичностью, что может быть дополнительным тестом на первом этапе скрининга.

Анализ коэффициента затрат и эффективности для скрининговых программ колоректального рака в ЮФО показал целесообразность внедрения молекулярно-генетических методов (таблица). Однако, по мнению О.И. Кита, эти методики могут быть исследованы только в учреждениях с соответствующей лабораторной базой. И, к сожалению, существую-

щие тест-системы в настоящее время применимы только для научных исследований.

На базе НМИЦ онкологии также было проведено многоцентровое исследование по поиску прогностических маркеров ранне диагностированного рака шейки матки, которое позволило разработать оригинальную модель скрининга.

Результаты показали, что для улучшения ранней диагностики CIN разной степени тяжести и CIS следует проводить комплекс современных неинвазивных методов диагностики. В него входят жидкостная цитология, ВПЧ-генотипирование с определением вирусной нагрузки, определение экспрессии микро-РНК – miR20a и miR21, расширенная кольпоскопия. Молекулярно-генетические исследования, включенные в уточняющую диагностику допластических поражений эпителия шейки матки в дополнение к морфологическому и цитологическому методам, увеличивают их диагностическую ценность и позволяют персонализировать тактику ведения пациентки. Частота наблюдения пациентки гинекологом и необходимость консультации онколога определяются не только морфологическим диагнозом, но и молекулярно-генетическим профилем трансформированного эпителия шейки матки. Для повышения эффективности дифференциальной диагностики L-SIL и H-SIL в образцах, полученных при использовании метода жидкостной цитологии, рекомендовано определение микро-РНК – miR20a и miR21 на основе применения ПЦР.

Пока это только научные разработки, но они уже имеют и доказывают свою эффективность. О.И. Кит выразил надежду, что в будущем данные исследования станут рутинными.

Анализ полученного массива данных многоцентровых скрининговых исследований невозможен без использования современных программ единого цифрового контура. А эти инструменты, основанные на искусственном интеллекте, позволяют грамотно планировать скрининговые программы и анализировать их результаты.

С 2020 г. НМИЦ онкологии участвует в научном исследовании по созда-

Таблица. Роль молекулярно-генетических исследований в проведении скрининга рака толстой кишки

Методика	Коэффициенты «затраты/эффективность»
Методики I этапа скрининга	34,96
Мутации в генах TP53 или KRAS колоноцитов	58,04
Тест на метилат ДНК гена SEPT9 колоноцитов	14,66
Определение Tu M2-PK в кале	13,85
Фекальный кальпротектин	14,86
Колоноскопия	60,0

Чем ниже коэффициент, тем выше эффективность метода и ниже экономические затраты.

нию диагностического программного продукта на основе искусственного интеллекта совместно с Санкт-Петербургским политехническим университетом им. Петра Великого для анализа данных КТ легких, МРТ предстательной железы.

Также НМИЦ онкологии ведет совместный проект с Южным федеральным университетом по оптимизации патоморфологической диагностики гистологических препаратов с помощью искусственного интеллекта при осуществлении скрининговых исследований.

О.И. Кит сказал, что подобные продукты разрабатываются и в других федеральных учреждениях. Поэтому, на его взгляд, Ассоциация онкологов России должна выступить инициатором многоцентрового исследования по данной тематике.

Еще одним перспективным направлением скрининга и ранней диагностики является определение низкомолекулярных веществ выдыхаемого воздуха. Пионерами данного исследования стали американские ученые Ричард Аксель и Линда Бак – лауреаты Нобелевской премии 2004 г. в области медицины по разработке теории восприятия запахов.

В течение последних трех лет НМИЦ онкологии совместно с Южным федеральным университетом участвует в гранте Фонда перспективных исследований по созданию анализаторов газов с использованием нейротехнологической платформы для скрининга рака желудка и рака легкого. Прибор уже создан, и апробация прошла в 2020 г. в Великом Новгороде в рамках проекта «Нарва».

В апробации участвовали 1922 добровольца. У 4,4% прибор позволил заподозрить ЗНО. Из них к группе

» Одним из перспективных направлений скрининга и ранней диагностики рака желудка и рака легкого является определение низкомолекулярных веществ выдыхаемого воздуха

риска по раку легкого было отнесено 50 человек, раку желудка – 19, смешанному онкориску (рак легкого + рак желудка) – восемь. При дообследовании (компьютерная томография легких и фиброгастро-дуоденоскопия) подозрение было подтверждено соответственно в 66, 77 и 100% случаев.

Эти перспективные исследования по скринингу рака легких и рака желудка стали возможными благодаря появлению нового инструмента нормативно-правовой базы – Федерального закона от 31 июля 2020 г. № 258-ФЗ «Об экспериментальных правовых режимах в сфере цифровых инноваций в Российской Федерации». Кроме того, исследования проводятся благодаря активной поддержке Российской ассоциации онкологов.

О.И. Кит сказал, что своими наработками онкологи ЮФО готовы делиться и открыты к сотрудничеству с коллегами из других регионов. В заключение докладчик призвал к дальнейшим многоцентровым исследованиям, потому что те скрининги, которые сегодня существуют, как правило, неэффективны или же слепо копируют западные технологии. Но есть новое, неизведанное, то, что всем вместе необходимо разрабатывать и применять в дальнейшем. [НОП \[2030\]](#)



Замира Раджабова:
**«Нельзя быть идеальным
врачом для каждого пациента»**

На вопросы журнала отвечает Замира Ахмедовна Раджабова, кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник, заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург).



Как вы пришли в медицину? И почему выбрали такую не легкую специализацию, как онкология, да еще опухоли головы и шеи?

В нашем роду медиков немало. Сестра врач, а по отцовской линии среди родственников пять врачей. Мама не могла определиться: поступила в два вуза сразу – на медицинский факультет и физико-математический. Прошла в оба института, но выбрала точные науки. Я же еще со школы точно знала, что буду врачом. Для поступления в Дагестанский медицинский институт необходим был стаж работы санитаркой.

Трудилась в Махачкале в отделении плановой и экстренной хирургии. Там было много детей – онкологических пациентов. Их очень трудно вести. И морально тяжело, и физически. Родители рядом, но ты не можешь объяснить им, что происходит с ребенком. И после лечебного факультета пошла во взрослую онкологию.

По совету старшего брата решила продолжать учебу в ординатуре в Санкт-Петербургском институте онкологии имени Н.Н. Петрова. Пришла на прием к профессору Алексею Степановичу Барчуку, тогда он был заведующим отделением торакальной хирургии и главным онкологом Северо-Западного федерального округа. Запечатательный торакальный хирург, его сейчас уже нет в живых, один из моих наставников.

Он предложил мне остаться в его торакальном отделении. Работа сложная, операции непростые и длительные, и очень тяжелая группа пациентов с дыхательной недостаточностью. Но направление показалось мне интересным, после ординатуры я окончила аспирантуру у А.С. Барчука, защитила кандидатскую диссертацию. В этом же отделении помимо торакальной хирургии занимались и меланомой кожи. А.С. Барчук и член-корреспондент РАН Роберт Иванович Вагнер были одними из основоположников направ-

ления и входили в Меланомную группу ВОЗ по России. В нашем отделении также лечились пациенты с опухолями головы и шеи. Р.И. Вагнер возглавлял это направление и в 1996 г. основал академическую группу опухолей головы и шеи. В 2006 г. А.С. Барчук передал бразды правления члену-корреспонденту РАН Евгению Владимировичу Левченко. Он и сейчас руководит работой торакального отделения. И у нас появилась группа больных с раком пищевода.

Когда директором стал Алексей Михайлович Беляев, было внедре-

Когда образовывалось отделение, мне было действительно трудно, но меня поддержал директор А.М. Беляев и всячески помогал. Я начала работать в отделении вместе с двумя врачами, один из которых только окончил ординатуру и был в аспирантуре, а другой – еще на втором году ординатуры.

Мне кажется, у заведующего отделением обязательно должно быть понимание, что ему необходимо в работе, какой сотрудник нужен на том или ином месте. Понятно, что руководитель не может переделать людей, но обязательно надо понимать подчиненного, вникнуть в его суть, разобраться, как человек устроен, и найти к нему подход. Без недостатков людей не бывает, это абсолютно точно. У каждого есть свои несовершенства, но и свои достоинства. Заведующему обязательно надо найти общий язык с каждым сотрудником.

И тогда любые проблемы, которые возникают, мы решаем сообща. Всем коллективом собираемся и честно разбираем обиды, непонятные ситуации. По-другому нельзя.

Сотрудников в отделение я подбирала сама. Каждого врача и медсестру приглашала в кабинет: говорила им о своих требованиях и условиях, спрашивала об их желаниях. Мне нужно было понимание, смогу ли я обеспечить то, чего они хотят.

Наш коллектив очень дружный, мы друг другу помогаем. Если есть какая-то возможность врачу отделения где-то обучиться новому, всегда поддержу его. Если доктор хочет идти дальше, никак не препятствую его планам. Да и сама учусь у молодых подчиненных: я становлюсь старше, а они помогают мне идти дальше вровень с ними.



А.С. Барчук и Р.И. Вагнер привили мне ответственное отношение к профессии, желание интересно работать, продвигаться дальше

но много новых идей и направлений в развитии института, в том числе создано отдельное подразделение опухолей головы и шеи. И в 2013 г. я стала его заведующей. Отделение достаточно сложное и тяжелое, хотя и небольшое – 33 койки, но работы много. Мы проводим пациентам и хирургическое лечение, и химиотерапию, и лучевую терапию. Эта группа пациентов обязательно нуждается в комбинированном методе лечения. Контингент больных непростой.

Надо сказать, что я очень многим обязана А.С. Барчуку и Р.И. Вагнеру. Фанаты своего дела, оба они сыграли в моей жизни ключевую роль, привили ответственное отношение к профессии, желание интересно работать, продвигаться дальше.



В вашем отделении достаточно молодой коллектив. И коллеги, и пациенты отмечают его организованность. Как вам удалось добиться единства в коллективе, слаженной его работы? Ведь молодые врачи порой достаточно амбициозны, стремятся проявить характер.



У заведующего отделением обязательно должно быть понимание, что ему необходимо в работе, какой сотрудник нужен на том или ином месте



Какие достижения отделения опухоли головы и шеи являются предметом вашей гордости? В чем вы и коллеги преуспели?

С тех пор как мы отделились от торакального отделения, у нас, конечно, несколько поменялось направление в плане хирургических методов, возникли новые технологии, современные комбинированные методы лечения. В хирургии появилось челюстно-лицевое направление, мы работаем над восстановлением лица, делаем реконструкции костно-лицевого скелета.

Я специально обучалась пластической хирургии, получила сертификат. Пластическую хирургию в онкологии продвигали и до меня доктор Анатолий Николаевич Голубев, Валентин Вадимович Анисимов, Александр Сергеевич Тарков, Марк Львович Гельфонд, Андрей Иванович Арсеньев, Николай Юрьевич Аристидов, с ними вместе я работала в торакальном отделении. Они многому меня научили в хирургии. Сегодня мы двигаемся дальше, совершенствуемся, успешно делаем реконструкцию лица. Если отсутствуют костные структуры, выполняем восстановление лицевого скелета, используя 3D-технологии. Проводим перемещение кожных лоскутов, активно занимаемся микрохирургией. Продолжаем тесно сотрудничать с торакальным отделением, поскольку выполняем операции у самой тяжелой группы больных с опухолями шейного отдела – пищевода и глотки. Удаляем органокomплекс на шее, делаем лимфодиссекцию и совместно с Е.В. Левченко восстанавливаем пищевопроводный путь, используя сте-

бель желудка. Методики последней манипуляции разработаны вместе с торакальным отделением, у нас есть патенты на изобретение. При необходимости используем микрохирургические технологии.

Одно из новшеств – использование CO₂-лазера при раннем раке гортани, раке полости рта, ротоглотки. Эта методика позволяет избавить пациентов от длительного лучевого лечения. Если есть возможность эндоскопического доступа и резекции голосовой складки, то она выполняется, либо удаляется опухоль изнутри, а далее идет наблюдение за пациентом.

Ну и конечно, уже который год продолжаем работать с пациентами с меланомой кожи головы и шеи. Знаю, что в других медицинских центрах есть определенные сложности с выполнением биопсии сигнальных лимфатических узлов. У нас эта манипуляция поставлена на поток уже несколько лет: проводим ее и при меланоме кожи, и при раке полости рта. Обучаться сложному методу диагностики ездили за границу. А сегодня к нам приезжают иностранцы, для того чтобы посмотреть, как мы работаем, и перенять опыт.

С какими операциями, техниками и методами лечения ваше отделение познакомит коллег на предстоящем форуме «Белые ночи» в секции «Опухоли головы и шеи»?

У нас будет три рабочих дня. В секции по лечению меланомы глаза примет участие академик РАН Алевтина Федоровна Бровкина. В секциях по лечению рака слюнных желез и плоскоклеточного рака головы и шеи с до-

кладами выступят академик РАМН Евгений Лхаматренович Чойнзонов и член-корреспондент РАМН Игорь Владимирович Решетов. На последней секции будут рассмотрены вопросы лечения пациентов с ранним раком гортани, в том числе CO₂-резекция гортани, будут представлены реконструктивные операции, а также комбинированные методы лечения. Также будем участвовать в криохирургической секции, поскольку возглавляем Школу криохирургии в России. Это школа по лечению пациентов с опухолями кожи, ротоглотки, почки, солитарными метастазами в костях. Вместе с профессором Георгием Георгиевичем Прохоровым мы проводим эту школу два-три раза в год в нашем институте.

Участники форума «Белые ночи онкологии» с нетерпением ждут школу общения врача и пациента, уже получившую высокую оценку специалистов. Что вы приготовили коллегам на этот раз?

Мы проводим мероприятие в этом формате уже второй год. Первая школа неожиданно получила отклик коллег. Честно говоря, не ожидали, что у нас будет такая большая аудитория – вебинар смотрели и слушали 400 человек. Мы не успели ответить на многие вопросы, поэтому решили провести вторую школу в рамках форума «Белые ночи». На сайте института уже представлено несколько лайфхаков общения между врачом и пациентом (<https://forum-onco.ru/media/naladitkontakt-kak-effektivno-obshchatsyas-patsientami/>). Но в июне будем рассматривать вопросы взаимоотношений и между самими врачами, и между самими пациентами, говорить о роли среднего медперсонала в жизни пациентов. В этой школе будут выступать также медсестры, психологи. Не упустим и такой важный момент – какие трудности подстерегают доктора при разговоре с родственниками пациента. Наверное, каждому врачу знакомы ситуации, когда не удается наладить контакт с больным. Пациент не выполняет рекомендации, хотя доктор все подробно разъяснил на приеме. Врач не может подобрать слова, чтобы сообщить больному



5 лайфхаков от школы общения врача и пациента

Общение с пациентами и их родственниками – отдельный навык доктора любой специализации. Доверительный контакт и эффективная беседа порой так же важны, как и принятие клинических решений. Умение общаться – это не врожденное качество, а навык, который можно прокачать. Приступим прямо сейчас.

1. При первичном контакте с пациентом необходимо приветствовать его, представить себя и свою роль его лечении.
2. При получении информации от пациента важно не перебивать его и дать возможность рассказать свою историю и проблемы полностью. Чтобы лучше запомнить информацию, периодически обобщайте уже сказанное пациентом.
3. В начале медицинской консультации обозначьте повестку – вопросы, которые вы будете обсуждать прямо сейчас. Это поможет сэкономить время и сделать консультацию более продуктивной. Особенно важен такой подход в том случае, если у пациента много проблем, требующих решения.
4. Спросите пациента о том, что он уже знает о своей проблеме или заболевании, и выясните потребность в информации.
5. При завершении консультации обязательно обсудите и согласуйте с пациентом план А – то, что необходимо сделать, и план Б – на случай, если что-то пойдет не по плану. Самый удобный вариант плана Б – канал коммуникации с врачом (телефон, электронная почта и проч.).

плохие новости. Случаются и такие ситуации, когда на врача пишут жалобу, а на самом деле доктор пытался помочь пациенту, а не навредить.

Что делать онкологу в этот момент?

Мы подскажем. Как мне кажется, мы нашли удачный формат. Рассмотрели две довольно распространенные ситуации и по каждой сняли два видео: как врач должен общаться с пациентом и как не должен. Наглядно продемонстрировали верный и неправильный сценарии разговора. Хороший доктор и плохой, говоря языком жанра. Пригласили для съемок профессионалов, но снимались в роликах мы сами – врачи. А затем психологи, психиатры и другие специалисты комментировали происходящее. Такая форма подачи проблемы вызывает у коллег желание обсудить ситуацию. Ролики можно посмотреть в YouTube (<https://www.youtube.com/watch?v=D25hFQNGXGA&t=158s>). В 2021 г. мы представим новые ролики. Будет также несколько докладов в этой же секции. Интересных тем много: как формировать контакт с пациентом; как сделать эффективной консультацию; каковы механизмы разрешения конфликта между врачом и пациентом; что делать, если врач потерял доверие пациента; как сообщать пациенту плохие новости; как врачу вести себя в ситуациях, когда пациент не

согласен с диагнозом, испытывает болевой синдром, потерял вес, боится воздействия наркотических препаратов, столкнулся с косметическими дефектами, сложностями при глотании, дисфагией, удушьем, трахеостомией; что делать доктору в момент, когда пациент обманывает врача, испытывает психологическую травму, к нему приходят мысли о суициде... Как видите, проблем очень много, и все они волнуют коллег.

Надеюсь, работа нашей секции опять вызовет живую дискуссию. Мы предусмотрели обмен мнениями. Уже получено немало вопросов от коллег, они просят рассмотреть их на секции. Обязательно учтем пожелания.

Как вы справляетесь с высокой загруженностью? Сталкиваетесь ли вы с проблемой эмоционального выгорания?

Профессиональное выгорание есть у всех моих коллег. Когда кто-то говорит, что не страдает от стресса, я думаю, он лукавит, потому что избежать его невозможно. Мне кажется, прежде всего онкологу надо постараться жить в согласии с самим собой. Нельзя ничего откладывать на потом. Как бы ты ни был загружен, надо стараться делать все сразу. Если накопить кучу дел, потом справиться с ними трудно. Самое главное – научиться отдыхать в выходные и в отпуск (часто по графику они есть, а на самом деле врачи работают и в эти дни) и абстрагироваться. Если

этого не делать, то невозможно избежать состояния, когда появляется злость и обида на коллег, пациентов, на весь мир... Но никто не виноват в том, что происходит с врачом, испытывающим переутомление.

Понятно, что есть очень тяжелые больные, каждого из них приходится выслушивать и каждому помогать каким-то образом. Но тем не менее важно стараться не подпускать человека к себе слишком близко, не рассказывать пациенту о себе. Я этого никогда не делаю. Всем пациентам хочется узнать врача поближе, особенно когда тот много времени с ними проводит. Когда доктор нравится, с ним хочется подружиться, наладить личный контакт. Если пациенту это удается, ты становишься более доступным и теряешь свою защищенность.

Я оперирую еще и детей – у меня есть детский сертификат. Понятно, что испытываешь безмерное сострадание к маленькому человеку. И порой очень трудно и больно не переступить эту грань, не стать ребенку ближе. Если не позволяешь пациенту попасть в свой внутренний мир, то с эмоциональным выгоранием легче справиться. И надо постараться понять еще одну важную вещь: ты не можешь быть для каждого пациента идеальным врачом, не можешь всем угодить, это невозможно. Поэтому порой приходится извиняться и отказывать, когда помочь ты не в силах. И этому мне тоже пришлось учиться. **НОП [2030]**



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ – ПУТЬ К КАЧЕСТВЕННОМУ ДИАГНОЗУ

Молекулярно-генетические исследования неизбежно влияют на внесение изменений в клинические рекомендации. На их основе затем формируются стандарты, меняются подходы к лечению, и это находит отражение в программах государственных гарантий и ОМС. Как ускорить этот процесс? Как сделать так, чтобы новые технологии быстрее вводились в рутинную практику врачей, становились все более доступными для широкого круга пациентов? Эти вопросы обсуждались на прошедшей 26 марта I Всероссийской научно-образовательной конференции «Молекулярно-генетические исследования в практической онкологии: от лабораторных решений до клинической практики». Мероприятие стало площадкой, которая объединила врачей, ученых, организаторов здравоохранения, юристов в их стремлении поднимать и решать проблемы в области молекулярно-генетических исследований.

Тренд на развитие

Постановка качественного диагноза – главная задача в любой сфере медицины. От диагноза зависят и адекватная тактика лечения, и жизнь пациента, и благополучие его близких, и эффективность расходования ресурсов, и юридическая безопасность врача. Молекулярно-генетические исследования (МГИ) вроде бы вошли в рутинную практику, но доступны пока лишь части пациентов.

Область этой научной деятельности связана со сложностями не только в Российской Федерации. Вопросы, которые находятся на стыке клинической



практики, науки и организации медицинской помощи, актуальны для многих стран, отметил генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП) Минздрава России, заведующий кафедрой экономики, управления и оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Виталий Владимирович Омеляновский. Поэтому так важен международный опыт

клинического применения молекулярно-генетических технологий, который следует учитывать, считает он.

Эксперт подчеркнул, что особую актуальность обретает образование врачей, поскольку нехватка знаний может ограничивать внедрение новых технологий и снижать их доступность для пациентов. «Мы можем много говорить про финансирование, номенклатуру услуг, стандарты, клинические рекомендации, но если у нас не будет грамотных врачей, работающих на современном уровне лабораторий, мы не сможем обеспечить приход новых инновационных лекарственных



Таблица 1. Число пациентов, нуждающихся в выполнении МГИ для выбора терапии (2019 г.)

Нозология	Выявлено в 2019 г.
Рак легкого	44 230
Меланома	10 609
Рак яичников	12 466
Рак поджелудочной железы	15 312
Рак мочевого пузыря	14 731
Рак молочной железы	66 990
Колоректальный рак	65 052
Рак желудка, рак пищевода	37 725
Рак шейки матки	16 561

Всего 283 676 из 640 400 вновь выявленных случаев – 44,3%

44,3% от 361 441, получивших лекарственную терапию

160 118 нуждались в выполнении тестов

препаратов, о которых говорим и которые находятся на разных стадиях разработки», – сказал он.



В настоящее время в список жизненно важных лекарственных средств входят более 30 препаратов, при назначении которых требуется

определение молекулярного профиля опухолей. Более десяти нозологий (самых значимых по численности пациентов) нуждаются в определении молекулярного профиля опухоли. Более того, появляется тенденция к созданию препаратов, которые зарегистрированы для всех типов рака при условии наличия определенного маркера, рассказала профессор кафедры онкологии факультета усовершенствования врачей ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, исполнительный директор Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) Вера Витальевна Карасева. По ее словам, эти тренды будут влиять на развитие молекулярно-генетического тестирования и требования к нему.

Согласно данным, которые она привела, в 2019 г. 361 441 пациент получил лекарственную терапию, среди них примерно 160 тыс. нуждаются в молекулярно-генетическом тестировании. «Мы должны помнить, что для этих пациентов требуется тестирование не одного, а нескольких маркеров. Поэтому это тоже влияет на объемы

финансирования и развитие подходов к молекулярно-генетическому и иммуногистохимическому тестированию», – сказала она.

Нужен объединяющий документ

Говоря о роли профессиональных сообществ в развитии персонализированной медицины, В.В. Карасева отметила, что благодаря партнерству



В список жизненно важных лекарственных средств входят более 30 препаратов, при назначении которых требуется определение молекулярного профиля опухолей

нескольких профессиональных организаций создано уже более 80 клинических рекомендаций в онкологии, как минимум в десяти из них отмечена потребность в МГИ. Деятельность профессиональных организаций направлена на обновление клинических рекомендаций при появлении новых биомаркеров и препаратов, на обучение лабораторий новым видам тестирования, а также контроль качества тестирования и подготовку практических рекомендаций по МГИ. В числе перспективных направлений молекулярно-биологических исследований были названы внедрение новых методик тестирования – NGS (секвенирование нового поколения), внедрение новых маркеров и тестов в новых биообразцах, жидкостная биопсия. Если необходимость в обновлении клинических рекомендаций ни у кого

не вызывает сомнения, то по вопросу, следует ли создавать отдельные документы по молекулярному тестированию, в профессиональном сообществе пока не удалось достичь единого мнения. Сегодня вопрос ставится следующим образом: дополнять ли уже существующие клинические рекомендации по злокачественным новообразованиям проведением МГИ или разработать один документ, посвященный исключительно МГИ; необходимо ли указывать конкретные методы проведения МГИ в клинических рекомендациях или оставить врачу выбор метода в каждом конкретном клиническом случае?



По мнению заведующей кафедрой онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России Ирины Владимировны Поддубной, на следующем этапе, учитывая особенности законодательства, создавать отдельные клинические рекомендации по молекулярному тестированию не следует: «Я считаю, что все должно носить прикладной характер. Компонент должен быть в каждой нозологии, где он имеет значение. Мне представляется, что подобное решение наиболее адекватно отражает задачи клинических рекомендаций».

В.В. Омеляновский выразил полное согласие с такой позицией. Он напомнил коллегам: «У нас есть клинические рекомендации, есть номенклатура медицинских услуг, в конце концов, есть методические рекомендации, технологические карты медицинских услуг. Клинические рекомендации – это не то место, где надо подробно описывать, как проводить процедуру. Документ, который носит абсолютно прикладной, технический характер, может называться методическими рекомендациями, на которые можно ссылаться в клинических рекомендациях. Но клинические рекомендации – в первую очередь для врачей, а не для генетиков или врачей-лаборантов. Если хочешь, ты переходишь по ссылке, где прописано, как это делать, но это не основная часть клинических рекомендаций».

Создано более
80 клинических рекомендаций
в онкологии, в десяти из них
отмечена потребность в МГИ

У RUSSCO своя позиция на этот счет. «Российское общество клинической онкологии приняло решение написать практические рекомендации, в которых бы отражалась общая часть – какие методики применимы, как должны готовиться материалы, что значат различные мутации. Потребность в таком руководстве назрела с точки зрения образования докторов. Поэтому нет никакого противоречия в создании клинических рекомендаций, которые будут являться образовательным и информационным материалом для врачей», – сказала В.В. Карасева.

Некий объединяющий документ, безусловно, нужен, согласилась И.В. Поддубная. Но им может стать утверждаемое Минздравом методическое руководство, считает она: «Это не методическое пособие, а методическое руководство – в нем можно осветить проблему с разных сторон. Я думаю, это будет мультидисциплинарный проект с участием авторского коллектива, и это может быть очень востребованный, нужный, полноценный продукт – методическое руководство».

В.В. Омеляновский обратил внимание участников конференции на те достижения, которые есть в области подготовки клинических рекомендаций в России. Во-первых, удалось устранить дублирование – по одному заболеванию теперь есть одна клиническая рекомендация, что облегчает специалистам работу. Во-вторых, в разработке клинических рекомендаций сейчас участвует не одна ассоциация, а несколько ассоциаций, иногда даже междисциплинарных, что, на взгляд эксперта, очень ценно. «К тому, что создано Минздравом в нормативном поле, можно по-разному относиться, но какие-то промежуточные результаты достигнуты. Мы унифицируем подходы, исключаем дублирование

клинических рекомендаций, все больше и больше побуждаем разных специалистов участвовать в рабочих группах по разработке клинических рекомендаций», – перечислил он успехи.

В.В. Омеляновский добавил, что есть и другая сторона, которую в профессиональном сообществе не все еще осознают. «Если я разработчик инновационных подходов и у меня появляется новая технология, я с ней бегаю по рынку, по официальным учреждениям, органам исполнительной власти, не понимая, куда идти. Сейчас унификация этого нормативного поля привела к тому, что появляется системный подход к внедрению инноваций, абсолютно понятный, системный, логичный трек. Я должен включить свою разработку в клинические рекомендации, что должно найти отражение в стандартах помощи. Это произойдет тогда, когда она будет зарегистрирована как медицинское изделие либо как медицинская услуга. Когда это попадает в стандарты, профессиональные сообщества, ассоциации, главные специалисты, НМИЦ должны бороться за то, чтобы инновация стала критерием качества медицинской помощи (если тому есть определенные доказательства) и квалификационным критерием в формировании клинико-статистических групп. Тогда мы понимаем, что кроме всяких коммерческих продвижений появляется абсолютно системный, прозрачный путь погружения инноваций в систему ОМС либо в систему государственного финансирования медицинской помощи».

МГИ в программе госгарантий



В 2020 г. произошло важное для отрасли событие – МГИ для диагностики онкологических заболеваний были погружены в программу

государственных гарантий, выделено дополнительное финансирование в размере 1,8 млрд рублей, в 2021 г. сумма была увеличена до более 2 млрд рублей. «Деньги на финансирование МГИ в программе госгарантий заложены, имеются, и уже второй год мы работаем в условиях, когда данные исследования являются гарантированными для пациентов», – сказала заместитель генерального директора ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России Инна Александровна Железнякова. Она отметила, что согласно программе госгарантий тарифы на данные исследования не могут включаться в подушевой норматив финансирования вне зависимости от способа оплаты, то есть при применении любых способов оплаты на МГИ должны устанавливаться отдельные тарифы.

В 2021 г. пересмотрены подходы к формированию среднего норматива объема МГИ с целью диагностики онкологических заболеваний, изменен подход к определению единицы объема медицинской помощи: он определен как исследование биопсийного (операционного и диагностического) материала с применением одного теста – для данного вида опухоли в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению онкологических заболеваний. Учитывая, что в 2020 г. под средним нормативом понимался комплекс исследований, значения нормативов объемов и стоимости проведения МГИ в 2021 г. соответственно скорректированы.

«Существенные изменения связаны с изменением единицы планирования. Мы видим, что стоимость в 2021 г. с 15 000 руб. снизилась до 9 800 руб., но объемный норматив, напротив, увеличился практически пропорционально изменению цены. И связано это не с понижением стоимости, а с тем, что изменилась единица планирования: если в 2020 г. это был комплекс исследований, то



Таблица 2. Нормативы на проведение отдельных диагностических (лабораторных) исследований в амбулаторных условиях*

Вид диагностического (лабораторного) исследования	Общий объем финансирования в 2020 г. (КД-1, 1995), млн руб.	Общий объем финансирования в 2021 г. (КД-1, 2013), млн руб.	Прирост финансирования в 2021 и 2020 гг., млн руб.
Компьютерная томография	17059,30	18652,85	1593,55
Магнитно-резонансная томография	8337,10	9116,39	779,29
Ультразвуковое исследование сердечно-сосудистой системы	12627,30	13805,51	1178,21
Эндоскопические диагностические исследования	7361,00	8047,24	686,24
Молекулярно-генетические исследования с целью диагностики онкологических заболеваний	1840,00	2044,65	204,65
Патологоанатомические исследования биопсийного (операционного) материала с целью диагностики онкологических заболеваний и подбора противоопухолевой лекарственной терапии	5049,20	5302,11	252,91
Тестирование на выявление новой коронавирусной инфекции		12699,38	12699,38
Итого:	52273,90	69668,14	17394,24

* Согласно постановлению Правительства РФ от 28.12.2020 № 2299 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

в 2021 г. это один тест. Стоимость меньше – норматив больше», – прокомментировала И.А. Железнякова. Также в 2021 г. формулировка «гистологические исследования» и единицы учета при формировании норматива объема были приведены в соответствие с правилами проведения патологоанатомических исследований, утвержденными приказом Минздрава России от 24.03.2016 № 179н (формулировка изменена на «патологоанатомические исследования биопсийного (операционного) материала», а единица учета изменена с «объекта биопсийного (операционного) материала» на «случай прижизненного патологоанатомического биопсийного (операционного) материала»). Также с 2021 г. изменился подход к определению норматива исследований: в него была включена возможность применения дополнительных методов окрасок (постановок реакций, определений – гистохимических, иммуногистохимических и иных методов), что привело к соответствующей корректировке значений нормативов объема и финансовых затрат на единицу объема.

В программе госгарантий для субъектов установлено, что те нормативы, которые они будут устанавливать в своих территориальных программах, могут корректироваться в зависимости от заболеваний, методов исследований, которые применяются в регионе,

то есть могут изменяться исходя из конкретной ситуации в регионе. «В программе госгарантий и в сопроводительном письме к ней об экономическом обосновании конкретизировано, что является единицей норматива – это исследование биопсийного материала с применением одного теста. Норматив рассчитан как средневзвешенная стоимость одной реакции (теста) для данной опухоли. Важно, что данный норматив включает в том числе расходы на транспортировку диагностического материала к месту исследования и расходы на хранение образца», – уточнила эксперт. Регулируется и порядок назначения всех диагностических исследований, на которые установлены отдельные нормативы, в том числе молекулярно-генетические. Направление на эти исследования осуществляется врачом, оказывающим первичную медико-санитарную помощь, в том числе специализированную (эта позиция появилась в 2021 г.) медицинскую помощь.

И.А. Железнякова отметила, что нормативы в программе госгарантий – это именно нормативы, субъектам переданы полномочия устанавливать тарифы самостоятельно, с учетом применяемых видов исследований.

Она подчеркнула, что установлен и максимально детализирован норматив для медицинской помощи в амбулаторных условиях,

в условиях же стационара и дневного стационара МГИ также могут оказываться, но уже за счет средств сверх данного норматива. В сопроводительном письме к программе госгарантий приведен основной перечень МГИ, которые предположительно должны выполняться, а также объемы планирования регионом этого вида медицинской помощи и ее финансового обеспечения. «К сожалению, в 2021 г. был исключен коэффициент сложности лечения пациента в случае, если МГИ проводилось в круглосуточном стационаре. То, что пациенту было проведено дополнительное исследование как таковое, не является сложностью его курации, это просто дополнительный метод исследования, и применять коэффициент к данной процедуре идеологически было не совсем правильно. Но на сегодняшний день в рамках клинко-статистических групп (КСГ), конечно, больницы могут и должны выполнять МГИ, если у пациента не может быть осуществлен забор материала в иных условиях. Но при этом в рамках тарифа по КСГ какой-то дополнительной оплаты в 2021 г. для этого не предусмотрено», – пояснила эксперт.

В условиях дневного стационара выделена отдельная КСГ, включающая взятие биопсии, а также полный комплекс молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований.

В ФОКУСЕ

Таблица 3. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях в рамках Территориальной программы ОМС, применяемые в том числе для осуществления горизонтальных расчетов (за исключением профиля «стоматология»)*

№ п/п	Код услуги	Наименование услуги	УЕТ 1	УЕТ 2	Тариф, руб.
858	29012	Молекулярно-генетический тест (определение мутации в 15-м экзоне гена BRAF)	3,00	9,00	5024,00
859	29013	Молекулярно-генетический тест (определение мутации в 18, 19, 20, 21-м экзонах гена EGFR)	4,50	9,00	7634,00
860	29014	Молекулярно-генетический тест (определение мутации во 2, 3, 4-м экзонах гена KRAS и во 2, 3, 4-м экзонах гена NRAS)	6,00	9,00	4929,00
861	29015	Молекулярно-генетический тест (определение микросателлитной нестабильности методом ПЦР)	12,00	9,00	6674,00
862	29016	Молекулярно-генетический тест (определение мутаций в генах CK1T и PDGFRA при ГИСО)	12,00	9,00	8447,00
863	29017	Тест методом FISH (определение перестроек гена ALK методом FISH)	3,00	12,00	13043,00
864	29018	Тест методом FISH (определение перестроек гена ROS1 методом FISH)	3,00	12,00	12079,00

* Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2021 г. от 12 января 2021 г., Москва.

И все-таки главной проблемой МГИ в регионах, которая вызывает больше всего нареканий, остается их доступность в рамках программы госгарантий на всей территории Российской Федерации, признала И.А. Железнякова. В частности, отсутствуют рекомендации по установлению тарифов на МГИ на федеральном уровне. Нет возможности выполнять все виды таких исследований в рамках программы госгарантий в каждом субъекте. В тарифе на оплату стационарной медицинской помощи не учтены затраты на МГИ, вследствие чего закупить такие исследования у сторонней организации медорганизация, которая не выполняет их самостоятельно, может только за счет собственных средств. Есть сложности с их закупкой и у медорганизаций, работающих в амбулаторных условиях, поскольку тариф предусматривает только сами исследования, соответственно между тарифом и закупочной ценой всегда будет дифференциация, которая может быть расценена как незаконное обогащение.

Возникают и сложности с межтерриториальными расчетами ввиду того, что доставка материала включается в тариф, но тариф устанавливается для медицинской организации, выполняющей иссле-

дование, которой сложно организовать доставку из всех субъектов РФ. При этом ТФОМС по месту выполнения исследования не всегда готов устанавливать тарифы, учитывающие доставку из разных регионов, а для медицинской организации, направившей материал, нет возможности установить тариф только на доставку.

Возможный вариант решения в данной ситуации – медицинская организация по месту исполнения анализа сама организует доставку, но при этом территориальный фонд по месту выполнения исследования должен устанавливать тарифы, включающие доставку. Причем, как настаивают медицинские организации, тарифы должны быть максимально дифференцированы в зависимости от региона, потому что стоимость доставки из разных регионов – например, с Дальнего Востока или из Центрального федерального округа – совершенно разная. «Пока сложно с тем, чтобы территориальный фонд по месту нахождения медорганизации дифференцировал тарифы для своей медорганизации с учетом доставки из других субъектов», – признала представительница ЦЭКМП. И отметила в то же время, что ряд субъектов и медорганизаций уже имеют такой положительный опыт.

Вследствие проблем с межтерриториальными расчетами возникают сложности с оплатой услуг, оказываемых референс-центрами, а также с погружением телемедицинских услуг в подушевой норматив финансового обеспечения.

И.А. Железнякова представила возможные подходы, которые, на ее взгляд, могли бы исправить ситуацию и повысить доступность МГИ. Для этого, предлагает она, надо:

- разработать на федеральном уровне рекомендации по установлению тарифов на МГИ;
- предусмотреть в тарифах на оплату стационарной медпомощи возмещение затрат на проведение МГИ;
- включить в нормативы программы госгарантий и соответственно в тариф на оплату медпомощи в амбулаторных условиях расходы на забор биологического материала для проведения МГИ.

Эксперт также рекомендовала дать возможность устанавливать тарифы только на транспортировку биологического материала, а для всех медорганизаций, оказывающих помощь по профилю «онкология», установить необходимость заключения договоров с референс-центрами, в которых бы предусматривалась оплата услуг в рамках межучрежденческих расчетов. Кроме того, И.А. Железнякова высказалась за централизацию оплаты МГИ в референс-центрах аналогично оплате специализированной медицинской помощи в федеральных медорганизациях.

Рассчитать потребности



Сегодня процесс взаимодействия и взаимосвязи клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи определен на законодательном

уровне – в Федеральном законе № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также в ряде нормативных правовых актов. В 2018 г. в онкологии впервые был реализован переход к оплате медицинской помощи дифференцированно по схемам химио-

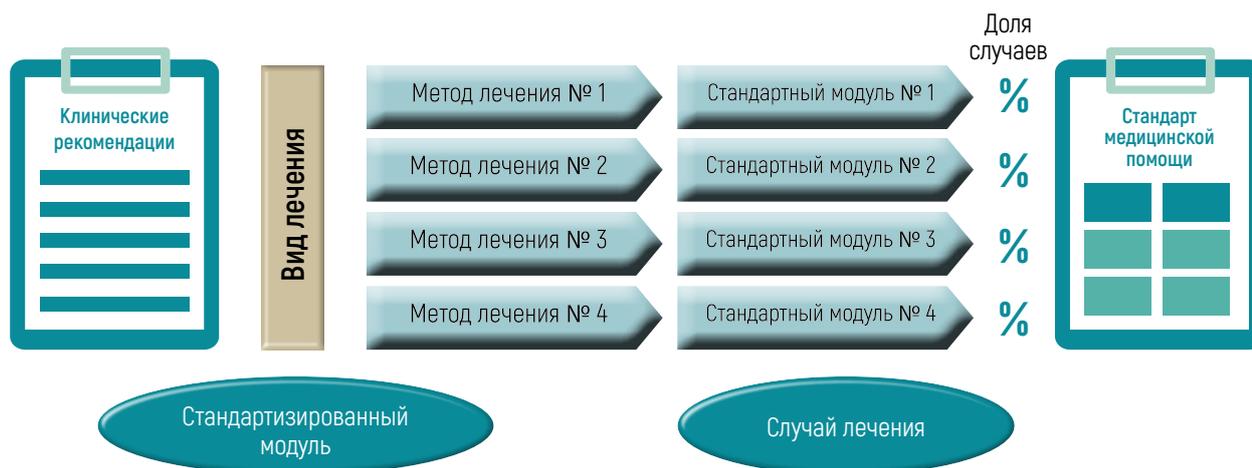


Рис. 1. Связь клинических рекомендаций, стандартизированных модулей и стандартов медицинской помощи

терапии. Апробировано это было с помощью методологии формирования так называемых стандартизированных модулей. Как пояснила доцент кафедры экономики, управления и оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, начальник отдела методического обеспечения стандартизации ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России Юлия Анатольевна Ледовских, стандартизированный модуль – это инструмент, который позволяет оцифровать клинические рекомендации, отразить методы лечения, которые в них описаны, структурированно, в виде табличных форм, с указанием медицинских услуг, лекарственных препаратов, то есть формализовать объем медицинской помощи. Таблицы позволяют структурировать информацию, определить цифровые значения для тех или иных элементов, вероятность их использования в популяции пациентов. Это дает материал, с которым могут работать экономисты, поскольку становится возможным просчитать и оценить

объемы потребностей, в том числе в части лекарственных препаратов. То же касается МГИ: если они есть в клинических рекомендациях, появляется возможность оцифровать, просчитать и определить вероятность их использования в популяции пациентов. Финальным этапом этого процесса является формирование стандарта – ответственность за это лежит на главных внештатных специалистах, за методологическое же обеспечение процесса отвечает Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава. Его задача – соблюдение методологии, преемственности подходов от профиля к профилю, в том числе информации, которая отражена в клинических рекомендациях, с той информацией, которая будет отражена в стандартах медицинской помощи. И это при том, что в каждом профиле клинические ситуации и подходы к лечению пациентов разнятся, и даже в рамках одного профиля каждое заболевание имеет свои особенности течения, ведения,

маршрутизации пациентов, пояснила Ю.А. Ледовских сложность задачи. Поэтапно процесс выглядит следующим образом. На первом этапе главные внештатные специалисты или их представители совместно со специалистами Центра экспертизы формируют стандартизированные модули по утвержденной методологии. Далее эти модули подвергаются экспертизе, после чего весь материал направляется главным внештатным специалистам и их экспертам. После очередного пересмотра при необходимости специалисты возвращают материал на первый этап, вновь вносят какие-либо изменения в стандартизированный модуль и математическую модель. После чего модули согласовываются, а дальше формируется стандарт медицинской помощи, причем этот процесс происходит по сути на основе просто математических действий. Как отметила Ю.А. Ледовских, проект стандарта медицинской помощи бывает не совсем понятен клиницистам, поскольку они не видят в нем



Рис. 2. Процесс формирования проектов стандартов медицинской помощи на основе клинических рекомендаций

В ФОКУСЕ

отражения процесса движения пациента по клинической рекомендации. «Но здесь важно понять, что для онкологических и онкогематологических заболеваний, которые по большей части бывают длительными, этапы течения заболевания выделяются в клинических рекомендациях. И получается, что объем медицинской помощи для пациентов разнится в зависимости от года ее оказания: в год постановки диагноза лечение может быть более интенсивным и соответственно будут применены одни методы, в последующие годы – другие методы», – пояснила она. Вероятность обращения пациента за медицинской помощью, появление тех или иных рецидивов, прогрессирование заболевания – все это отражается экспертами в виде математической модели, которая потом позволяет правильно просчитать и описать объем медицинской помощи на усредненный пациенто-год вне зависимости от условий ее оказания. «То есть стандарт не регламентирует, что должно быть сделано на сегодняшний день в стационаре, дневном стационаре, амбулаторно, потому что есть другие нормативные правовые акты, в том числе определяющие подходы к оплате медицинской помощи, которые могут разниться от субъекта к субъекту в плане каналов финансирования. Субъект может сам правильно сбалансировать свою территориальную программу, опираясь на те данные, которые представлены в стандарте медицинской помощи, где описан объем помощи, необходимый в соответствии с клиническими рекомендациями», – указала Ю.А. Ледовских.

Она заметила, что есть несколько «но» в этой области. Первое – то, что в стандарты медицинской помощи не включаются лекарственные препараты off-label. «Важно понимать, что стандарт медицинской помощи не равен тарифу на оплату, поскольку тарифы формируются иначе. Вместе с тем данные, которые формируются в процессе разработки стандартов, могут быть использованы для расчета тарифов, для формирования предложений по совершенствованию способов опла-

ты, но не следует воспринимать это буквально», – рекомендовала она. Еще одно большое «но» касается МГИ. В соответствии с приказом Минздрава России от 28.02.2019 № 103н, утвердившим порядок и сроки разработки клинических рекомендаций, эти документы формируются тезисно, четко и понятно, для того чтобы быстро и правильно донести информацию до практикующего врача, дать ему понимание, какую тактику выбирать в той или иной клинической ситуации. При этом разработчикам клинических рекомендаций нередко приходится сталкиваться с таким моментом, как отсутствие в номенклатуре медицинских услуг той или иной услуги, того или иного медицинского изделия.

Она уточнила, что сегодня процедура подачи предложения для включения медицинских услуг в номенклатуру определена. На сайте Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи есть форма, которую могут заполнить специалисты, в том числе принимающие участие в разработке стандартов и клинических рекомендаций, и подать предложение о включении тех или иных МГИ в номенклатуру. МГИ могут быть не включены только по одной причине – если нет зарегистрированных расходных материалов, которые необходимы для проведения данной медицинской услуги, оговорила эксперт.

Вообще работа над стандартами поднимает много вопросов, призналась Ю.А. Ледовских. Работа по профилю «онкология» впервые началась в 2017 г., когда по поручению министра попытались оцифровать клинические рекомендации, для того чтобы рассчитать финансовую потребность в оказании медицинской помощи. Тогда Центр экспертизы первый раз поднял вопрос о действующей номенклатуре и внесении в нее необходимых исследований, которые описаны в клинических рекомендациях и которые нужны для назначений, в том числе лекарственных препаратов. Это стало толчком к переутверждению номенклатуры, в том числе в части МГИ, с возможностью просчитать затраты на использование

лекарственных препаратов в рамках нацпроекта.

Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» полностью систематизирует подходы в части МГИ. По словам Ю.А. Ледовских, ЦЭККМП ведет работу по совершенствованию номенклатуры медицинских услуг с целью приведения их классификации к единообразию. Она оговорила при этом: «Но нужно понимать, что если в 2020–2021 гг. произошла регистрация каких-либо медицинских изделий, то в любом случае будет присутствовать какой-то временной лаг. Потому что номенклатура утверждается приказом, эта процедура имеет свои временные требования, поэтому не может происходить в режиме реального времени, отставания всегда будет».

Отсутствуют правила и системный подход

Одна из основных проблем в области МГИ – это отсутствие правил их выполнения. В действующих нормативных актах они упоминаются фрагментарно, эпизодически, полноценного системного подхода у регулятора пока нет, заявила вице-президент фонда «Вместе против рака», учредитель юридической компании «Факультет медицинского права», адвокат Полина Георгиевна Габай. Она представила рекомендации по внедрению патолого-морфологических и молекулярно-генетических исследований в практическую онкологию, включая нормативно-правовое регулирование.

Так, в действующих нормативных актах, например в Правилах проведения патологоанатомических исследований, утвержденных приказом Минздрава России от 24.03.2016 № 179н, имеются лишь эпизодические упоминания МГИ. Однако имеющиеся нормы не дают понимания многих важных аспектов, например, о методиках, оборудовании, штатной укомплектованности, не содержат требований к лабораториям





Нормативные акты не говорят о методиках, оборудовании, штатной укомплектованности лабораторий, не содержат требований к ним для проведения МГИ, порядку и форме направления биологического материала на исследование, срокам его проведения

для проведения МГИ, порядку направления биологического материала на исследование, форме такого направления, срокам проведения исследования.

Как сообщила П.Г. Габай, 4 марта 2021 г. был опубликован проект приказа Минздрава России об утверждении Правил проведения лабораторных исследований. Однако и данный документ не учитывает специфику проведения МГИ, не устанавливает каких-либо особенностей их организации и проведения. Необходимо определить правила проведения МГИ в качестве отдельного вида исследований, проводимых при оказании медицинской помощи. Такие правила должны предусматривать специфику их организации и проведения и коррелировать с правилами, утвержденными приказом № 179н, и с правилами проведения клинических лабораторных исследований, рекомендовала П.Г. Габай. «У Минздрава есть функция – установление правил проведения различных видов исследования. Поэтому Минздраву все-таки необходимо разработать отдельные правила по конкретным видам исследований, в частности по МГИ», – призвала она.

Нет единых подходов и правил и в деле лицензирования и штатной укомплектованности специалистов, которые работают в лабораториях с МГИ. В постановлении Правительства РФ от 16 апреля 2012 г. № 291 о лицензировании медицин-

РИС. 3. МЕТОДЫ МГИ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- Исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)
- Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)
- Исследование иммуногистохимическим методом (ИГХ)
- Исследование методом секвенирования (определения последовательности нуклеотидов) по Ф. Сэнгеру
- Исследование методом секвенирования (определения последовательности нуклеотидов) нового поколения NGS
- Исследование методом комплексного геномного профилирования (BROAD NGS/CGP)



РИС. 4. ПРАВИЛА ПРОВЕДЕНИЯ МГИ



Острой проблемой является отсутствие правил проведения МГИ

В действующих нормативных актах имеются эпизодические упоминания о МГИ, например, в Правилах проведения патологоанатомических исследований, утвержденных приказом Минздрава России от 24.03.2016 № 179н.

В ЧАСТНОСТИ:

- могут назначаться генетические методы окраски препаратов (постановки реакции, определения) (п. 17);
- установлен срок выполнения дополнительных генетических методов исследований операционного материала (п. 24);
- в четвертой группе патологоанатомические отделения (референс-центры) проводят оценку, интерпретацию и описание результатов иммуногистохимических, патоморфологических, молекулярно-генетических исследований, выполняемых в иных медицинских организациях (приложение 1 к Правилам, утвержденным приказом № 179н).

ской деятельности среди врачебных и доврачебных услуг медицинская генетика и гистология не значатся вовсе. Не отражены они и в иных нормативных правовых актах. Очевидно, что услуги, закрепленные в номенклатуре, не покрывают всего разнообразия МГИ, заключила юрист и высказалась за их включение в номенклатуру медицинских услуг, клинические рекомендации и стандарты медицинской помощи. «Какие специалисты кроются за данными услугами в настоящее время, абсолютно неизвестно. Если мы говорим о специалистах, то здесь важно понимать, что входит в объем их трудовых функций», –

указала она.

Что касается профессиональных стандартов, то некоторые из них уже утверждены: врач-генетик, врач-патологоанатом, специалист в области клинической лабораторной диагностики, специалист в области лабораторной диагностики со средним медицинским образованием. Однако в каждом из этих нормативных актов есть свои нестыковки и недоработки, заметила П.Г. Габай. Кроме того, нуждается в коррекции номенклатура медицинских услуг, утвержденная приказом Минздрава России от 13.10.2017 № 804н. Услуги, закрепленные в номенклатуре, не покрывают всего разнообразия

В ФОКУСЕ

МГИ. Например, для исследования мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в крови (или в биопсийном материале) не определен метод МГИ. По словам П.Г. Габай, «услуга в номенклатуре висит в каком-то неполноценном виде, хотя данное исследование выполняется довольно широко и даже набор реагентов, используемый в этой сфере, прошел регистрацию».

Она напомнила, что еще в 2018 г. Минздрав заверил: если что-то не вошло в номенклатуру, это совершенно не критично, потому что услуги могут оказываться за пределами номенклатуры. «Либеральный подход министерства хорош, но он упирается в проблемные зоны, потому что номенклатура медицинских услуг является основой для формулирования стандартов медпомощи. Далее, если мы идем по цепочке, то стандарты медпомощи ложатся в основу базовой программы ОМС и даже в порядок подготовки клинических рекомендаций. Понятно, что нужно номенклатуру дорабатывать», – высказалась юрист.

Говоря о клинических рекомендациях по группе заболеваний «опухоли невыявленной первичной локализации», П.Г. Габай обратила внимание на то, что уровень их убедительности разнится, налицо определенная недоработанность. Нужно собирать рабочую группу, которая бы занялась дополнением данных документов. Далее в полном объеме молекулярные исследования могут лечь в стандарты медицинской помощи.

На взгляд регулятора

Государственная регистрация медицинских изделий в России – это долгий и нелегкий процесс, который может занимать до полутора лет. Но, как сообщил заместитель руководителя Росздравнадзора Дмитрий Юрьевич Павлюков, здесь ожидаются подвижки. Хотя ключевая проблема в регистрации тестов для МГИ заключается,



на его взгляд, в нежелании самого производителя проводить данную процедуру. Например, в ведомстве часто сталкиваются с тем, что производители секвенаторов не заинтересованы в их выводе на российский рынок, потому что придется раскрывать технические характеристики, чтобы показать, что тест-система работает эффективно и безопасно. Сложность представляет и сбор большого объема клинического материала – у большинства компаний нет такой возможности. Росздравнадзору известно, что многие медицинские организации применяют незарегистрированные изделия для медицинской практики. «Мы прекрасно понимаем, что много подобного оборудования ввозилось и ввозится для научных исследова-



Производители секвенаторов не заинтересованы в их выводе на российский рынок, поскольку придется раскрывать технические характеристики, чтобы показать: тест-система работает эффективно и безопасно

ний. Законодательство Евразийского экономического союза сегодня это позволяет. Мало того, корреспондирующие с ЕЭС нормы выгружаем в национальное законодательство, потому что не видим здесь никаких проблем. Такое оборудование должно и может ввозиться без разрешения для использования в научных целях. Но ставить по ним диагнозы, определять лечение – это совершенно другая степень ответственности и степень доказательств качества эффективности и безопасности медицинских изделий», – сказал Дмитрий Павлюков.

Для того чтобы урегулировать ситуацию в данной области, в Росздравнадзоре обратились к международной практике. Выход был подсказан прозрачной системой, практикуемой в США: разработанная в медицинской организации тест-система в формате этой медицинской организации может применяться без государственной регистрации. Точно такие же подходы примени-

ли в России, когда прорабатывали поправки по установлению особенностей обращения незарегистрированных медицинских изделий. Чиновник уточнил, что речь идет о готовящихся изменениях в Федеральном законе № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В нем появится новая статья, которая установит особенности обращения незарегистрированных медицинских изделий для диагностики *in vitro*, разработанных и применяемых в медицинских организациях. Это позволит медицинской организации, которая выстроит у себя стандартные операционные процедуры, обеспечивающие повторяемость качественного результата таких исследований, подав заявку регулятору и пройдя проверку с его стороны, применять незарегистрированный тест в медицинских целях. В ближайшие месяцы правительство внесет такие изменения в соответствующем порядке в Государственную Думу, сообщил чиновник.

Д.Ю. Павлюков оговорил, что такая процедура будет доступна не по всем видам медицинских изделий, это коснется только изделий для диагностики *in vitro* и только тех, которые на сегодняшний день не имеют зарегистрированных на рынке аналогов. Кроме того, она будет доступна не всем юридическим лицам, а только тем, кто действительно занимается наукой и имеет базис для развития и поддержания соответствующих технологий. Также будет установлен ряд критериев для того, чтобы инструмент не превратился в исключительно коммерческий. Такой подход себя оправдывает, тем более что он успешно применяется за рубежом. Делается это в первую очередь для того, чтобы обеспечить нуждающихся пациентов медицинскими изделиями, которые невозможно зарегистрировать в установленном порядке, подчеркнул представитель Росздравнадзора.

Ситуация с финансированием МГИ на сегодняшний день намного лучше, чем это было несколько лет назад – их выполняется и оплачи-



ваются все больше. Но проблемные зоны здесь остаются, и всех волнует, что будет дальше и насколько государство готово обсуждать и регулировать эти вопросы. В частности, речь идет о том, что в разных регионах тарифы считаются по-разному, в некоторых они крайне низки, даже ниже базовой ставки, потому что регионам дана свобода в этой сфере. Из-за этого лаборатории отказываются проводить исследования, особенно сложные, новые.

У Фонда ОМС свой взгляд на ситуацию с финансированием МГИ, показало выступление начальника Управления модернизации системы ОМС Федерального фонда обязательного медицинского страхования Ольги Владимировны Царевой. Она указала на то, что, несмотря на непростую эпидемиологическую ситуацию, в 2020 г. на противоопухолевую терапию было направлено свыше 210 млрд рублей. Что значительно больше по сравнению с 2019 г., когда начался федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» и на химиотерапию субъектам в рамках системы ОМС было направлено около 117 млрд рублей. «По нашим скромным оценкам, текущий год никак не станет провальным с точки зрения объема финансового обеспечения именно противоопухолевой терапией», – заключила она.

На проведение МГИ запланировано направить в 2021 г. свыше 2 млрд руб. «Поэтому сказать, что данный вид исследования недоступен для субъектов либо недостаточно финансируется со стороны федерального фонда в рамках территориальных программ, было бы неправильно», – считает представительница ФФОМС. Она при этом заметила, что остаются отдельные методологические вопросы, которые будут обсуждаться на этапе подготовки новой программы госгарантий на следующий год, и отдельные замечания экспертов, возможно, могут быть учтены.

П.Г. Габай на это возразила, что с мест поступает иная информация, и участники рынка ждут, будет ли

проблема низких и неравных тарифов урегулирована на федеральном уровне. О.В. Царева ответила, что тезис о недостаточности тарифа ей кажется сомнительным. Во-первых, потому, что у всех лабораторий разные возможности по оборудованию, кадрам и квалификации. Во-вторых, разница в установленных на Сахалине и в Москве тарифах экономически обусловлена, и сравнивать их напрямую методологически неправильно. Она напомнила, что структура тарифа установлена в соответствии с базовым Федеральным законом № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании», а методику расчета тарифа определяет приказ Минздрава России № 108н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования». Вместе с тем представительница ФФОМС заверила, что в фонде обратят внимание на тарификацию отдельных МГИ и, возможно, в следующем году предусмотрят некие рекомендации по поводу стоимости исследований для субъектов.

П.Г. Габай, однако, повторила, что видит корень проблемы именно в тарификации этих услуг: «Лабораториям

» В некоторых регионах тарифы на проведение МГИ ниже базовой ставки. Результат – лаборатории отказываются проводить сложные исследования

в регионах нет смысла развиваться, если у них нет мотивации. Если они понимают, что услуги в регионах по МГИ оплачиваются в очень небольшом размере, зачем им оснащать свои лаборатории, обучать морфологов и совершенствовать эту сферу, если все равно они на ней никак не заработают?» По тем или иным видам исследований, которые будут проводиться в регионах, должен быть установлен минимально разумный тариф, считает она.

Система ОМС – это не та сфера и не тот источник, который предусматривает наличие какой бы то ни было маржинальности, в том числе для оплаты услуг, парировала О.В. Царева: «Это не платные услуги, ко-

» На проведение МГИ в 2021 г. запланировано выделить свыше 2 млрд рублей

торые какую-то прибыльную часть себе закладывают. Это практически оплата себестоимости». Вместе с тем, с точки зрения чиновницы, реальная картина подтверждает, что тарифы достаточно привлекательны: «Если бы настолько было непривлекательно работать в системе ОМС с теми тарифами, которые установлены, у нас не было бы такого колоссального прироста, в том числе частных медицинских организаций, которые ориентированы на прибыль, в том числе в сфере оказания лабораторных услуг населению».

П.Г. Габай также подняла вопрос оплаты МГИ в больницах: «Сегодня говорили о том, что тарифа в этой сфере нет, что МГИ входят внутрь случая. В этом плане что-то планируется усовершенствовать?»

О.В. Царева ответила, что решения по данному вопросу пока нет. «Мы подумаем, что в этой части можно сделать и, самое главное, насколько нужно это делать. Чтобы у нас не получалось двойного финансирования одного и того же мероприятия по разным источникам», – обещала она. И призналась, что в ФФОМС пока не очень понимают, насколько востребована данная услуга именно в рамках лечения: «Как правило, это проходит на уровне амбулаторного лечения, где все урегулировано. Максимум, что проходит в рамках стационарного лечения либо в условиях дневного стационара, это забор материала. Поэтому, думаю, мы еще раз вернемся к этому вопросу, посоветуемся с нашими главными внештатными специалистами – насколько тарифы в рамках хирургического лечения надо уточнять и дополнять, погружать к каким-то усредненным расчетам, в том числе и с проведением МГИ, которые нужны не в каждом случае». **НОП [2030]**



ФОТОВЫСТАВКА «ВРАЧИ В ХАЛАТАХ. ЛИЦОМ К ПАЦИЕНТУ»

Задача проекта, придуманного Фондом борьбы с лейкемией (leikozu.net), – привлечь внимание к проблеме взаимоотношений между врачом и пациентом в современном обществе и важности перехода от патерналистской модели общения к полноценному диалогу.

В традиционном понимании врач – это человек в белом халате, который ставит диагноз, принимает решение о лечении и делает назначения, не особо глубоко погружаясь в проблемы пришедшего на прием. Лишь для лучших из врачей пациент прежде всего человек, который вправе рассчитывать на взаимную человечность.

Какими должны быть отношения «врач – пациент» в XXI веке? Что помогает современным врачам перейти от патерналистских отношений с пациентами к партнерским? Должен ли пациент видеть во враче еще и человека? Может ли врач позволить себе быть человеком?

Фотопроект – об онкологах, не побоявшихся надеть для фотосессии не белые, а домашние халаты и поделиться своими рассуждениями на тему взаимоотношения врача и пациента. Участники проекта – известные врачи-онкологи Бадма Башанкаев, Алексей Винокуров, Алексей Ильюхов, Михаил Ласков, Алексей Масчан, Светлана Поддипаева, Екатерина Тимошкина, Марина Тихонова, Наталья Ускова и Михаил Фоминых.

Авторы проекта – фотограф Ольга Павлова, создавшая портреты, и журналист, писатель, главный редактор «Русфонда» Валерий Панюшкин, записавший монологи врачей. Проект реализован при поддержке компании AbbVie.

Монологи врачей

Алексей Винокуров, онкогематолог



Сопереживать крайне сложно. Нужно. Конечно, полезно. Но очень трудно. В нашей многогранной профессии сочувствие пациенту и эмоциональное выгорание находятся где-то рядом. Одни способны найти в себе силы на каждодневное сопереживание, а другие, поработав несколько лет, перестают сочувствовать, выгорают, с ними происходит какая-то профессиональная деформация... Очерствение – это серьезная проблема, про которую можно писать диссертации по психологии. Как понять, сможешь ли ты сохранить свою чувствительность и не сойти с ума, я не знаю. Мне кажется, это вопрос выбора. Выбирая профессию врача, человек должен спросить себя, а сможет ли он день за днем встречаться с болью и смертью – и при этом не быть к ним равнодушным? Наверное, если знаешь, что рано или поздно станешь черствым, то в профессию идти нельзя. Но как узнать заранее?

Пациент приходит к врачу за помощью и пониманием. Поддержка, сочувствие для взрослого пациента важны, но все же вторичны. Взрослый ведь может и потерпеть, если доктор относится к нему прохладно. Лишь бы вылечил. А я работаю с детьми. Они не понимают опасностей, которые им грозят, не видят особых различий между раком крови и ангиной – и в том и в другом случае им просто плохо. Дети не осознают, что такое смерть. Попадая в больницу, они прежде всего ждут понимания, поддержки, а про излечение, честно говоря, даже и не думают. И вот надо как-то, общаясь с ними, добиться, чтобы они воспринимали тебя, врача, как родного человека и при этом относились к твоим предписаниям со всей серьезностью. С ними либо есть контакт, либо нет. Искусство общения врача с пациентом заключается в том, чтобы этот контакт был.



Алексей Ильюхов, онколог, химиотерапевт



Чтобы показать пациенту, что ты его слышишь, бывает хорошо просто повторять то, что он говорит. «У меня тупая боль внизу живота», – сообщает пациент. А вы просто повторяете: «Тупая боль внизу живота». И даже если в данном случае симптом не очень показателен, между врачом и пациентом устанавливается контакт, появляется доверие, возможность говорить всерьез. То же самое – с эмоциями. Я смотрю на пациента и пытаюсь его эмоции проговорить: «Вы расстроены? Расстроены. Я тоже был бы на вашем месте расстроен». От этой простой фразы пациенту не становится легче, но он чувствует, что помощь пришла, что рядом есть опытный и грамотный врач, которому его судьба не безразлична.

Я не помню, где этому научился. Не помню, чтобы какой-то старший коллега объяснял мне, почему все решения следует принимать и проговаривать вместе с пациентом. Но я знаю, что если принять решение за пациента, если просто предписать ему те или иные действия, то он, вероятно, не станет исполнять наши предписания. Забудет принимать лекарства, сам себе переменил дозировку, послушает родственника, который ни с того ни с сего решит, что лечиться вообще не надо или надо, но не так, как говорят врачи. Или же будет менее вовлечен в процесс, более напуган и растерян, следовательно, результаты лечения окажутся хуже. Это естественно. И это, кстати, относится не только к медицине. Вообще в жизни надо проявлять больше сочувствия друг к другу – она от этого становится лучше. Объективно пользу эмпатии зафиксировать нельзя. Я не видел никакого исследования, где сопереживание измерялось бы в каких-либо показателях. Но можно спросить самих пациентов. Было бы интересно, если бы они по какой-либо внутренней шкале могли оценить, насколько сочувственно к ним отнесся доктор. И главное вот что. Если пациент доверяет врачу, если рассказывает ему об интимных подробностях своего состояния, то это первый, но важнейший результат лечения.

Алексей Масчан, онкогематолог

Я с шести лет знал, что стану врачом. В семье никогда не обсуждалось, кем я стану, когда вырасту, говорили только о том, каким именно врачом я буду.

Представления о профессии у меня сводились к одной картинке: я видел себя в белом халате. Этим мои мечты и ограничивались.

Я окончил школу, поступил в институт, два года проучился в ординатуре. Когда в Российской детской клинической больнице открылось отделение гематологии, пошел туда работать безо всякого опыта, потому что никакой детской гематологической ординатуры тогда не было. Да и сейчас нет. Проработал лет пять... И только тогда понял, что значит быть врачом.

Ты теперь доктор, а доктор принимает решения. Может быть, и есть кому тебя прикрыть, но все равно эти решения твои, и за жизнь человека отвечаешь тоже ты. И если ты не знаешь чего-то важного, то это преступление против пациента. Ну а если ты не сопереживаешь ему, не ставишь себя на его место, то тебе просто не место в профессии. Хотя, с другой стороны, ты не имеешь права разрушить себя сопереживанием...



Когда я начинал, большинство наших пациентов умирали. Говорить людям правду, объяснять родителям, что их дети скорее всего умрут, было крайне тяжело. А потом все изменилось, потому что рак крови научились лечить. Я поехал на стажировку во Францию, и для меня было огромным облегчением увидеть, как это делают.

Еще я увидел, что французские коллеги общаются с пациентами совсем не так, как было принято тогда в России. Профессор Элиан Глюкман вела себя с пациентами, будто они ее дети или по крайней мере племянники: обнимала, целовала, пожимала руки, растолковывала на понятном языке, зачем нужен тот или иной этап лечения.

Когда рак крови научились лечить, стало очень важно оберегать психику ребенка и его родителей, при этом не уходя далеко от правды. Не вываливать одним махом весь свой авторитет и объем знаний, а выбирать, что именно пациент способен воспринять в данный момент. Важно не опускать глаза, не произносить заученные конструкции, а говорить от сердца. Для первого разговора достаточно, чтобы пациент понял, что он болен, что надо лечиться и что у нас есть все необходимое, чтобы сделать для него все возможное.

И хотя объективными методами зафиксировать пользу эмпатии, кажется, невозможно, но те, кто вылечился, первым делом вспоминают, как к ним относились, как с ними разговаривали и как их слушали.

Бадма Башанкаев, хирург-проктолог, онколог



Я родился в День медика в семье врачей. То есть с первого дня моей жизни понятно было, что мне никуда не уйти от медицинской профессии. Впрочем, я попытался. Поступил в МГИМО, но проучился только полгода. Понял, что быть дипломатом мне совершенно неинтересно, что, в отличие от медицины, это не мое. Мои представления о работе врачом были очень романтическими. Я реально собирался спасти мир, сделать так, чтобы люди жили вечно и никто не болел. Теперь, конечно, я понимаю, что не изобрету ни бессмертия, ни таблетки от всех болезней. Но смею думать, что на своем месте в своей узкой области я – один из лучших.

Хирургия – это ведь не только и не столько руки. Это тактика принятия решений, клиническое мышление и умение разговаривать с пациентом, доносить до него свои соображения. Но это понимание приходит не сразу. Первые годы после института я разговаривал с пациентами на бегу. Потом поехал работать в Америку, стал сдавать экзамен на врачебную лицензию. И обнаружил, что один из обязательных профессиональных навыков – это общение с пациентами. Невероятно важно разговаривать. Это ключевая штука. Если диагноз онкологический, важно не дать человеку испугаться, надо внушить ему, что мы с ним идем вместе, что сделаем все возможное, что свою часть работы лично я выполню лучше многих. А если диагноз проктологический, то обязательно надо пациента разговорить и понять, что привело к болезни. Мы, колопроктологи, неприятные врачи, к нам не идут хвататься собой, как к пластическим хирургам. Если уж человек пришел ко мне, значит, ему уже плохо. Но, может быть, и не надо оперировать, а нужно лишь изменить привычки питания. Может быть, важно только понять, что трещина в прямой кишке – результат запора, а запор – результат депрессии. Пациент не врач, он не виноват, что не разбирается в своей болезни. Надо все с ним обсудить «на берегу»: как он после операции будет лежать, как ходить, что будет есть, когда ожидается выписка. Люди хотят планировать свою жизнь, их нельзя просто положить на стол и прооперировать.

Екатерина Тимошкина, врач-радиотерапевт



До третьего курса медицинского института я вообще не видела пациентов. Так тогда было принято. Нас учили анатомии, физиологии, химии, но ничего не рассказывали об общении с живыми людьми. Практика на лечебных кафедрах началась только с четвертого курса. И тут я заметила, что людям важно делиться не только медицинскими подробностями своей болезни, но и тем, как они пережили те или иные этапы лечения, как им было больно и страшно.

Радиологическое лечение – обычно последний этап на долгом пути онкологического пациента к выздоровлению. Прежде чем попасть к нам, человек уже прошел через мытарства постановки диагноза, физические страдания, связанные с химиотерапией, кое-кто даже побывал в коме или пережил искусственную вентиляцию легких.

Поэтому первое слово, которое я произношу, встречая каждого нового пациента: «Рассказывайте».

И люди рассказывают: «Все время тошнило... Все время спала... Не могла читать... Приехал домой между сеансами химии, жена попросила повесить крючок в ванной, не смог завернуть в стену шуруп». Я киваю, отвечаю, что понимаю, представляю, воображаю себе... Из того, как пациент говорит, а я слушаю, складывается взаимное доверие.

Если люди спрашивают меня про химиотерапию, я честно говорю, что не могу разъяснить подробностей. Если спрашивают про лучевую, про мою специальность – объясняю подробно, рисую картинки, добиваюсь понимания. От того, что пациент понимает, как именно его будут облучать, успех лучевой терапии зависит напрямую. Я в этом убеждена!

Марина Тихонова, ОНКОЛОГ



Еще в ординатуре я стала работать в подростковом отделении с прекрасными специалистами, которые очень многому меня научили. Но все же у меня по отношению к ним было одно преимущество: пациенты принимали и до сих пор принимают меня за свою.

Я лечу подростков и молодых взрослых. По сути, своих ровесников. Обычно чуть младше меня, но бывает, что и старше. Мне не нужно придумывать никаких специальных приемов, чтобы добиться взаимопонимания. Мы и так похожи, будто старые друзья. Я понимаю их страхи и обиды, потому что сама испытываю такие же. Формальные проявления эмпатии (вот эти все «смотреть в глаза», «взять за руку») мне не очень нужны, потому что у нас полно неформальных. Мы много времени проводим вместе – они тут лечатся, я тут работаю. Слушаем примерно одну и ту же музыку, одеваемся примерно одинаково, когда не надо надевать больничное. Я вижу пациентов чаще и дольше, чем своих институтских друзей.

Я не знаю, каким образом измерить пользу от того, что доктор разговаривает с пациентом на равных. Но точно знаю, что если бы ко мне в палату лишь один раз в день, во время обхода, приходил важный и взрослый доктор, то я бы стеснялась делиться с ним многим, что на самом деле сказать важно. «Зачем мне вообще что-то ему говорить, если он не спрашивает?» – думала бы я. Я бы не рассказала, например, что у меня чешутся ладони, а ведь это первый симптом очень опасного осложнения после трансплантации костного мозга. И врач узнал бы о том, что у меня начались осложнения, дня на три позже.

Мои же пациенты, мне кажется, рассказывают мне все, словно подружке: «Ладони чешутся, прикинь, какая фигня». Конечно, это преимущество скоро пройдет. Но надеюсь, понимание того, как важно разговаривать с пациентом на одном языке, останется навсегда.

Михаил Ласков, онколог



Лет в одиннадцать я решил, что буду врачом. Друзья моих родителей были докторами, я смотрел на них и думал, какие они крутые. Мне казалось, они творят мэджик. С тех пор, конечно, мои представления о врачебной профессии сильно изменились, но ощущение чудес осталось.

В медицинском институте нас учили анатомии, физиологии, разным специальностям, но не учили эмпатии. Разговору с пациентом и сочувствию не принято было учить. Да и сейчас нет такого курса. Считается, что эмпатия – это врожденное качество, но я за годы работы понял, что его можно развивать и научиться проявлять. Несколько лет назад я даже прошел курсы, где учили коммуникации с пациентами. Ничего неожиданного, но мне понравилось.

Только с опытом понимаешь, что пациента нужно слышать или хотя бы слушать, смотреть в глаза, реагировать на то, что он говорит.

Ничего нет глупее, чем думать, будто человек говорит ерунду. Казалось бы, так ли это важно, что пациент волнуется из-за потери волос? Но если ему сказать, что волосы не столь уж и важны, то и он, вероятно, отмахнется, когда я стану говорить, что обеспокоен состоянием его опухоли.

Даже когда пациент говорит что-нибудь явно антинаучное, например о знахарях и травниках, его надо слушать, потому что всегда находится какое-то важное обстоятельство, заставившее его обратиться к целителям, а не к нам. Что-то же дал ему этот травник, чего не смогли дать мы. Надежду? Внимание? Ожидание чуда? Вот это и надо выяснить, потому что чудес в современной медицине не меньше! И если пациенту удобнее говорить о своем лечении в категориях чудес, то почему бы и нет?

Я никогда не мешаю пациентам обращаться к шаманам и знахарям, если это не препятствует лечению и если те не требуют отказаться от химиотерапии. Если знахарство вредит, то тут, конечно, сложнее. Я пытаюсь понять, почему пациент это выбрал, ищу способы его переубедить. Если уж это не получается, я отступаю. Как правило, важнее сохранить с пациентом контакт, чем настоять на своей правоте.

Михаил Фоминых, онкогематолог



Отец у меня – военный летчик. Поэтому, когда я сказал, что хочу стать врачом, он ответил: «Только военным». Я отучился семь лет в военно-медицинской академии и уехал служить на Чукотку. Несколько лет спустя Министерство обороны решило, что собственная медицина ему не нужна, и военврачей стали отправлять в отставку. Пришлось переучиваться. Я выбрал самую далекую от военной медицины специальность онколога-гематолога. У военных рака не бывает. Стоит только военному человеку заболеть раком, его немедленно увольняют, и он поступает в руки штатских врачей. На гражданке я и столкнулся с тем, что пациентами надо не просто командовать по-военному, но желательно как-то разговаривать с ними. Однажды в ординатуре шеф попросил меня поговорить с одной пациенткой, у которой был очень плохой прогноз. По всем нашим прикидкам ей оставалось жить не более полутора лет. Я должен был пойти и сказать ей об этом. Такие вещи надо говорить с той или иной степенью прямоты, потому что пациентам обычно важно уладить свои земные дела перед уходом. И я пошел. Мне было не по себе. Мне было страшно. Мне было стыдно сказать этой женщине: «Вам осталось жить полтора года». Но я сказал. Я все еще был склонен подчиняться приказам старших. Каково же было мое радостное и стыдливое удивление, что и через полтора года эта пациентка не умерла, и через три, и живет, дай ей бог здоровья, до сих пор. На ее примере я понял, что не нужно следовать формальным правилам, а надо с каждым человеком разговаривать так, будто он твой близкий родственник и ты не теряешь надежду на его выздоровление. А если не на выздоровление, то по крайней мере на долгую жизнь с болезнью. Я захожу в палату и говорю, подтрунивая над своим военным прошлым: «Здравствуйте, товарищи выздоравливающие!» Пациенты улыбаются, даже те, кто и не выздоравливает вовсе. Со всеми пациентами я здороваюсь за руку, присаживаюсь на край кровати, смотрю в глаза, переспрашиваю, все ли им понятно. Задаю вопросы. Людям важно задавать вопросы. Слушать ответы и опять спрашивать. Без этого не поймешь, не утонул ли пациент в собственном страхе и отчаянии, слушает ли вообще меня.

Наталья Ускова, хирург-онколог



Я всегда улыбаюсь. Это нормальная реакция, когда человек встречается с человеком.

Но мои пациенты, конечно, очень закрытые. Неважно, маленькие они или большие, – они прекрасно чувствуют, что находятся в непривычной, болезненной обстановке. Чем больше незнакомых людей приходят их осматривать, тем более некомфортной эта обстановка становится. Поэтому я стараюсь показать, что я им рада. Рада, разумеется, не тому, что они заболели, а тому, что они добрались до меня, что я могу им помочь и что мы начнем лечение.

Я детский доктор. И мы, детские врачи, тратим на общение с пациентами много времени. Уж половину рабочего дня точно. Про стратегии лечения, про то, что и почему мы собираемся с ребенком делать, на что надеемся, каким видим прогноз, я разговариваю в основном не с самими пациентами, а с их родителями. Но если ребенок достаточно взрослый, если мне кажется, что он уже способен понять мои объяснения, я общаюсь и с ним. И тут важный нюанс, потому что прежде чем говорить с несовершеннолетним пациентом о таких важных вещах, нужно обязательно обсудить необходимость этого разговора с его родителями. Понять целесообразность и степень откровенности, которую можно себе позволить в разговоре с подростком. Вообще разговор с пациентами-подростками – самый сложный. Они вроде как уже взрослые, но на самом деле еще совсем дети. Вроде как уже хотят решать сами за себя, но когда им становится страшно или больно, норовят закрыться и переложить ответственность на родителей. Что делать с ними, как установить с ними контакт – очень часто бывает непонятно. И я думаю, что хорошо было бы в медицинском институте проводить специальные курсы общения с пациентами, особенно с подростками. Ведь нас этому никто не учит, приобретать опыт приходится уже на работе. Мы перенимаем опыт у старших коллег, это полезно, но, к сожалению, очень несистемно. Возможно, прозвучит нескромно, но пациенты меня любят. Наверное, потому, что это взаимно. Как измерить это объективно – не знаю. Но когда пациент благодарит тебя, он же искренне благодарит. Он же действительно, в здравом уме и твердой памяти, произносит слова: «Спасибо, доктор!»



Светлана Подлипаева, хирург-эндоскопист, онколог



Когда я была маленькой, моей любимой бабушке какой-то глупый врач поставил диагноз «рак». Так и сказал: «У вас рак, сделать ничего нельзя». Пока бабушка обращалась к другим врачам и пыталась уточнить диагноз, она совершенно поседела. Вскоре выяснилось, что рака никакого у нее нет, но седина и потрепанные нервы остались.

Я поступала в медицинский институт с редким желанием не просто лечить людей, но еще и разговаривать с теми, кого лечу. Объяснять им свои действия, спрашивать согласия, добиваться понимания и сотрудничества. На лечебный факультет я немножко недобрала баллов. Поступила на педиатрический – и не пожалела. С детьми оказалось интереснее, чем со взрослыми, а задача, которую я перед собой ставила, усложнилась. С малышами договариваться сложнее. Принято думать, что маленькие пациенты ничего не понимают. Но это не так. Нужно найти подход, а потом еще и договориться с родителями.

Самая частая операция, которую я делаю, – это установление гастростомы. Это такая пробка в животе, чтобы кормить пациента специальной питательной смесью. Операция довольно простая, длится несколько минут. Но не менее 45 минут каждый раз я трачу на то, чтобы объяснить ребенку и его родителям все, что возможно объяснить про гастростому.

Дело в том, что гастростома требует ухода. Ее нужно регулярно промывать особым образом, и делать это приходится дома самим родителям, поскольку питаться через гастростому нашим пациентам приходится долго и нет смысла держать их все это время в больнице. Если сам ребенок и его родные отнесутся к этому серьезно – все будет хорошо. Если не поймут, как важно ухаживать за гастростомой по правилам, возникнут осложнения.

Поэтому с каждым пациентом я разговариваю про его гастростому не менее трех раз и каждый раз общаюсь не менее 15 минут. Маленьким детям я все стараюсь объяснить в игре. Подросткам – шутливо, чтобы воспринимали гастростому как новый гаджет. Взрослым – очень серьезно, уважительно, но доходчиво. Потому что успех лечения напрямую зависит от того, хорошо ли пациент понял меня и осознает ли важность моих предписаний. [НОП \[2030\]](#)



**Клуб
ОНКОЛОГОВ**

Московской области

II КОНФЕРЕНЦИЯ ОНКОЛОГОВ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

4 июня 2021 года

МОСКВА | HOLIDAY INN SUSCHEVSKY

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Москва, HOLIDAY INN
SUSCHEVSKY,
ул. Суцёвский Вал, 74

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны
- Патоморфология
- Адъювантная терапия
- Организация здравоохранения в онкологии

ONCO-CONFERENCE.RU

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Правительство
Московской
области



Министерство
здравоохранения
Московской
области



ФГБУ «Национальный
медицинский
исследовательский
центр радиологии»
Министерства
здравоохранения РФ



МНИОИ
им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ
«Национальный
медицинский
исследовательский
центр радиологии»
Минздрава России



Подольская
городская
клиническая
больница



Ассоциация
организаторов
здравоохранения
в онкологии



Возможности иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является одной из наиболее распространенных форм рака легкого. Появление иммунотерапевтических препаратов существенно изменило концепцию лечения НМРЛ. Применение методов иммунотерапии позволяет расширить возможности лечения и существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с НМРЛ.

В рамках конференции Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Рак легкого и опухоли средостения» состоялся сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb, посвященный актуальным вопросам лечения НМРЛ. Ведущие российские онкологи обсудили особенности применения иммунотерапии в клинической практике, рассмотрели новые терапевтические подходы с применением комбинации ингибиторов контрольных точек иммунного ответа ниволумаба и ипилиумаба в первой и второй линиях терапии НМРЛ.

Новые направления иммунотерапии опухолей грудной клетки



Константин Константинович ЛАКТИОНОВ,

доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 17 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФGAOU BO РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

В последнее десятилетие иммунотерапия значительно расширила сферу своего влияния в клинической онкологии. Появились стандарты лечения пациентов с локализованным местно-распространенным раком легкого, активно изучаются возможности иммунотерапии в периперационной терапии рака легкого. В ближайшее время

грядут серьезные изменения в текущих рекомендациях по лечению опухолей внутригрудной локализации.

При рассмотрении ключевых этапов применения иммунотерапии следует выделить заметный прогресс в лечении рака легкого с 2015 по 2020 г. В начале этого периода были сделаны первые шаги в применении иммунотерапии во второй



линии лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В России показания для использования иммунотерапии у пациентов с НМРЛ были зарегистрированы в 2016 г. Развитие иммунотерапии последних лет связано с изучением молекул CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4) и PD-1 (рецептор программируемой гибели 1) и PD-L1 (лиганд PD-1). Имуноонкологические препараты начали использоваться непосредственно в первой линии лечения больных диссеминированным НМРЛ. Прежде всего применяли монотерапию пембролизумабом у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1.

Далее внедрялись подходы, включающие комбинированное лечение: иммунотерапия сочеталась с химиотерапией (ХТ), в первую очередь у пациентов с умеренной экспрессией PD-L1 или с ее отсутствием. В 2020 г. в Российской Федерации появилась принципиально новая опция в использовании иммунотерапии – комбинации анти-CTLA-4-препаратов с анти-PD-1-препаратами.

Результаты исследования PACIFIC в 2017 г. доказали эффективность иммуноонкологических препаратов в лечении пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии. Были созданы новые стандарты лечения этой категории пациентов с включением иммунотерапии.

Как известно, экспрессия PD-L1 считается предиктором эффективности иммунотерапии злокачественных опухолей. Выявление гиперэкспрессии PD-L1 более 50% у пациентов с диссеминированным раком легкого позволяет надеяться на очень хорошие, в том числе отдаленные, результаты иммунотерапии. Пионером этого направления стали исследования препарата пембролизумаб KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 [1]. По данным исследований, ингибитор PD-L1 увеличивает пятилетнюю общую выживаемость (ОВ) по сравнению с ХТ при применении в первой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ и гиперэкспрессией PD-L1. При этом медиана ОВ на фоне иммунотерапии составила 26,3 против 13,4 месяца в группе ХТ [2].

В других исследованиях подтверждаются преимущества ингибиторов PD-L1 над ХТ в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1. Так, по результатам исследования IMpower 110, при терапии ингибитором PD-L1 атезолизумабом медиана ОВ составила 20,2 месяца, а при ХТ – 13,1 месяца.

У пациентов с НМРЛ с умеренной экспрессией PD-L1 (1–49%) или ее отсутствием основной надеждой до недавнего времени являлась комбинированная иммунохимиотерапия. По данным исследования KEYNOTE-407, комбинация пембролизумаба и ХТ улучшает показатели ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ. Медиана ОВ при комбинированном подходе к лечению составляет 17,1 месяца против 11,6 месяца в группе контроля. Кроме того, на фоне комбинации пембролизумаба и ХТ отмечено снижение риска смерти и прогрессирования на 29,6% [3].

Сравнение ответов на терапию группы пациентов с положительной экспрессией PD-L1 и ее отсутствием демонстрирует, что для пациентов с плоскоклеточным раком легкого и отсутствием экспрессии PD-L1 не все вопросы решаются комбинированными подходами к лечению.

В свою очередь в исследовании KEYNOTE-189 было показано, что комбинация пембролизумаба и ХТ улучшает показатели ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ.

При этом медиана ОВ в группе комбинированной терапии оказалась в два раза больше, чем в группе ХТ, – 22,0 против 10,6 месяца соответственно. Исследователи отметили, что ОВ демонстрирует зависимость от уровня экспрессии PD-L1. Так, у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (более 50%) медиана ОВ составила почти 27,7 месяца, а в группе с отсутствием экспрессии PD-L1 – 17,2 месяца. Однако даже в группе с отсутствием экспрессии PD-L1 применение комбинированной терапии (пембролизумаб с ХТ) снижало риск смерти пациентов.

В ряде исследований изучена эффективность атезолизумаба и бевацизумаба в лечении неплоскоклеточного НМРЛ. Результаты исследований IMpower 150 и IMpower 130 показали, что комбинация атезолизумаба и ХТ с добавлением бевацизумаба увеличивает показатели ОВ и позволяет достичь достаточно большой частоты объективного ответа – более 65%. Такая схема лечения позволяет контролировать пациентов с умеренной экспрессией PD-L1, а также улучшает ответ на терапию у пациентов с отсутствием экспрессии PD-L1. На сегодняшний день доступны разные варианты первой линии терапии для пациентов с НМРЛ. Перед выбором схемы терапии на первом этапе оценивают наличие у пациента с НМРЛ драйверных мутаций, ассоциированных с чувствительностью или резистентностью к таргетной терапии (EGFR, ALK, NTRK, BRAF и др.). При выявлении драйверных мутаций пациентам показано назначение таргетной терапии. В случае их отсутствия у пациентов с неплоскоклеточным и плоскоклеточным НМРЛ определяют уровень PD-L1. При гиперэкспрессии PD-L1 используют моноиммунотерапию, при умеренной экспрессии оценивают возможность назначения комбинированной иммунохимиотерапии. Отметим, что даже при отсутствии экспрессии PD-L1 у больного НМРЛ необходимо рассмотреть возможность комбинированного подхода к лечению.

В основу текущих рекомендаций по лечению НМРЛ легли результаты исследования CheckMate 9LA. В этом исследовании сравнивали четыре курса стандартной ХТ с комбинацией ипилимумаба, ниволумаба и двух курсов подобной ХТ. Показано, что комбинация иммуноонкологических препаратов (ипилимумаба и ниволумаба) с коротким курсом ХТ позволяет длительно контролировать диссеминированный опухолевый процесс и улучшает результаты лечения больных метастатическим НМРЛ в сравнении со стандартной ХТ [4]. Важным вопросом современной онкологии являются возможности иммунотерапии при резектабельном НМРЛ. В первую очередь следует различать подходы к лечению резектабельного НМРЛ. Неoadъювантная терапия (до хирургического вмешательства) поддерживает присутствие макроскопической опухоли, что может обеспечивать наличие неоантигенов для активации иммунной системы, более раннего устранения метастазов и возможность быстрой оценки восприимчивости опухоли к разным видам системной терапии. Адъювантная терапия (после хирургического вмешательства) позволяет максимально сократить время до хирургического вмешательства и увеличить продолжительность лечения для системного контроля. В свою очередь периоперационная терапия (до и после хирургического вмешательства) объединяет преимущества неoadъювантной и адъювантной терапии для обеспечения непрерывного лечения на протяжении всего процесса хирургического лечения [5, 6].



СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Что касается применения иммунотерапии у больных НМРЛ при различных терапевтических подходах, прежде всего важно оценить, насколько параметры достижения полной ремиссии либо большого морфологического ответа могут коррелировать с отдаленными результатами ОВ. Ориентируясь на полученные данные и не дожидаясь отдаленных результатов лечения, можно планировать клинические исследования, которые позволят вносить изменения в текущие рекомендации по лечению НМРЛ.

Метаанализ исследований показал, что достижение полного морфологического регресса опухолевой ткани (pCR) и значимого патоморфологического ответа (MPR) взаимосвязано с более продолжительной выживаемостью при НМРЛ. Отмечено снижение риска смерти и прогрессирования активности опухолевого процесса при оценке пациентов с полным морфологическим ответом на 51%. Кроме того, выявлена взаимосвязь между достижением MPR и улучшением показателей ОВ [7].

Следует отметить, что эти результаты получены при использовании только ХТ. Очевидно, что оценка эффективности не только ХТ, но и иммунотерапии может привести новые дополнительные опции для пациентов, которые получили такое лечение.

В настоящее время опубликованы данные отдельных исследований монотерапии и комбинированной иммунотерапии в отношении достижения pCR и MPR при неoadъювантной/периоперационной терапии НМРЛ. В исследовании NCT02716038 атезолизумаб комбинировался с ХТ при лечении пациентов с резектабельным НМРЛ [8]. Тогда как в исследовании NADIM ниволумаб применялся в комбинации с ХТ [9].

Анализ данных этих исследований продемонстрировал, что на фоне неoadъювантной/периоперационной терапии комбинацией иммунопрепарата с ХТ достижение MPR было зафиксировано у 57 и 83% пациентов, а pCR – у 33 и 63% соответственно. Достигнуты положительные результаты в отношении частоты достижения ответа и ОВ в течение двух лет после проведенного лечения. Таким образом, непосредственные и отдаленные результаты исследований эффективности комбинированной иммунохимиотерапии демонстрируют преимущества перед монохимиотерапией и моноиммунотерапией.

Интересные результаты были получены в ходе исследования III фазы CheckMate 816. Пациентам с резектабельным НМРЛ в неoadъювантном режиме назначали комбинированную двойную иммунотерапию (ниволумаб (Опдиво) + ипилимумаб), иммунохимиотерапию (Опдиво + ХТ) или стандартную ХТ. Первичными параметрами оценки были достижение pCR и бессобытийная выживаемость. В исследовании была достигнута первичная конечная точка, а именно улучшение pCR у пациентов с НМРЛ, которые получали комбинацию «Опдиво + ХТ» перед хирургическим вмешательством.

По словам докладчика, исследования в этой области продолжают. В текущих исследованиях III фазы, в которых изучается периоперационная иммунотерапия при резектабельном НМРЛ, иммуноонкологические препараты сочетаются с ХТ, а после хирургического вмешательства продолжается поддерживающая адъювантная терапия.

Ведутся поиски оптимальной схемы терапии нерезектабельного НМРЛ. В ряде работ активно изучается роль иммуноте-

рапии при нерезектабельном НМРЛ. В рандомизированном плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании III фазы PACIFIC проводили оценку эффективности применения препарата дурвалумаб у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии без признаков прогрессирования заболевания после одновременной химиолучевой терапии (ХЛТ) на основе препаратов платины. Показано, что консолидирующая терапия дурвалумабом после одновременной ХЛТ увеличивает ОВ.

Добавление к ХЛТ одновременно проводимой иммунотерапии демонстрирует эффект в отдельных исследованиях II фазы. Например, в исследовании NICOLAS применение одновременной ХЛТ и ниволумаба с последующей поддерживающей терапией ниволумабом (до одного года) приводило к увеличению медианы выживаемости у пациентов с IIIA и IIB стадиями [10].

В свою очередь в исследовании KEYNOTE 799 комбинировали одновременную ХЛТ с пембролизумабом с последующей поддерживающей терапией пембролизумабом (до 17 циклов) у пациентов с НМРЛ IIIA–C стадий. На фоне терапии медиана времени без прогрессирования (ВБП) через шесть месяцев составила 81,4%, а ОВ – 87,2% [11].

В настоящее время проходят исследования III фазы для оценки применения комбинации иммунотерапии и одновременной ХЛТ. В исследовании PACIFIC-2 принимают участие пациенты с НМРЛ III стадии, подлежащие радикальной одновременной ХЛТ. В исследовании будут сравнивать комбинацию «дурвалумаб + одновременная ХЛТ» с последующей терапией дурвалумабом с плацебо + одновременная ХЛТ. Предполагаемая дата завершения исследования – ноябрь 2023 г.

Дизайн исследования CheckMate 73L подразумевает разделение пациентов с НМРЛ III стадии на три группы: ниволумаб + одновременная ХЛТ с переходом на комбинированную двойную иммунотерапию (ниволумаб + ипилимумаб) или моноиммунотерапию ниволумабом и одновременная ХЛТ с переходом на последующую терапию дурвалумабом. Предполагаемая дата завершения исследования – ноябрь 2024 г. Далее профессор акцентировал внимание на роли иммунотерапии при мезотелиоме. Он отметил, что монотерапия ниволумабом зарегистрирована в Японии как терапия второй и последующих линий ХТ для мезотелиомы плевры. Проведено исследование II фазы MERIT, в котором оценивали клиническую эффективность и безопасность ниволумаба для лечения прогрессирующей или метастатической злокачественной мезотелиомы плевры. По данным авторов, ниволумаб достиг первичной конечной точки (частота объективных ответов – 29%) в качестве лечения второй или третьей линии у пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры и показал многообещающую эффективность при управляемой токсичности. Оказалось, что уровень экспрессии PD-L не играет роли в эффективности использования ниволумаба [12].

В другом исследовании II фазы (MAPS2) оценивали применение комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» для лечения нерезектабельной злокачественной мезотелиомы плевры у пациентов с прогрессированием заболевания после первой и второй линии ХТ. Отметим, что комбинированная двойная иммунотерапия (ниволумаб + ипилимумаб) продемонстрировала лучшие результаты, чем моноиммунотерапия ниволумабом. Частота объективных ответов (ЧОО)



составила 28% против 19% соответственно. Комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» продемонстрировала обнадеживающие ответы и показатели выживаемости во второй линии терапии злокачественной мезотелиомы плевры [13]. Следующим шагом исследователей была попытка применения комбинации иммунотерапии (дурвалумаб) и ХТ как терапии первой линии при распространенной мезотелиоме плевры. Так, в исследовании на фоне использования комбинации дурвалумаба с ХТ медиана ВВП составила 6,2 месяца, а медиана ОВ – 20,4 месяца. Эти результаты демонстрируют неплохую перспективу использования иммунотерапии в сочетании с ХТ в первой линии лечения распространенной мезотелиомы плевры.

В исследовании CheckMate 743 оценивали двойную комбинацию «ниволумаб + ипилимумаб» в первой линии терапии у пациентов с нерезектабельной злокачественной мезотели-

омой плевры по сравнению с ХТ. В ходе исследования была достигнута первичная конечная точка (ОВ). Исследование продемонстрировало увеличение продолжительности жизни у пациентов, получавших ниволумаб и ипилимумаб, по сравнению с теми, кто получал ХТ, – риск смерти снижался на 26%. ЧОО на лечение в группе иммунотерапии составила 40%, при этом комбинация ипилимумаба с ниволумабом обеспечивала длительные и устойчивые ответы [14].

В заключение К.К. Лактионов отметил, что иммунотерапия стала новым стандартом лечения опухолей грудной клетки, таких как метастатический и резектабельный НМРЛ, нерезектабельный неметастатический НМРЛ, злокачественная мезотелиома плевры. Двойная иммунотерапия – новое перспективное направление терапии опухолей грудной клетки, позволяющее обеспечить длительные и устойчивые ответы опухоли, а также долгосрочную выживаемость.

Двойная иммунотерапия – новая парадигма терапии НМРЛ



Даниил Львович СТРОЯКОВСКИЙ,

кандидат медицинских наук, заведующий химиотерапевтическим отделением
ГБУЗ «Городская онкологическая больница № 62» Департамента здравоохранения
Москвы

Иммунотерапия становится все более универсальным методом лечения солидных опухолей. Имуноонкологический препарат ниволумаб зарегистрирован по 16 показаниям, из них пять показаний – в комбинации с ипилимумабом.

Сегодня хорошо известен синергичный эффект ипилимумаба и ниволумаба. Препараты действуют в разных звеньях формирования иммунного ответа. Анти-CTLA-4 ипилимумаб индуцирует противоопухолевый ответ Т-клеток *de novo*, ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, восстанавливает функцию противоопухолевых Т-клеток.

Эффективность действия комбинации ниволумаба и ипилимумаба наблюдали в течение длительного периода во многих клинических исследованиях. В первую очередь продемонстрирована эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с метастатической меланомой. Срок наблюдения в исследовании CheckMate 067 составил пять лет и медиана ОВ не достигнута до сих пор [15].

В исследовании CheckMate 214 применяли комбинацию ниволумаба с ипилимумабом в лечении больных почечно-клеточным раком, срок наблюдения – четыре года, медиана ОВ также не достигнута. За пациентами с колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью, получающими двойную иммунотерапию (ниволумаб + ипилимумаб), в исследовании CheckMate 142 наблюдали более двух лет, в течение которых медиана ОВ не была достигнута [16].

Появление новых подходов с применением двойной иммунотерапии в первой и второй линиях лекарственной терапии НМРЛ позволило увеличить медиану ОВ пациентов. В на-

стоящее время одним из основных исследований двойной иммунотерапии в первой линии НМРЛ считается CheckMate 227. Это крупное исследование со сложным дизайном: пациенты с экспрессией PD-L1 > 1% (n = 1189) были рандомизированы на три группы: монотерапия ниволумабом, комбинация ниволумаба каждые две недели и ипилимумаба каждые шесть недель и группу ХТ. Больные НМРЛ с экспрессией PD-L1 < 1% (n = 550) также были разделены на группы комбинации ниволумаба и ипилимумаба, ниволумаба 360 мг каждые три недели в комбинации с ХТ и группу только ХТ. В исследование включали пациентов с НМРЛ IV стадии без предшествующей терапии, отсутствием драйверных мутаций (EGFR/ALK), с хорошим функциональным статусом. Важно, что в каждой из групп присутствовали пациенты, которые получали комбинированную иммунотерапию и ХТ вне зависимости от PD-L1-статуса [17].

По данным исследования, двойная иммунотерапия демонстрирует долгосрочное преимущество как у больных с PD-L1-позитивной опухолью, так и у больных с PD-L1-негативной опухолью. Показатели ОВ в этих группах составили 33–34%. Таким образом, достигнуты уникальные для больных с метастатическим раком легкого показатели трехлетней выживаемости на фоне двойной иммунотерапии. Медиана ОВ в группе PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных опухолей составила 17,1 и 17,2 месяца соответственно. Очевидно, что комбинированная иммунотерапия эффективна в группах пациентов с PD-L1-позитивными и PD-L1-негативными опухолями.

Безусловно, одной из важных задач терапии злокачественных образований является удержание эффекта лечения. Ре-

**СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ**

зультаты исследования CheckMate 227 продемонстрировали длительное удержание объективных ответов на двойную иммунотерапию ниволумабом и ипилимумабом у пациентов как с PD-L1-позитивными, так и с PD-L1-негативными опухолями. ЧОО в группе PD-L1-позитивных больных достигла 36,4%. При этом трехлетняя выживаемость составила 38%. У больных с PD-L1-негативной опухолью ЧОО была несколько меньше – 27,3%, но при этом ответы также сохранялись длительно и стойко у каждого третьего пациента. Кроме того, исследователи зафиксировали более глубокие ответы на комбинацию «ниволумаб + ипилимумаб» по сравнению с монотерапией ниволумабом и ХТ у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$. Отмечено, что более глубокие ответы ассоциируются с более длительным преимуществом в отношении ОВ и увеличением времени до прогрессирования. Схожая картина наблюдается у пациентов с PD-L1-негативной опухолью, хотя глубокие ответы встречаются несколько реже, чем у пациентов с PD-L1-позитивной опухолью. Полученные данные позволяют судить о высокой эффективности двойной иммунотерапии комбинацией ниволумаба с ипилимумабом у пациентов с НМРЛ.

В рамках исследования CheckMate 227 представлен обзор безопасности терапии. Минимальный период наблюдения составил 36,3 месяца. Скорректированная по длительности проведенной терапии частота всех нежелательных явлений (на 100 пациентов в год) была ниже у пациентов, получавших комбинацию «ниволумаб + ипилимумаб», в сравнении с пациентами, получавшими ХТ.

В исследованиях последних лет изучены возможности двойной иммунотерапии в комбинации с ХТ в первой линии НМРЛ. Различные исследования были спланированы для оценки эффективности комбинации двойной иммунотерапии и ХТ. Среди них особый интерес представляет исследование CheckMate 9LA, в котором использовалась идея двойной иммунотерапии в сочетании с двумя циклами ХТ в сравнении с монокимнотерапией [18].

Установлено, что комбинация «ипилимумаб + ниволумаб» с двумя циклами ХТ демонстрирует существенно более высокую выживаемость по сравнению только с ХТ. В группе пациентов, которые получили два курса ХТ и комбинированную иммунотерапию, ОВ составила 15,6 месяца, тогда

как в группе ХТ – около 10,9 месяца. Однолетняя выживаемость на фоне комбинации «ипилимумаб + ниволумаб + ХТ» составила 63%, при ХТ – 47%.

Комбинированный подход, который использует небольшое количество циклов платиносодержащей ХТ и комбинированную иммунотерапию, в большей степени демонстрирует свою эффективность в группах пациентов с плоскоклеточным и неплюскоклеточным раком легкого, вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и гистологического варианта опухоли. По мнению докладчика, в большей степени от применения иммунотерапии и ограниченного числа циклов ХТ выигрывают пациенты-курильщики. Это еще раз говорит о наличии биологической предрасположенности и чувствительности к иммунотерапии в первую очередь у пациентов со стажем курения.

Почти половина (49%) пациентов в группе двойной иммунотерапии сохраняла достигнутый ответ в течение года, тогда как в группе ХТ ответы сохранялись только у 24% больных. Однолетняя ВВП составила 33 и 18% соответственно.

С точки зрения безопасности комбинация «двойная иммунотерапия + ХТ» обладает удовлетворительной переносимостью. Профиль безопасности ее компонентов сопоставим с ранее полученными данными.

Таким образом, для первой линии лечения пациентов с НМРЛ и отсутствием драйверных мутаций, в зависимости от гистологического типа и экспрессии PD-L1, можно выбрать двойную иммунотерапию (ипилимумаб + ниволумаб) в комбинации с двумя циклами ХТ, как было показано в исследовании CheckMate 9LA.

Подводя итог, Д.Л. Строяковский подчеркнул, что достижения в области иммунотерапии предоставили ранее некурабельным пациентам с метастатическим НМРЛ множество вариантов лечения. Комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» является первым одобренным вариантом двойной иммунотерапии, без применения ХТ, которая обеспечивает клинически значимый и устойчивый ответ в популяциях с гиперэкспрессией PD-L1 и без нее. Также комбинация «ниволумаб + ипилимумаб» с двумя циклами ХТ обеспечивает быстрый и стойкий контроль заболевания, а также увеличение ОВ независимо от уровня экспрессии PD-L1 и гистологического типа опухоли.

Отдаленные результаты иммунотерапии в реальной клинической практике в России

**Денис Иванович ЮДИН,**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Докладчик представил промежуточный анализ базы данных «Иммунотерапия в лекарственном лечении пациентов с метастатическим НМРЛ». Сотрудниками отделения лекарственных методов ле-

чения (химиотерапевтическое) № 17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» проведено нерандомизированное наблюдательное проспективное исследование. На момент исследования в базу данных вошли 219 па-



циентов. Дата среза данных – 10.02.2021. Для анализа были выбраны пациенты с минимальным временем наблюдения – 12 месяцев. Число пациентов в выборке составило 212 человек. Медиана времени наблюдения в этой группе составила 42,5 месяца.

В исследовании участвовали 72% мужчин, 28% женщин. Медиана возраста – 61 год. Большинство пациентов имели аденокарциному. У 10 человек (4%) выявлена мутация гена EGFR и у четырех человек (1%) – мутация KRAS. Среди пациентов 71% были курильщиками. Отметим, что 10% больных обладали ECOG-статусом 2 и 3. Среди пациентов 42% были PD-L1-положительные, из них 41 пациент с высокой экспрессией PD-L1 (более 50%).

В большинстве случаев пациенты получали терапию анти-PD-L1-препаратами и различными комбинациями: двойная иммунотерапия, двойная иммунотерапия с ХТ в различных сочетаниях.

Большая часть пациентов получала иммунотерапию во второй линии лечения – 65%. Первую линию иммунотерапии получали 35% больных как в монорежиме, так и в различных комбинациях, в том числе двойную иммунотерапию.

В исследовании CheckMate 003 были получены данные о шестилетней выживаемости у предлеченных пациентов с метастатическим НМРЛ. В рамках исследования пациенты получали ниволумаб во второй+ линии лечения. Шестилетняя ОВ у пациентов на фоне ниволумаба составила 15% [19].

Как отметил докладчик, в исследовании на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина постарались повторить дизайн исследования CheckMate 003. Для участия выбрали 102 пациента, которые получали ниволумаб во второй+ линии лечения. Медиана времени наблюдения в этой группе пациентов – 53,5 месяца, что позволило оценить пятилетние результаты.

Анализ данных исследования показал, что медиана ОВ от начала иммунотерапии составила 9 месяцев. Эти данные переключаются с результатами исследования CheckMate 003, где медиана ОВ составила 9,9 месяца. Результаты пятилетней выживаемости – 21,5%, что несколько больше, чем в исследовании CheckMate-003 (15,6%). Характерной особенностью в обоих исследованиях был тот факт, что к третьему году наблюдения пациенты, получавшие ниволумаб, выходят на плато и формируют группу, которая переживает пятилетний период.

Следует помнить, что пациенты, которые получают иммунотерапию во второй линии лечения, до этого получали какое-либо противоопухолевое лечение. Поэтому могут быть различия в полученных результатах при рассмотрении показателей ОВ от начала иммунотерапии или предыдущего противоопухолевого лечения. Оценка выживаемости пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию во второй линии лечения, продемонстрировала разницу между медианой ОВ от начала иммунотерапии и от начала противоопухолевого лечения – 9 и 21 месяц соответственно. При этом результаты одно-двух- и трехлетней выживаемости различаются. Трехлетняя выживаемость среди одних и тех же пациентов от начала иммунотерапии

составила 22,3%, а от начала противоопухолевого лечения – 34,8%.

В ходе исследования провели сравнительную оценку ОВ от начала лечения пациентов в первой и второй линиях иммунотерапии. У пациентов, получавших иммунотерапию в первой линии лечения, медиана ОВ составила 16 месяцев. Во второй линии лечения медиана ОВ составила 21 месяц. Однако достоверной разницы между этими группами достигнуто не было. Интересные данные получены при оценке ОВ среди пациентов с гиперэкспрессией PD-L1. Медиана ОВ пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (более 50%), которые получали иммунотерапию в первой линии лечения, составила 30 месяцев. В свою очередь у пациентов с гиперэкспрессией PD-L, которые получали иммунотерапию во второй линии лечения, медиана ОВ составила 27 месяцев.

Получается, что на показатели ОВ влияет не определенная линия лечения, а уровень экспрессии PD-L1. В рамках исследования были проанализированы клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ) у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию. Выявлены 57 случаев – 26,8%. Среди них серьезные иНЯ наблюдались в 23 случаях – 10,8%. Установлено, что большинство иНЯ проявляется у пациентов в первые шесть месяцев от начала иммунотерапии.

Самыми распространенными иНЯ среди пациентов были гепатиты, эндокринопатии, пульмониты, поражения желудочно-кишечного тракта и кожная токсичность. Незначительное число пациентов демонстрировало иНЯ в сроке от 6 до 12 месяцев. При этом в отдаленный период (более 12 месяцев) тоже встречались серьезные иНЯ, включая надпочечниковую недостаточность и гипофизию.

Медиана времени для развития иНЯ 1–4-й степени составила два месяца. Таким образом, именно в первые недели от начала иммунотерапии следует ожидать развития большинства иНЯ.

Кроме того, в исследовании проанализированы особенности реагирования опухолевой ткани на иммунотерапевтические агенты – феномен псевдопрогрессирования. В когорте пациентов феномен псевдопрогрессирования наблюдался в 3,3% случаев (семь больных).

Следует отметить, что эти данные коррелируют с данными литературы. По имеющимся данным, феномен псевдопрогрессирования не является частым – от 0,6 до 5% при НМРЛ и до 8,9% при меланоме.

Проведен анализ показателей ОВ у пациентов, которые получали глюкокортикостероиды (ГКС) по поводу иНЯ. У группы пациентов (n = 30) с иНЯ с лечением ГКС медиана ОВ составила 12 месяцев. Медиана ОВ у пациентов, у которых иНЯ отсутствовали, составила девять месяцев от начала иммунотерапии.

Такие неожиданные результаты у пациентов с иНЯ, получающими ГКС, можно объяснить активацией иммунной системы (противоопухолевой активности), которая обусловила продолжительные положительные эффекты в отношении контроля заболевания.

СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

По словам докладчика, большое влияние на показатели ОВ имеет характер прогрессирования.

Проанализировали характер прогрессирования в трех группах пациентов с метастатическим НМРЛ. В группе пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование в пределах грудной клетки, медиана ОВ составила 12 месяцев от начала иммунотерапии. Хуже результаты ОВ были у пациентов с метастазированием в головной мозг – восемь месяцев. При наличии у пациентов множественных очагов прогрессирования медиана ОВ составила семь месяцев. Что касается лечения после прогрессирования, в группе пациентов, которые не получали никакого лечения после прогрессирования на иммунотерапии, медиана ОВ составила пять месяцев. Для пациентов, получавших в последующем ХТ или таргетную терапию, медиана ОВ – 24 месяца от начала иммунотерапии.

Наилучшие результаты показали пациенты, продолжившие иммунотерапию после прогрессирования, – медиана ОВ не достигнута от начала иммунотерапии.

Надо понимать, что этих пациентов немного. Тем более важно определить критерии, которые позволят конкретному пациенту продолжить иммунотерапию, потому что это напрямую влияет на продолжительность его жизни. В целом результаты использования ингибиторов контрольных точек в реальной клинической практике соответствуют данным клинических исследований. Для пациентов, получавших ниволумаб во второй линии лечения, в представленном исследовании пятилетняя выживаемость составила 21,2%. Это несколько больше, чем в эталонном исследовании CheckMate 003. Корректность сравнения результатов лечения в первой и второй линиях лечения (ОВ) зависит от точки отсчета – начала противоопухолевой терапии. Большинство НЯ происходит в первые недели лечения. Применение ГКС по поводу иНЯ коррелирует с лучшей выживаемостью. Важное значение для ОВ пациентов имеют характер прогрессирования и выбор дальнейшей тактики лечения. [НОП \[2030\]](#)

Литература

1. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 19. P. 1823–1833.
2. Brahmer J. Oral presentation at ESMO Virtual Congress, 2020.
3. Paz-Ares L., Vicente D., Tafreshi A. et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407 // *J. Thorac. Oncol.* 2020. Vol. 15. № 10. P. 1657–1669.
4. Reck M., Ciuleanu T.E., Cobo Dols M. et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 15. P. 9501.
5. Rush V.W., Chaft J., Hellmann M. KEYNOTE-024: Unlocking a pathway to lung cancer cure? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018. Vol. 155. № 4. P. 1777–1780.
6. Costantini A., Grynovska M., Lucibello F. et al. Immunotherapy: a new standard of care in thoracic malignancies? A summary of the European Respiratory Society research seminar of the Thoracic Oncology Assembly // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol. 51. № 2. P. 1702072.
7. Mouillet G., Monnet E., Milleron B. et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7. № 5. P. 841–849.
8. Shu C.A., Gainor J.F., Awad M.M. et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. № 6. P. 786–795.
9. Provencio M., Nadal E., Insa A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. № 11. P. 1413–1422.
10. Peters S., Felip E., Dafni U. et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemoradiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer – the ETOP NICOLAS trial // *Lung. Cancer.* 2019. Vol. 133. P. 83–87.
11. Jabbour S.K. et al. ASCO 2020 virtual meeting. Abstract 9008.
12. Okada M., Kijima T., Aoe K. et al. Clinical efficacy and safety of nivolumab: results of a multicenter, open-label, single-arm, Japanese phase II study in malignant pleural mesothelioma (MERIT) // *Clin. Cancer Res.* 2019. Vol. 25. № 18. P. 5485–5492.
13. Scherpereel A., Mazieres J., Greillier L. et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20. № 2. P. 239–253.
14. Baas P. Oral presentation at WCLC 2020. Abstract 3.
15. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 16. P. 1535–1546.
16. Overman M.J. Poster presentation at ASCO-G1. 2020.
17. Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A. et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 22. P. 2093–2104.
18. Reck M. Oral presentation at ASCO 2020. Abstract 9501.
19. Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S. et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20. № 10. P. 1395–1408.



ОПДИВО® + ЕРВОЙ®
(ниволумаб) (ипилимумаб)

ЧТОБЫ ЖИТЬ Дольше

Единственная двойная иммунотерапия *ОПДИВО® + ЕРВОЙ® является единственной доступной комбинацией двух иммуно-онкологических препаратов



Возможность продлить жизнь и не пропустить важные моменты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО® 1

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР. ЛП-004026. **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ.** ОПДИВО®. **МНН.** Ниволумаб (nivolumab). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ.** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей систематической терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведетина или после 3-х и более линий систематической терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также прогрессировании в течение 12 месяцев после неоперабельной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микростабильности генома (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространенного или рецидивирующего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода до 2-х и более линий систематической терапии. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияния на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимум до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланوما: – в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии

каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующая или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищеводно-желудочного перехода: – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Немелкоклеточный рак лёгкого: – в качестве монотерапии препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, – в комбинации с ипилимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат ОПДИВО® в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 1мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждой 3 недели. Первой должна проводиться инфузия препарата ОПДИВО®, далее проводится инфузия ипилимумаба с последующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом ОПДИВО® в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространенный почечно-клеточный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии через 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Побочные действия. Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.: +7 800 250-12-12 (звонки по России бесплатны), адрес эл. почты: medinfo.russia@bms.com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-19082020

* Регистрация на территории РФ – <http://grls.rosminzdrav.ru/>



Современная терапия метастатической BRAF-положительной меланомы

Меланома кожи – одна из наиболее злокачественных опухолей человека, характеризующаяся непредсказуемым и агрессивным течением. В рамках XI Съезда онкологов России, организованного Ассоциацией онкологов России, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиалом ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и Ярославской областной клинической онкологической больницей при поддержке компании «РОШ», прозвучали доклады ведущих онкологов России, посвященные вопросам применения комбинации таргетных препаратов в терапии метастатической BRAF-положительной меланомы кожи.

Движение вперед – сегодня и завтра в лечении BRAF+ метастатической меланомы



Андрей Павлович ПОЛЯКОВ,
доктор медицинских наук, заведующий отделением микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Современные подходы к лечению меланомы кожи основаны на знании о молекулярно-генетических механизмах развития данного заболевания. Принципиально важное значение для прогноза и определения тактики ведения пациентов с меланомой имеет выявление мутации гена BRAF. Как известно, у пациентов с мутацией BRAF заболевание характеризуется более агрессивным течением, чем у BRAF-негативных больных. С 2015 г. в первой линии терапии у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене BRAF успешно применяют комбинации ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK, в частности вемурафениба и кобиметиниба. Использование в первой линии терапии ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK позволяет внести серьезные коррективы в подходы к лечению BRAF-положительной (BRAF+) метастатической неоперабельной меланомы. По данным исследований, клиническая эффективность комбинации «кобиметиниб + вемурафениб» подтверждена примерно у 90% больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 [1].

При этом полный ответ отмечен в 21% случаев, частичный ответ – в 49%, стабилизация заболевания – в 18% случаев. Результаты наблюдений продемонстрировали, что на фоне комбинации «кобиметиниб + вемурафениб» у пациентов частота объективного ответа (ЧОО) достигла 70%, контроль заболевания достигнут в 88% случаев. Лишь у 7% больных зафиксировано прогрессирование заболевания. Большинство нежелательных явлений 3-й и более степени тяжести регистрируются в течение первых 28 дней терапии и, как правило, потом нивелируются [2].

Профиль пациента для назначения двойной комбинации «вемурафениб (Зелбораф®) + кобиметиниб (Котеллик®)» – пациенты с метастатической меланомой BRAF+ любого возраста в общем удовлетворительном состоянии (по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1 балл), с нормальными показателями лактатдегидрогеназы (ЛДГ), средней опухолевой нагрузкой, отсутствием метастазов в головной мозг и печень, со стадией M1a/M1b. Допускается наличие у пациентов аутоиммунных заболеваний.

Итак, комбинированную терапию вемурафенибом и кобиметинибом отличают быстрый старт, быстрое клиническое воздействие и снижение симптоматической нагрузки. Однако даже двойное ингибирование BRAF и MEK не гарантирует полного преодоления резистентности у пациентов с метастатической меланомой BRAF+. Поэтому были продолжены исследования, целью которых было получение комбинации, обеспечивающей не только быстрый ответ на терапию, но и продление длительности ответа. В 2020 г. компания «РОШ» впервые зарегистрировала тройную комбинацию ингибиторов BRAF

и MEK с иммуноонкологическим препаратом – PD-L1-ингибитором атезолизумабом для лечения неоперабельной местно-распространенной или метастатической меланомы кожи.

Преимущества данной комбинации в лечении метастатической или неоперабельной меланомы кожи были продемонстрированы в международном многоцентровом рандомизированном исследовании TRILOGY. Получены данные о том, что медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе пациентов, получающих тройную комбинацию «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб», превосходит ранее достигнутые значения во всех известных комбинациях и составляет 15,1 месяца. Кроме того, отмечено увеличение длительности ответа в группе тройной комбинированной терапии по сравнению с другими схемами терапии. Так, длительность ответа на комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» увеличилась почти в два раза по сравнению с двойной комбинацией (кобиметиниб + вемурафениб) – 21,0 против 12,6 месяца соответственно [3].

Важно, что тройная комбинация «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» показала наивысшую ЧОО среди иммунотерапевтических схем при минимальном уровне прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания на фоне тройной комбинации составило всего 5,5%, тогда как при приеме монотерапии ниволумабом – 38%, а при комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» – 24%. Показатели ЧОО в группе пациентов, получающих тройную комбинированную терапию, составили 66,3%, что значительно превышает результаты, полученные на фоне лечения комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб», – 58%. Также добавление атезолизумаба к комбинации кобиметиниба и вемурафениба приводило к увеличению показателей частичного ответа практически в два раза по сравнению с другими комбинациями.

Промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) в исследовании TRILOGY демонстрирует положительный тренд в группе тройной комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» по сравнению с двойной (кобиметиниб + вемурафениб) – расхождение на уровне 15,7 месяца.

Очевидно, что лечение пациентов с метастатической меланомой требует особого подхода. Среди данной популяции больных отмечается высокая частота отмены терапии с использованием различных схем. Последние данные свидетельствуют, что при использовании тройной комбинации частота отмены терапии в три раза ниже, чем на комбинированной иммунотерапии, и составляет всего 12,6%. Таким образом, тройная комбинация не только обеспечивает более продолжительный ответ на терапию, но и реже приводит к отмене терапии из-за нежелательных явлений.



СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Безусловно, пациентам с меланомой и массивным метастатическим поражением следует назначать терапию, способную обеспечить быстрый и длительный ответ, снижение опухолевой нагрузки и улучшение клинического состояния.

На сегодняшний день после длительных дискуссий специалистов определен профиль пациента для применения тройной комбинации «атезолизумаб (Тецентрик®) + кобиметиниб (Котеллик®) + вемурафениб (Зелбораф®)» в первой линии терапии метастатической меланомы:

- BRAF+ метастатическая меланома;

- ECOG 0–2;
- уровень ЛДГ в норме или повышен;
- стадия M1c/M1d;
- большая опухолевая нагрузка, большое количество метастазов;
- высокая скорость прогрессирования;
- необходимость быстрого и как можно более длительного ответа на терапию.

Таким образом, соблюдая тщательный подбор пациентов под данную комбинацию, можно достичь хорошего эффекта терапии, быстрого и длительного по своей продолжительности.

Трилогия в реальной клинической практике. Первые результаты



Максим Вячеславович ЗИНЬКЕВИЧ,

кандидат медицинских наук, заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург)

Докладчик рассказал об опыте применения тройной комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб» в реальной клинической практике.

Пациентка, 67 лет. В 2015 г. обнаружила у себя рост давно существующего пигментного образования на коже правого бедра. 19 августа 2015 г. по месту жительства в Архангельском клиническом онкологическом диспансере выполнено широкое иссечение образования кожи правого бедра. Установлен диагноз: меланома кожи правого бедра T3bN0M0, IIb стадия. В соответствии с актуальными на тот момент клиническими рекомендациями пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение. В мае 2019 г. при контрольном обследовании у пациентки выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в регионарных паховых лимфатических узлах справа и солитарного метастаза в мягких тканях правого бедра. 21 июня 2019 г. пациентке выполнено хирургическое лечение – пахово-бедренная лимфаденэктомия (операция Дюкена) справа и удаление солитарного одиночного метастаза в мягких тканях правого бедра. У пациентки была выявлена BRAF-мутация, в связи с чем назначена адъювантная таргетная терапия – дабрафениб + траметиниб.

Через 10 месяцев от начала адъювантной таргетной терапии, в мае 2020 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания. По данным ультразвукового исследования,

обнаружен местный рецидив в области мягких тканей правого бедра, метастазы в печени. В июне при проведении компьютерной томографии (КТ) выявлены метастазы в легких, в медиастинальных лимфатических узлах.

Пациентке была назначена иммунотерапия пембролизумабом. С 17 августа по 28 сентября 2020 г. ей выполнено три введения препарата пембролизумаб с удовлетворительной переносимостью. Эффектом терапии явилось клиническое прогрессирование заболевания, отрицательная динамика. При этом не только увеличились уже имевшиеся очаги, но и появилось множество новых очагов в легких, плевре, почках, надпочечниках, поджелудочной железе, паранефральной клетчатке. В октябре – декабре 2020 г. был сделан перерыв в лекарственной терапии.

В ноябре 2020 г. пациентка впервые обратилась за помощью в Ленинградский областной клинический онкологический диспансер, поскольку приехала из Архангельска к родным в Санкт-Петербург. Основные жалобы пациентки были обусловлены наличием крупного мягкотканного метастаза мягких тканей правого бедра. Ей были даны рекомендации для продолжения таргетного лечения ингибиторами BRAF и MEK по месту жительства.

Далее 18 ноября 2020 г. после обращения в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина больно произведено паллиативное удаление рецидива опухоли кожи



**ТЕЦЕНТРИК® + КОТЕЛЛИК® (кобиметиниб)
+ ЗЕЛБОРАФ® (вемурафениб)**

РАСШИРЯЯ ВОЗМОЖНОСТИ

Единственная комбинация таргетной и иммунной терапии, обеспечивающая длительный ответ для пациентов с BRAF+ нерезектабельной или метастатической меланомой в 1-й линии терапии¹



ТЕЦЕНТРИК®
атезолизумаб
СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ*

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией в комбинации с препаратами КОТЕЛЛИК® и ЗЕЛБОРАФ® независимо от уровня экспрессии PD-L1

Полная информация о препаратах ТЕЦЕНТРИК®, КОТЕЛЛИК®, ЗЕЛБОРАФ® представлена в инструкциях по медицинскому применению. Чтобы ознакомиться с инструкциями по медицинскому применению препаратов, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:



ТЕЦЕНТРИК®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/tecentriq.html>



КОТЕЛЛИК®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/cotellic.html>



ЗЕЛБОРАФ®
<https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/zelboraf.html>

Если вам требуются распечатанные актуальные инструкции, свяжитесь с нами по телефону +7 (495) 229-29-99, и мы пришлём инструкции по указанному вами адресу.

*Атезолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Атезолизумаб был разработан для исключения антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В клиническом исследовании (КИ) IMpower133 комбинированная терапия атезолизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 60% пациентов. Медиана длительности ответа составила 4,2 месяца. В КИ IMpower150 комбинированная терапия атезолизумабом, бевацизумабом, карбоплатином и паклитакселом привела к объективному ответу у 56% пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, среди них объективный ответ наблюдался у 61% в подгруппе пациентов с метастазами в печени и 71% в подгруппе пациентов с мутацией EGFR. Медиана длительности ответа составила 10,7 месяца, 11,1 месяца и 9 месяцев в подгруппах пациентов с метастазами в печени, с мутацией EGFR и без мутаций, соответственно. В КИ OAK монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 14% пациентов независимо от экспрессии PD-L1. Медиана длительности ответа составила 23,9 месяца. В КИ IMpower110 монотерапия атезолизумабом привела к объективному ответу у 38% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMpassion130 комбинированная терапия атезолизумабом и наб-паклитакселом в первой линии терапии PD-L1-позитивных пациентов с нерезектабельным метастатическим тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) позволила достичь объективного ответа у 58,9% пациентов (против 42,6% в группе плацебо + наб-паклитаксел). Медиана длительности ответа составила 8,5 месяцев в группе атезолизумаб + наб-паклитаксел и 5,5 месяцев в группе сравнения. В КИ IMvigor210 монотерапия атезолизумабом привела к полному ответу у 13% в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 5% на иммунокомпетентных клетках в когорте 1, и у 7% в когорте 2 в общей популяции. Медиана длительности ответа в когорте 2 КИ IMvigor210 составила 24,8 месяца, а в когорте 1 медиана длительности ответа еще не достигнута. В КИ IMvigor130 комбинация атезолизумаба с платиносодержащей химиотерапией привела к объективному ответу у 47% пациентов с метастатическим и метастатическим уротелиальным раком, увеличив частоту полных ответов до 13%, по сравнению с 7% в группе стандартной платиносодержащей терапии. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунотерапии составила 8,5 месяцев. Также в исследовании IMvigor130 монотерапия атезолизумабом позволила достичь контроля над заболеванием у 66% пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ IMbrave150 комбинированная терапия атезолизумабом и бевацизумабом привела к объективному ответу у 27,3% пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Медиана длительности ответа не достигнута. В КИ MSpire150 комбинированная терапия атезолизумабом, вемурафенибом и кобиметинибом привела к объективному ответу у 66,3% пациентов с нерезектабельной метастатической меланомой. Медиана длительности ответа в группе комбинированной иммунно- и таргетной терапии составила 21 месяц.

1. Ralf Gutzmer, Danil Stroyakovskiy, Helen Gogas et al., Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (MSpire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 395: 1835–44





СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ

правого бедра. Пациентка была проконсультирована профессором С.А. Проценко, которая также рекомендовала реиндукцию таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK.

В Ленинградский областной клинический онкологический диспансер пациентка снова обратилась в конце декабря 2020 г. Ее состояние ухудшилось, она самостоятельно не перемещалась, предъявляла жалобы на выраженную слабость, болевой синдром, отек нижней правой конечности. В связи с тяжелым состоянием пациентки 25 декабря 2020 г. принято решение о назначении терапии комбинацией «вемурафениб 1920 мг/сут + кобиметиниб 60 мг/сут».

В первый месяц комбинированного лечения у пациентки развились нежелательные явления (НЯ) 1–3-й степени, прежде всего выраженная кожная токсичность, гипертермия до 39 °С, стоматит. Пациентка самостоятельно редуцировала дозу вемурафениба до 480 мг два раза в сутки (960 мг/сут), при этом выраженность НЯ уменьшилась. С 14 января 2021 г. доза вемурафениба увеличена до 960 мг утром и 720 мг вечером (1680 мг/сут), больная получает симптоматическую терапию. На фоне лечения состояние пациентки стабилизировалось.

В начале февраля 2021 г., через полтора месяца лечения таргетной терапией, состояние пациентки значительно улучшилось по сравнению с прежними данными, полученными в декабре 2020 г. Так, состояние больной по шкале ECOG – 1 (в декабре – 2–3), пациентка самостоятельно перемещалась, приходила на прием, отсутствовали жалобы на болевой синдром, отечность нижних конечностей минимальная. Уровень ЛДГ на фоне проводимой терапии остается в пределах нормы. Пациентка субъективно стала чувствовать себя значительно лучше, хотя некоторая слабость присутствовала. Она стала выполнять домашнюю работу, готовить пищу.

По данным КТ, крупный метастаз в S6 правого легкого практически исчез, визуализируется небольшой очаг в легком S10 справа, уменьшились депозиты в правом надпочечнике, правой почке. В левой почке метастаз не описывается, в печени метастазы уменьшились. По сравнению с данными КТ от октября 2020 г. на фоне назначения комбинированной таргетной терапии вемурафенибом и кобиметинибом отмечена стабилизация заболевания.

Таким образом, в данном клиническом случае получен объективный ответ на комбинированную таргетную терапию.

Накопленные данные показывают, что реиндукция таргетной терапии позволяет добиться быстрого ответа на терапию у пациентов, обеспечивает контроль заболевания, улучшает ВБП у пациентов с метастатической меланомой кожи. Однако для увеличения медианы ВБП, длительности терапевтического эффекта у пациентов с метастатической меланомой к комбинации ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK целесообразно добавление иммуноонкологической терапии.

Добавление 5 марта 2021 г. атезолизумаба (Тецентрик®) в дозе 1200 мг/3 недели к комбинации вемурафениба и кобиметиниба не привело к серьезному изменению профиля токсичности, все НЯ манифестировали в начале лечения и хорошо контролировались. При этом пациентка не почувствовала серьезного изменения в самочувствии после первого введения препарата.

При проведении КТ в конце марта 2021 г. отмечена положительная динамика и продолжающийся положительный эффект тройной терапии. Субъективно пациентка стала чувствовать себя значительно лучше (ECOG – 0), она самостоятельно ухаживает за собой, выходит из дома, много гуляет. На сегодняшний день продолжается динамическое наблюдение за состоянием пациентки на фоне проводимой тройной комбинированной терапии.

Таким образом, данный клинический случай наглядно демонстрирует возможности таргетной комбинированной терапии метастатической меланомы. Назначение комбинированной таргетной терапии (вемурафениб + кобиметиниб) пациентке 67 лет с метастатической меланомой привело к значительной положительной динамике субъективного ответа через полтора месяца лечения. С первых недель терапии наблюдалась стабилизация состояния пациентки. Кроме того, комбинированная таргетная терапия показала удовлетворительный профиль переносимости. А интенсификация терапии до тройной комбинации «вемурафениб (Зелбораф®) + кобиметиниб (Котеллик®) + атезолизумаб (Тецентрик®)» не показала значимого изменения профиля токсичности. [НОП \[2030\]](#)

Литература

1. McArthur G.A. Data presented at 2019 Society for Melanoma Research Congress. November 20–23, 2019. Salt Lake City, USA.
2. Dreno B., Ribas A., Larkin J. et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28. № 5. P. 1137–1144.
3. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10240. P. 1835–1844.



XXI 23-25
сентября 2021
**КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ**

Организаторы



При поддержке



eau

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- ◆ **Фундаментальные научные аспекты урологической практики**
- ◆ **Основные пути развития современной урологии**
- ◆ **Новые технологии в эндоурологии**
- ◆ **COVID-19 в урологической практике**
- ◆ **Инновации в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний**
- ◆ **Диагностика и лечение МКБ**
- ◆ **Телемедицина и урология**
- ◆ **Детская урология**
- ◆ **Инновации в реконструктивной и пластической хирургии в урологии**
- ◆ **Лекарственная терапия в урологии и онкоурологии**
- ◆ **Робот-ассистированная хирургия в урологии**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

CONGRESS-ROU.RU



Реклама



Тактика лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком

В рамках научно-образовательной онлайн-конференции «Опухоли ЖКТ», организованной Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), состоялся сателлитный симпозиум компании Bayer. Ведущие онкологи из разных городов России рассмотрели актуальные аспекты тактики лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком, оценили эффективность и безопасность препарата регорафениб в составе оптимальной схемы терапии данной категории больных.

Данные по эффективности регорафениба по результатам клинических исследований и исследований реальной клинической практики



Екатерина Олеговна ИГНАТОВА,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

По словам Е.О. Игнатовой, стратегия терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) заключается в последовательной смене режимов – от первой до третьей линии терапии. Другим подходом является оценка длительности эффекта предшествующей терапии, и в зависимости от этого решается вопрос о реиндукции. Согласно российским и международным рекомендациям, в частности экспертов амери-

канской Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), регорафениб рассматривается в качестве третьей/четвертой линии терапии предлеченных пациентов с мКРР и является опцией второй линии пациентов с мКРР после режима FOLFOXIRI.

По мнению экспертов Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology –



ESMO), регорафениб также предназначен для третьей/четвертой линии терапии предлеченных пациентов с мКРП независимо от статуса мутации RAS или BRAF [1]. Регорафениб – ингибитор протеинкиназ, оказывающий влияние на такие важнейшие факторы роста опухоли, как онкогенез и ангиогенез. На сегодняшний день накоплена большая доказательная база по эффективности препарата регорафениб в лечении мКРП. Так, анализу эффективности данного препарата посвящено два регистрационных и более пяти наблюдательных исследований. Результаты клинических исследований III фазы продемонстрировали значимое увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) на фоне терапии регорафенибом у предлеченных сохранных пациентов с мКРП по сравнению с плацебо.

Докладчик более подробно рассмотрела результаты регистрационных исследований CORRECT и CONCUR. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы CORRECT участвовали 114 центров в 16 странах Северной Америки, Европы, Азии и Австралии. В исследование включили 716 пациентов с мКРП после стандартной терапии. Пациенты были рандомизированы в группу регорафениба (160 мг в сутки в течение трех недель и одна неделя перерыв – с первого по 21-й дни каждого 28-дневного цикла) в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией (ОПТ) и группу плацебо + ОПТ [2].

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование III фазы CONCUR было проведено в Китае, Гонконге, Корее, Тайване и Вьетнаме с участием 204 пациентов с мКРП после стандартной терапии. В исследовании не было жестких требований к предшествующей таргетной терапии, пациенты до включения в исследование получали бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб. Больных также рандомизировали на группу регорафениба (160 мг в сутки в течение трех недель и одна неделя перерыв) в сочетании с ОПТ и группу плацебо + ОПТ [3].

Конечной точкой исследований CORRECT и CONCUR явилась ОВ, вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективного ответа (ЧОО), частота контроля над заболеванием (ЧКЗ) и безопасность.

Характеристики пациентов, включенных в исследования CORRECT и CONCUR, были сопоставимы. Медиана возраста составила 60 и 58 лет соответственно. Более половины участников составили мужчины. В исследование CORRECT включались более предлеченные пациенты. Так, более трех линий предшествующей терапии было проведено у 49% пациентов, тогда как в исследовании CONCUR – 38%. Кроме того, все больные в исследовании CORRECT получали анти-EGFR-терапию с включением бевацизумаба.

Результаты исследований продемонстрировали значительные преимущества показателей ОВ на фоне терапии регорафенибом по сравнению с плацебо. В исследовании CORRECT медиана ОВ составила 6,4 месяца по сравнению с 5,0 месяца при применении плацебо. В свою очередь в исследовании CONCUR в группе регорафениба медиана ОВ составила 8,8 месяца по сравнению с 6,3 месяца в группе плацебо. Разницу показателей ОВ в группе регорафениба можно объяснить тем, что пациенты в исследовании

CONCUR были менее предлечены по сравнению с пациентами в исследовании CORRECT.

Данную тенденцию подтверждают результаты исследования III фазы IMBlaze370. В исследовании оценивали эффективность комбинации атезолизумаба и кобиметиниба, монотерапии атезолизумабом в лечении мКРП по сравнению с регорафенибом. Показано, что 77% пациентов в группе регорафениба получали менее трех линий предшествующей терапии. Медиана ОВ в группе регорафениба составила 8,5 месяца. Таким образом, регорафениб продемонстрировал высокую эффективность в отношении ОВ у менее предлеченных больных.

В исследованиях CORRECT и CONCUR при применении регорафениба ЧКЗ составила 41 и 51% по сравнению с 15 и 7% в группах плацебо соответственно. Медиана ВБП составила 1,9 месяца в исследовании CORRECT и 3,2 месяца в исследовании CONCUR. По данным исследователей, снижение риска смерти в группах регорафениба составило 23 и 45% соответственно.

В рамках исследований проведена оценка профиля безопасности регорафениба. В исследованиях CORRECT и CONCUR у 78 и 71% пациентов, получавших регорафениб, зарегистрированы нежелательные явления (НЯ) третьей степени и более. В связи с этим была проведена любая модификация дозы в 76 и 75% случаев соответственно. Частота прерывания или откладывания терапии из-за побочных эффектов составила 70% в исследовании CORRECT и 66% в исследовании CONCUR. Однако большинство НЯ всех степеней возникают в течение первых четырех недель терапии, со временем их выраженность снижается. Наиболее частыми побочными явлениями третьей степени были ладонно-подошвенный синдром, диарея, утомляемость, сыпь и артериальная гипертензия. Тщательный мониторинг состояния пациента в первые циклы терапии позволяет своевременно скорректировать лечение, не прерывая его.

Особый интерес представляют исследования применения регорафениба в реальной клинической практике. Международное наблюдательное исследование CORRELATE проводилось в 13 странах и включило более 1037 предлеченных пациентов с мКРП [4].

В рамках исследования регорафениб назначался на усмотрение лечащего врача. Частота оценки опухоли не была установлена перед началом исследования, оценка проводилась по решению лечащего врача. В целях управления НЯ разрешалось прерывать терапию и снижать дозы препарата. Первичная конечная точка исследования – безопасность в условиях реальной клинической практики. Вторичной конечной точкой считалась эффективность в условиях реальной клинической практики (ОВ, ВБП). Медиана продолжительности лечения регорафенибом составила 2,5 месяца. При этом стартовая доза регорафениба 160 мг применялась в 57% случаев, 120 мг – в 30% случаев, 80 мг – в 12% случаев. Любая модификация дозы потребовалась 65% пациентов и заключалась в прерывании, отсрочке терапии или редукции дозы. По данным исследования, результаты ОВ и ВБП соответствовали данным, полученным в исследованиях III фазы. Так, медиана ОВ составила 7,6 месяца, медиана ВБП – 2,8 месяца. Однолетняя ОВ составила 33,8% [5].

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

В ретроспективном исследовании REALITY также изучали эффективность регорафениба у пациентов с мКРР в реальной клинической практике. В ходе исследования достигнута ОВ пациентов более шести месяцев. Наиболее важным результатом данного наблюдательного исследования было выделение факторов, влияющих на эффективность препарата регорафениб.

Факторами, влияющими на эффективность препарата регорафениб у предлеченных пациентов с мКРР, являются:

- более 18 месяцев с момента постановки диагноза метастатического заболевания до приема регорафениба;
- отсутствие нежелательных явлений в течение первых четырех циклов терапии;
- благоприятные свойства опухоли (менее трех метастатических очагов, низкий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), прогрессия в одном очаге и отсутствие изменений дозы или режима приема препарата) [6].

Результаты подгрупповых анализов других исследований также позволяют выделить благоприятные факторы, влияющие на эффективность терапии регорафенибом. По данным исследователей, ВБП более четырех месяцев на фоне регорафениба отмечена у пациентов с мКРР при статусе ECOG 0, с одним-двумя органами, пораженными метастазами, а также интервалом между выявлением

метастазов и началом приема регорафениба более 18 месяцев. В другом исследовании благоприятным фактором являлось отсутствие метастазов в печени.

Важно отметить значение таких факторов, как начало терапии и оценка общего состояния пациента. По данным исследований, пациенты, которые имели статус ECOG 0, при применении регорафениба демонстрировали наилучшие показатели как ОВ, так и ВБП [7].

Таким образом, для назначения терапии регорафенибом необходимо тщательно отбирать категории пациентов, у которых она будет наиболее эффективной, подчеркнула Е.О. Игнатова.

Накопленные за последнее десятилетие данные клинических исследований и наблюдений реальной практики показывают эффективность применения регорафениба у пациентов с мКРР. Регорафениб продемонстрировал преимущества в показателях ОВ по сравнению с плацебо в рандомизированных исследованиях III фазы (CORRECT, CONCUR). Эти результаты подтверждаются данными исследований реальной клинической практики. Регорафениб указан в качестве опции третьей и четвертой линии системной терапии мКРР как в рекомендациях NCCN, так и в рекомендациях ESMO, RUSSCO и Ассоциации онкологов России.

Оптимальная последовательность системной терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком



Елена Владимировна КАРАБИНА,
заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии
ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер» (Тула)

В начале выступления Е.В. Карабина подчеркнула, что стратегия непрерывного лечения мКРР, которая должна выработаться на старте, и оптимизация последовательных смен линий терапии лежат в основе максимального выигрыша в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов [8].

Необходимо помнить, что оптимизация терапии первой линии остается приоритетной задачей, поэтому на старте лечения важно получить молекулярно-генетические характеристики опухоли и в зависимости от индивидуальных особенностей пациента формировать подход к терапии.

Как известно, добавление таргетных моноклональных антител увеличивает эффективность химиотерапии. Анти-EGFR-терапия может применяться только при диком типе RAS, а также в качестве первой линии только при локализации в левой половине ободочной кишки.

Регорафениб и TAS-102 (трифлуридин/типирацил) входят в гайдлайны NCCN в качестве третьей и четвертой линии терапии предлеченных пациентов с мКРР, а также явля-

ются опцией второй линии терапии пациентов с мКРР после режимов FOLFOXIRI и бевацизумаба.

В рекомендациях ESMO регорафениб и TAS-102 также рассматриваются в качестве третьей, четвертой линии терапии предлеченных пациентов с мКРР независимо от статуса мутации RAS и BRAF [2].

Помимо выстроенной линейности и последовательности в зависимости от первой линии терапии в реальной клинической практике используют ряд общих принципов. Прежде всего это повторное применение терапии: реинтродукция, rechallenge, retreatment. Реинтродукция – повторное использование уже применявшейся в предыдущих линиях схемы терапии, которая была прекращена из-за явлений непереносимости, но не по причине прогрессирования заболевания. Rechallenge – повторное использование применявшейся в предыдущих линиях схемы терапии, на которую пациент давал ответ, а в дальнейшем была зафиксирована прогрессия заболевания. В свою очередь подход retreatment представляет собой применение схемы терапии в рамках уже использованных классов препаратов. Например,

использование панитумумаба после цетуксимаба или рамуцирумаба после бевацизумаба.

Следующим принципом в реальной практике лечения пациентов с мКРР является стратегия First Exposure – инициальное применение ранее не использовавшихся в предыдущих линиях схем терапии.

Следует помнить, что в клинической практике встречаются особые ситуации. Так, у пациентов, которые имеют молекулярно-генетические нарушения, в частности мутации BRAF, используют многокомпонентные сложные сочетания цитостатических агентов (таргетные триплеты). При гиперэкспрессии HER2/neu у пациентов назначают дуплеты анти-HER2. Встречаются случаи выявления высокого уровня микросателлитной нестабильности и наличия ошибок репарации и репликации ДНК, при которых применяют иммунотерапевтические комбинированные схемы терапии или монотерапию анти-PD-1-агентами. Безусловно, важным принципом ведения пациентов с мКРР является учет таких факторов, как прогнозируемый профиль токсичности терапии, предпочтения пациента, полипрагмазия и особенности лекарственного взаимодействия, гибкость регулирования дозы, токсичность предшествующей терапии, ее длительность и эффективность.

В настоящее время опубликованы результаты исследований, позволяющие не только оценить эффективность терапии, но и определить оптимальные варианты последовательности назначения препаратов. В связи с этим интерес представляет рандомизированное исследование II фазы REVERSE. Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности последовательности терапии регорафенибом с дальнейшим переходом на цетуксимаб по сравнению с противоположной последовательностью цетуксимаб – регорафениб у пациентов с мКРР.

Анализ показателей ОВ в исследовании продемонстрировал, что показатели эффективности были достоверно выше в группе последовательности регорафениб – цетуксимаб по сравнению с группой последовательности цетуксимаб – регорафениб. Медиана ОВ составила 17,4 против 11,6 месяца соответственно. Профиль безопасности и качество жизни были сопоставимы в обеих группах исследования, нежелательные явления были предсказуемы и контролируемы. Показано, что предшествующая терапия бевацизумабом или другими антиангиогенными препаратами в первой линии во второй линии может вызывать резистентность к анти-EGFR-терапии. Кроме того, авторы выдвинули гипотезу о том, что регорафениб способен восстанавливать чувствительность опухоли к лекарственной терапии.

Данные, полученные в исследовании REVERSE, подтверждают результаты ряда других исследований. Так, в экспериментальной работе было продемонстрировано увеличение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в сыворотке в ходе применения бевацизумаба. Установлено, что VEGF-A может ингибировать эффективность анти-EGFR-агентов *in vitro* из-за активации медиаторов опухолевого роста STAT2 и VEGFR2. Исследователи пришли к выводу, что предшествующее применение бевацизумаба снижает эффективность анти-EGFR-терапии [9]. В рандомизированном исследовании III фазы COMETS

изучали эффективность двух последовательностей терапии, содержащих цетуксимаб, во второй и третьей линиях терапии после использования бевацизумаба и FOLFIRI в первой линии у пациентов с мКРР и наличием дикого типа KRAS. В рамках исследования пациенты распределялись на две группы с разной последовательностью терапии – цетуксимаб + иринотекан и в дальнейшем FOLFOX; FOLFOX и в дальнейшем цетуксимаб + иринотекан. Анализ данных показал, что пациенты, которым проводилось лечение цитостатическими агентами в первой линии, продемонстрировали более высокие показатели ЧОО, медианы ВВП и ОВ. Результаты исследования свидетельствуют, что бевацизумаб может оказывать влияние на эффективность последующей анти-EGFR-терапии. Таким образом, эффективность лечения второй линии, вероятно, будет зависеть от выбора лечения первой линии.

По мнению авторов исследования REVERSE, не нужно забывать, что регорафениб способен восстанавливать чувствительность опухоли. При этом зачастую в рутинной практике пациенты отдают предпочтение пероральным формам лекарственных препаратов. В связи с появлением пероральных форм современных противоопухолевых препаратов возможности терапии КРР значительно расширяются.

Несмотря на то что ряд проспективных анализов продемонстрировал схожую эффективность регорафениба и TAS102, можно заметить, что прямого сравнения между ними не проводилось. Более того, было показано, что данная группа препаратов может применяться последовательно [10].

В клинической практике встречаются пациенты, которые имеют стойкий объективный ответ, длительную стабилизацию после первой-второй линий ХТ. В этих ситуациях возможно рассмотреть вопрос о повторном ее применении. Однако встречается особая группа пациентов, не отвечающих или отвечающих незначительно на цитостатическую терапию или комбинацию химиопрепаратов с таргетными препаратами.

Турецкие авторы сравнивали эффективность регорафениба и rechallenge химиотерапевтических агентов. В исследовании изучали эффективность представителей данной группы препаратов в третьей линии лечения мКРР. Группе пациентов, которые не продемонстрировали ответ на химио-/химиотаргетную терапию, назначали регорафениб. На фоне приема препарата регорафениб получены положительные показатели ОВ (5,6 месяца) и ВВП (2,99 месяца) [11].

В то же время регорафениб продемонстрировал более выраженный положительный эффект у пациентов с меньшим количеством линий предшествующей терапии. Эти данные подтверждаются результатами рандомизированных клинических исследований. В исследовании CONCUR большинство пациентов в группе регорафениба получали менее трех предшествующих линий терапии, тогда как в исследовании CORRECT таких пациентов было меньше. Отмечено более выраженное увеличение медианы ОВ в исследовании CONCUR по сравнению с исследованием CORRECT – 8,8 против 6,4 месяца [2, 3, 12].

Клинические данные показывают эффективность регорафениба в составе ранних линий терапии. В связи

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

с этим интересны результаты исследования IMblaze370 по изучению эффективности кобиметиниба в сочетании с атезолизумабом против атезолизумаба и регорафениба как препарата группы сравнения.

В этом исследовании одну – три линии терапии получили 77% пациентов и лишь 23% – более четырех линий терапии. На фоне приема регорафениба медиана ОВ составила 8,5 месяца. Таким образом, регорафениб продемонстрировал высокую эффективность по ОВ у менее предлеченных пациентов. Комбинация «атезолизумаб + кобиметиниб» не достигла первичной конечной точки (преимущества в ОВ по сравнению с регорафенибом). Разница в ОВ между группой комбинации «атезолизумаб + кобиметиниб» и группой регорафениба не достигла статистической достоверности.

В целом результаты многочисленных исследований позволяют сделать вывод, что использование регорафениба с течением времени приводит к улучшению результатов по выживаемости у пациентов с мКРР. Большую роль в этом сыграли исследования, направленные на изучение альтернативной дозы препарата. Именно в них продемонстрированы большие эффективность и продолжительность лечения при альтернативной дозировке. Так, в исследовании ReDOS медиана ОВ составила 9,8 месяца [13].

В другом ретроспективном исследовании популяции пациентов с мКРР, достигших ОВ более шести месяцев,

наглядно показаны критерии эффективности терапии при назначении мультитаргетного ингибитора у конкретной категории больных. Исследователи отметили, что КРР второй степени, низкий уровень ЛДГ, прогрессирование в одном очаге, отсутствие НЯ и изменений графика, а также отсутствие прогрессирования в легких или печени коррелировали с улучшением выживаемости предлеченных пациентов с мКРР [14].

В заключение Е.В. Карабина отметила, что сегодня при условии последовательного и грамотного использования имеющихся лекарственных вариантов лечения появляется очевидная перспектива достижения максимально возможной продолжительности жизни пациентов. Очевидно, что повторное применение терапии оправданно. Важно учитывать предпочтения пациентов в отношении удобства использования пероральных форм препаратов. Регорафениб эффективен вне зависимости от молекулярно-генетического профиля и в отношении широкого спектра опухолей благодаря его уникальному механизму действия. При этом гибкие схемы дозирования в первом цикле улучшают переносимость и продлевают продолжительность лечения.

Кроме того, применение регорафениба в составе более ранних линий терапии открывает возможности использования всех доступных методов лечения, включая режимы повторного применения уже назначавшихся в предыдущих линиях лечебных опций.

Подходы к профилактике и коррекции нежелательных явлений на препарате регорафениб (Стиварга®)



Иван Владимирович РЫКОВ,

кандидат медицинских наук, заведующий отделением ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН» (Санкт-Петербург)

Как отметил И.В. Рыков, на сегодняшний день опубликованы и широко обсуждаются результаты исследований, в которых оценивали профиль токсичности регорафениба. На основании данных исследования CORRECT были проанализированы частота и выраженность НЯ на фоне лечения регорафенибом. Наиболее частыми побочными явлениями любой степени были утомляемость и ладонно-подошвенный синдром [2]. У большинства пациентов с мКРР в реальной клинической практике встречается ладонно-подошвенный синдром первой – третьей степени.

Среди факторов риска его развития выделяют:

- противоопухолевый препарат, дозу, длительность инфузии, комбинацию двух и более препаратов;
- возраст менее 65 лет;
- женский пол;

- существующие нарушения функции почек или печени;
- сопутствующие воспалительные поражения кожи (дерматиты, себорейя, гипергидроз);
- алкоголизм;
- перегревание тела (горячие водные процедуры, активная физическая нагрузка, климат);
- повышенную кровоточивость;
- ожирение (повышенное давление на подошвы ног).

Сегодня для улучшения переносимости лечения у онкологических больных существуют две глобальные стратегии – проактивный контроль и оптимизация доз.

В чем заключается смысл преактивного контроля? Большинство НЯ при использовании регорафениба развиваются в первые три недели от начала приема и не обладают кумулятивным эффектом. Частота и тяжесть ладонно-по-



дошвенной кожной реакции, гипертензии, нарушений функций печени, утомляемости, диареи или мукозита со временем не нарастают [15].

Важно, чтобы в первые две недели от начала приема регорафениба пациент находился под пристальным медицинским контролем. Эксперты рекомендуют оценивать пациентов в течение первой недели лечения, затем как минимум каждые две недели первых двух месяцев терапии, чтобы контролировать нежелательные явления для своевременной редукции дозы и для перерыва в терапии [16]. В ряде исследований показано, что уменьшение дозы препарата регорафениб не приводит к ухудшению эффекта терапии. Данные наблюдений свидетельствуют, что оптимизация дозы регорафениба, редукция или эскалация дозы являются правильным подходом в лечении больных мКРР.

В рандомизированном исследовании II фазы ReDOS были рассмотрены методы оптимизации дозы регорафениба у предлеченных пациентов с мКРР. Сравнивали эффективность и безопасность более низкой стартовой дозы со стандартной дозой. Одна группа пациентов получала терапию регорафенибом в дозе 160 мг в сутки сразу в течение трех недель, а в другой группе лечение начинали с редуцированной дозы, проводя еженедельную ее эскалацию при хорошей переносимости – 80, 120, 160 мг в сутки. Последующие циклы терапии выполнялись в полной дозе. Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, которые завершили два цикла и планируют начать третий цикл терапии. Вторичными конечными точками явились уровень качества жизни пациентов, кумулятивная доза, интенсивность дозы, ОВ, ВВП, время до прогрессирования, ладонно-подошвенная кожная реакция. Установлено, что медиана ОВ была достоверно выше в группе возрастающей дозы препарата регорафениб (9,0 против 5,9 месяца соответственно).

Кроме того, полученные данные показали, что исходная редукция дозы регорафениба не приводит к ухудшению отдаленных результатов терапии, а наоборот, способствует улучшению переносимости и приверженности больных к терапии.

Основываясь на полученных в последние годы данных клинических исследований, эксперты ведущих мировых клинических руководств по лечению злокачественных новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела пересмотрели подходы к оптимизации доз регорафениба. Так, в современных рекомендациях NCCN представлены два режима дозирования регорафениба:

- 160 мг один раз в сутки в течение трех недель, затем одна неделя перерыва;
- 80 мг в сутки внутрь – первая неделя, 120 мг в сутки – вторая неделя, 160 мг в сутки – третья неделя, затем – одна неделя перерыва.

При этом эскалация дозы возможна только при удовлетворительной переносимости препарата [17].

Итак, подход к лечению больных мКРР подразумевает соблюдение следующих принципов: постепенное снижение дозы в случае наличия осложнений или постепенное повышение дозы в случае отсутствия осложнений.

Другими побочными эффектами на фоне лечения препаратом регорафениб могут быть изменения биохими-

ческих показателей функции печени. Поэтому перед началом приема препарата у пациентов необходимо проверить функциональное состояние печени, измерить уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ) и билирубина. Биохимические показатели функции печени необходимо контролировать как минимум один раз в две недели в течение первых двух месяцев лечения регорафенибом. Впоследствии периодичность мониторинга – один раз в месяц или чаще при наличии показаний. При необходимости для улучшения показателей функции печени может потребоваться коррекция дозы или перерыв в лечении препаратом регорафениб (Стиварга®). И.В. Рыков еще раз подчеркнул, что это не приведет к ухудшению результатов лечения [18].

Сегодня разработана классификация нарушений функции печени. Как правило, для оценки тяжести гепатотоксичности используют критерии Национального института изучения рака (National Cancer Institute, NCI), включающие биохимические параметры (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, гамма-глутамил-транспептидаза), определение печеночной недостаточности и состояния портального кровотока.

В настоящее время российскими экспертами разработаны рекомендации по коррекции гепатотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Прежде всего это модификация дозы или временное прекращение приема противоопухолевой терапии. Другой вариант – назначение S-аденозилметионина в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение двух недель с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг в сутки. Общая длительность терапии – 3–6 месяцев. При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение S-аденозилметионина с препаратами урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–20 мг/кг массы тела в два-три приема до разрешения холестаза [19].

Рекомендации по модификации дозы и прекращению терапии в случае развития гепатотоксичности позволяют значительно снизить риск необратимого повреждения печени. Однако следует учитывать, что при осложнениях первой и второй степени каких-то активных действий не требуется. У пациентов с осложнениями первой-второй степени и гиперферментемией, повышением уровней АСТ и АЛТ лечение препаратом Стиварга® можно продолжать при условии еженедельного мониторинга функции печени. При отсутствии негативной динамики лечение регорафенибом продолжают.

Больным с третьей степенью гепатотоксичности, при показателях АЛТ и АСТ более пяти, но менее 20 превышений верхней границы нормы следует приостановить терапию препаратом Стиварга®. Необходимо проводить еженедельный мониторинг функции печени до тех пор, пока степень повышения активности трансаминаз не вернется к исходному уровню или не составит менее трех превышений верхней границы нормы. Тогда терапию следует возобновить, снизив дозу регорафениба на 40 мг (одна таблетка). Рекомендовано проводить еженедельный мониторинг функции печени на протяжении как минимум четырех недель. Если случается повторный эпизод



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

выявления гепатотоксичности третьей степени, терапию препаратом следует прекратить.

Также при уровне АЛТ и АСТ, равном более 20 превышенной верхней границы нормы (четвертая степень гепатотоксичности), противоопухолевую терапию, в частности препаратом регорафениб, прекращают. Таким пациентам следует проводить еженедельный мониторинг функции печени до состояния разрешения или до тех пор, пока показатели функции печени не вернуться к исходному уровню. Исключение составляют пациенты с синдромом Жильбера, у которых отмечено генетически обусловленное повышение активности трансаминаз.

Одним из нежелательных явлений на фоне терапии регорафенибом является артериальная гипертензия. Поэтому пациентам с нарушениями со стороны сердечно-сосу-

дистой системы рекомендуется получить консультацию кардиолога и терапевта для выбора оптимальной схемы антигипертензивной терапии и только после этого начинать терапию ингибиторами тирозинкиназ.

И.В. Рыков напомнил, что в течение первой недели терапии регорафенибом больным необходимо постоянно мониторировать уровень артериального давления (АД). При необходимости пациента направляют на консультацию к кардиологу для коррекции антигипертензивной терапии. Вопрос об уменьшении дозы или приостановке терапии регорафенибом может рассматриваться только при неконтролируемой или осложненной артериальной гипертензии. При достижении контроля АД терапия регорафенибом должна быть возобновлена при выполнении тщательного мониторинга [20]. [НОП \[2030\]](#)

Литература

1. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. № 8. P. 1386–1422.
2. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.
3. Li J., Qin S., Xu R. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 6. P. 619–629.
4. Ducreux M., Petersen L.N., Öhler L. et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study // *Eur. J. Cancer.* 2019. Vol. 123. P. 146–154.
5. Ducreux M. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in routine clinical practice: final analysis from prospective, observational CORRELATE study. WCGI 2018. Abstract O-012.
6. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B. et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program // *BMC Cancer.* 2016. Vol. 16. P. 412.
7. Yamaguchi K., Komatsu Y., Satoh T. et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting // *Oncologist.* 2019. Vol. 24. № 7. P. e450–e457.
8. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M. et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 7. P. 1209–1214.
9. Derangère V., Fumet J.D., Boidot R. et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. № 8. P. 9309–9321.
10. Moriwaki T., Fukuoka S., Taniguchi H. et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): a Japanese society for cancer of the colon and rectum multicenter observational study // *Oncologist.* 2018. Vol. 23. № 1. P. 7–15.
11. Köstek O., Hacıoğlu M.B., Sakin A. et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019. Vol. 83. № 1. P. 115–122.
12. Skårderud M.R., Polk A., Vistisen K.K. et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review // *Cancer Treat Rev.* 2018. Vol. 62. P. 61–73.
13. Bekaii-Saab T.S., Ou F.-S., Ahn D.H. et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study // *Lancet Oncol.* 2019. Vol. 20. № 8. P. 1070–1082.
14. Aimar G., Lombardi P., Quara V. Predictive factor of cardiotoxicity in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients: interim analysis of the prospective observational CHECKPOINT trial // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. Suppl. 4. P. S432.
15. Stivarga (summary of product characteristics). Bayer AG. Leverkusen. August 2018.
16. Grothey A., George S., van Cutsem E. et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care // *Oncologist.* 2014. Vol. 19. № 6. P. 669–680.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines. Colon Cancer. V4. 2018.
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стиварга® № ЛПИ-003405 от 17.08.2020.
19. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2019. Т. 9. С. 595–608.
20. Вишня М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2019. Т. 9. С. 609–627.

ВОСПОЛЬЗУЙТЕСЬ КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ ПРЕИМУЩЕСТВАМИ ПРЕПАРАТА СТИВАРГА®



Назначайте препарат СТИВАРГА® пациентам с хорошим общим состоянием в качестве третьей линии терапии мКРП¹⁻³

- **Эффективность препарата доказана** в рандомизированных контролируемых исследованиях фазы 3 и в условиях реальной клинической практики более чем у 7400 пациентов во всем мире.^{1-3, 5-13}
- **Уникальный механизм действия** – предотвращение прогрессирования заболевания с помощью одного мультикиназного ингибитора, действующего в 4 направлениях, что дает пациентам возможность сделать перерыв в химиотерапии.¹⁴⁻²⁰
- **Препарат Стиварга® продемонстрировал более высокую эффективность** в третьей линии терапии мКРП у пациентов с хорошим общим состоянием.^{2-3, 5}
- **Раннее и проактивное ведение** и профилактика нежелательных явлений улучшают переносимость и увеличивают продолжительность лечения препаратом Стиварга®.^{6-8, 10, 13-21}
- **Входит в международные (NCCN, ESMO) и Российские рекомендации (AOP, RUSSCO) по лекарственному лечению мКРП** в качестве терапии 3 линии.²²⁻²⁸



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СТИВАРГА®

Международное непатентованное наименование: регорафениб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Стиварга® применяется в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний: метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения; печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью), терминальная степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует), совместное применение с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: *очень часто:* тромбоцитопения, анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, повышение активности трансаминаз, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции*, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. *Часто:* лейкопения, алоpecia, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, головная боль, тремор, периферическая нейропатия, мышечные спазмы, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, дегидратация, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

*Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 16.11.2020.

Производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. STIVARGA (regorafenib) Summary of Product Characteristics (global prescribing information). Whippany, NJ: Bayer Healthcare Pharmaceuticals; 2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9833):303-312. 3. Li J, Qin S, Xu R, et al; on behalf of the CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):619-629. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Стиварга® от 16.11.2020. 5. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al; for the IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [published online April 16, 2019]. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):489-496. doi:10.1016/S1473-2045(19)30027-0. 6. Ducreux M, Petersen LN, Ohter L, et al; on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: final analysis from the prospective, observational CORRELATE study. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 20-23, 2018; Barcelona, Spain. Poster 0-012. 7. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016;16:412. 8. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. *Oncologist*. 2019;24(2):180-192. 9. Bekai-Saab TS, Ou F-S, Anderson DM, et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC)—an ACCRU Network study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 16-20, 2018; San Francisco, CA. 10. Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, et al. Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical setting. *Oncologist*. 2019;24:1-8. 11. Kopceva K, Chloupkova R, Melichar B, et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry based analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 468P. 12. Kudo T, Kato T, Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. Abstract presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 16-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 821. 13. Schulz H, Janssen J, Strauss UP, et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 16-20, 2018; San Francisco, CA. Poster 748. 14. Zopf D, Fichtner I, Bhargava A, et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of regorafenib in preclinical models. *Cancer Med*. 2016;5(11):3176-3185. 15. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129(11):245-255. 16. Zhao T, Adji AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist*. 2015;20(6):669-673. 17. Matsushita H, Rousset MF, Ashmun RA, Shen C. Colony-stimulating factor 1 regulates novel cyclins during the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991;65(4):701-713. 18. George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable G1 stromal tumor after failure of metimib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2401-2407. 19. Schmieder R, Hoffmann J, Becker M, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1487-1494. 20. Takigawa H, Kitada Y, Shingawa K, et al. Multikinase inhibitor regorafenib inhibits the growth and metastasis of colon cancer with abundant stroma. *Cancer Sci*. 2016;107(5):601-606. 21. Grothey A, George S, Van Cutsem E, et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist*. 2014;19(6):669-680. 22. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer; v2.2021. January 2021. 23. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Rectal cancer; V1.2021. December 2020. 24. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. 2020. стр. 34-36. 25. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Рак прямой кишки. 2020. стр. 44. 26. Федина М.Ю., Анкаева С.А., Болотина Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2020;10(3):321-331. doi:10.18027/2224-6057-2020-10-3-32-22. 27. Федина М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Тржица А.А., Черных М.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).23:391-438. DOI: 10.18027/2224-6057-2020-10-3-32-23. 28. Van Cutsem E, et al. *Ann Oncol*. 016:27:1386-1422.

АО «БАЙЕР»,
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200.

www.pharma.bayer.ru
PP-STI-RU-0109-1

реклама

Стиварга®
(регорафениб) таблетки



Анемия у пациентов с солидными опухолями – просто о сложном

Анемия выявляется почти у половины больных с солидными новообразованиями и не только является отрицательным прогностическим фактором в отношении продолжительности жизни, но и может влиять на эффективность противоопухолевой терапии. В рамках XI Съезда онкологов России в секции «Опухоли торакоабдоминальной локализации» прозвучал доклад, посвященный особенностям диагностики и лечения анемии у пациентов с солидными опухолями.



Инесса Борисовна КОНОНЕНКО,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического дневного стационара (химиотерапевтического и хирургического лечения) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Частота встречаемости анемии примерно одинаково варьирует при различных опухолях, но более тяжелая анемия 3–4-й степени чаще всего встречается у пациентов с раком легкого и яичников [1, 2]. На фоне проведения химиотерапии (ХТ) частота анемии увеличивается до 90%, особенно у пациентов с немелкоклеточным и мелкоклеточным раком легкого [3]. В ряде исследований изучали влияние анемии на прогноз пациента со злокачественным новообразованием. Например, было проведено исследование, целью которого был ретроспективный анализ результатов лечения пациентов после хирургического вмешательства, а также анализ прогностических факторов, связанных с выживаемостью. В исследовании участвовали 125 пациентов с немелкоклеточным раком легкого 1–2-й стадии, из них 82 пациентам было выполнено только хирургическое лечение, другие пациенты получали комбинированное лечение. Конечными точками исследования были выживаемость без рецидива и общая выживаемость (ОВ) [4]. Проводили анализ в зависимости от возраста, пола, гистологического подтипа, стадии, характеристики опухоли,

уровня гемоглобина и типа операции. Медиана наблюдения составила 20,8 месяца. Результаты исследования показали, что анемия до операции является фактором неблагоприятного прогноза, независимо от стадии. Кроме того, по мнению исследователей, анемия увеличивает резистентность к лучевой терапии, что может влиять на отдаленные результаты. Высказано предположение, что анемия может быть симптомом более агрессивной опухоли, что ухудшает показатели выживаемости без рецидива и ОВ.

Можно выделить основные механизмы развития анемии: нарушение продукции эритроцитов, гемоглобина, в частности неэффективный эритропоэз, деструкция (гемолиз) и кровотечение. У пациентов с солидными опухолями патогенез анемии имеет мультифакторный характер. Драйверами развития анемии могут быть нутритивный дефицит железа, инфильтрация костного мозга, миелосупрессивная химиотерапия. Основным механизмом развития анемии у пациентов с солидными опухолями является неэффективный эритропоэз, основными регуляторами которого считаются эритропоэтин и гормон гепсидин.

При выборе тактики лечения больных с онкологическими заболеваниями важно помнить о возможном миелосупрессивном и нефротоксичном эффектах противоопухолевых препаратов. Ведь наличие нефропатии у пациента естественно приводит к снижению или угнетению синтеза эритропоэтина.

По данным исследований, более 60% анемий развиваются у пациентов с метастатическими опухолями. Это так называемая опухоль-ассоциированная анемия, которую еще называют «анемия без видимой причины» или «анемия хронического генеза» [5].

На сегодняшний день механизм развития опухоль-ассоциированной анемии до конца не изучен, но в исследованиях показано, что факт участия маркеров воспаления очевиден. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов негативно влияет на различные этапы эритропоэза и метаболизм железа [6].

Согласно классификации, анемия 1-й степени диагностируется, если гемоглобин ниже 10, но выше 8 г/дл. Уже в этот момент необходимо начинать поиск причины анемии для проведения соответствующей коррекции. Диагностические мероприятия должны проводиться при появлении первых клинических симптомов – нарастающей слабости, тошноты и при изменениях лабораторных показателей (снижении уровня гемоглобина, эритроцитов). Важно определить у пациента сигнальные маркеры: средняя концентрация гемоглобина в ретикулоците и индекс продукции ретикулоцитов. Также к маркерам диагностического поиска относится определение уровня следующих показателей: сывороточное железо, степень насыщения трансферрина, ферритин, общий белок и/или альбумин, С-реактивный белок, концентрация витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. По показаниям пациентам проводят исследования костного мозга, назначают анализ кала на скрытую кровь, общий анализ мочи, оценивают почечную функцию. Полученные данные имеют большое значение при выборе лечебной тактики у пациентов с солидными опухолями и признаками анемии.

Лечение прежде всего должно воздействовать на основной механизм развития анемии. Но поскольку анемия у пациентов с солидными опухолями и метастазами имеет мультифакторный характер, чаще всего проводится коррекция анемии «по факту». Основными целями коррекции анемии у пациентов являются восстановление количественного содержания гемоглобина/эритроцитов для удовлетворения потребностей оксигенации тканей и сохранение стабильного уровня гемоглобина. Адекватная коррекция анемии приводит к уменьшению симптомов, улучшению качества жизни больных, служит профилактикой более тяжелой степени анемии и снижает необходимость проведения небезопасных трансфузий. Современные клинические рекомендации по лечению анемии у пациентов с солидными опухолями предусматривают три варианта лечения: заместительную терапию препаратами железа, витамином В₁₂, фолиевой кислотой, эритропоэтинстимулирующие препараты и коррекцию нутритивного статуса [7].

Подходы к ведению пациентов с солидной опухолью должны включать своевременное выявление дефицита

железа и назначение заместительной терапии препаратами железа. Однако нужно помнить о том, что недостаток железа может выявляться при анемиях, индуцированных противоопухолевой терапией и/или опухолью, В₁₂-, фолиеводефицитных анемиях, при гемолитических и постгеморрагических анемиях, при костномозговой недостаточности, а также при анемиях, связанных с перераспределением железа. Поэтому необходимо дифференцировать абсолютный дефицит железа от функционального дефицита, потому что при наличии абсолютного дефицита железа применение препаратов заместительной терапии может быть единственным методом терапии, позволяющим корректировать у пациента анемию. Тогда как при функциональном дефиците железа требуется комплексный подход.

На современном фармацевтическом рынке представлен большой выбор препаратов железа. Наиболее эффективными являются внутривенные формы, менее эффективными – пероральные и практически неэффективными – внутримышечные формы железа. Заместительная терапия препаратами железа должна быть назначена до проведения или совместно с эритропоэтинстимулирующей терапией для исключения и профилактики железодефицитного эритропоэза. Заместительную терапию препаратами железа не рекомендовано проводить в день ХТ. Следует соблюдать показания к применению используемой лекарственной формы конкретного препарата, прежде всего режим дозирования и время инфузии.

Выбор препарата железа для заместительной терапии зависит не только от его доказанной эффективности, но и безопасности. При назначении терапии необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний и статус пациента. Например, железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (торговое наименование Ликферр100®) – препарат железа, у которого отсутствуют ограничения при применении у пациентов с нефропатиями.

В свою очередь терапия функционального дефицита железа подразумевает применение препаратов заместительной терапии (внутривенное железо) и эритропоэтинстимулирующих препаратов. В исследованиях последних лет доказана эффективность такой тактики при анемии у пациентов с солидными опухолями. На фоне комбинации препарата железа с эритропоэтинстимулирующим препаратом у пациентов с анемией улучшается качество жизни, гемоглобиновый ответ, снижается число гемотрансфузий и доз эритропоэтина. Метаанализ 57 исследований с участием 9353 пациентов наглядно продемонстрировал эффективность и безопасность препаратов группы эритропоэтинов в лечении анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями [8].

Показано, что назначение эритропоэтинов в комплексной терапии пациентов с солидными опухолями снижает частоту и потребность в гемотрансфузиях, достоверно увеличивает гематологический ответ. Данные 42 исследований, полученные в рамках метаанализа, показали, что применение препаратов эритропоэтина у онкологических больных не увеличивает риск смерти от тромбоэмболических событий. Повышенный

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

риск тромбоэмболических событий возрастает пропорционально увеличению значения целевого уровня гемоглобина, заданного в исследовании (12 г/дл). При этом рекомендуется соблюдать осторожность при применении препаратов эритропоэтина в комбинации с тромбогенными химиотерапевтическими препаратами или у онкологических больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

В 2008 г. эксперты Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) сделали заключение, что применение эритропоэтинстимулирующих препаратов по показаниям не повышает риск смерти от тромбоэмболических событий.

Выделяют три принципиальных условия для достижения благоприятного соотношения пользы и риска при применении эритропоэтинстимулирующих препаратов:

- использование в соответствии с инструкцией и обновленными рекомендациями;
- у онкологических больных, которые получают ХТ;
- для коррекции симптоматической анемии до целевого уровня гемоглобина около 12 г/дл.

Таким образом, на современном этапе клинические рекомендации регламентируют и рекомендуют включать группу эритропоэтинстимулирующих препаратов для комплексного лечения анемий у пациентов с солидными опухолями.

Эффективность терапии зависит от правильно подобранной индивидуальной схемы лечения. По словам докладчика, при назначении противоанемической терапии особое внимание следует обращать на различия в дозировании и режиме введения различных групп эритропоэтинстимулирующих препаратов. Для каждой группы препаратов (эритропоэтин-альфа, -бета, -тета, дарбэпоэтин) разработаны стандартные или фиксированные дозировки и дозировки, рассчитываемые по массе тела. Дозу и режим введения обязательно определять в соответствии с инструкцией по применению препарата. Начальная доза для эритропоэтина-альфа должна быть не более 150 мг/кг три раза в неделю. Обязательным условием является снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина.

Эритропоэтин-альфа показан для профилактики и лечения анемии у онкологических пациентов при солидных опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе. В настоящее время на рынке доступны несколько дозировок: 10 000 МЕ, 40 000 МЕ и дозировка, ориентированная на среднюю массу тела, 12 000 МЕ (150 МЕ/кг × 80 кг = 12 000 МЕ).

В настоящее время опубликованы исследования, в которых изучали связь массы тела с эффективностью эритропоэтина-альфа. В частности, проведен объединенный анализ данных, в котором сравнивали две группы пациентов. Первая группа получала эритропоэтин-альфа 40 000 МЕ один раз в неделю, вторая – 150 мг/кг подкожно три раза в неделю [9].

У пациентов с повышенной массой тела, получающих фиксированную дозу 40 000 МЕ один раз в неделю, гематологический ответ отмечался достоверно реже по сравнению с группой пациентов с более низкой массой тела. Этим показано, что фиксированная доза у пациентов может быть менее эффективна по сравнению с расчетом дозы по массе тела, когда есть возможность персонализированной терапии. Также была отмечена более высокая частота эскалации дозы у пациентов с повышенной массой тела, получающих фиксированную дозу. Таким образом, пациентам рекомендовано рассчитывать дозы эритропоэтина-альфа в зависимости от массы тела.

Препарат Эральфон® 12 000 МЕ успешно применяется в клинической онкологической практике. Преднаполненный градуированный шприц позволяет рационально и безопасно применять препарат у разных категорий пациентов. Кроме того, при использовании препарата Эральфон® существует возможность точного дозирования с учетом веса пациента. При подкожном введении эритропоэтина-альфа его концентрация в крови нарастает медленно и достигает максимума в период от 12 до 18 часов после введения, период полувыведения составляет 16–24 часа. В период лечения анемии у пациентов с солидными опухолями необходимо осуществлять контроль безопасности и эффективности назначенной терапии. [НОП \[2030\]](#)

Литература

1. Anand S., Burkenroad A., Glaspy J. Workup of anemia in cancer // Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2020. Vol. 18. № 10. P. 640–646.
2. Rodgers G.M., Gilreath J.A. The role of intravenous iron in the treatment of anemia associated with cancer and chemotherapy // Acta Haematol. 2019. Vol. 142. № 1. P. 13–20.
3. Dicato M., Plawny L., Diederich M. Anemia in cancer // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. Suppl. 7. P. vii 167–172.
4. Yovino S., Kwok Y., Krasna M. et al. An association between preoperative anemia and decreased survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients treated with surgery alone // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 62. № 5. P. 1438–1443.
5. Abdel-Razek H., Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2020. Vol. 145. P. 102837.
6. Madeddu C., Gramignano G., Kotsonis P. et al. Microenvironmental M1 tumor-associated macrophage polarization influences cancer-related anemia in advanced ovarian cancer: key role of interleukin-6 // Haematologica. 2018. Vol. 103. № 9. P. e388–e391.
7. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. Suppl. 4. P. iv96–iv110.
8. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients // J. Natl. Cancer Inst. 2006. Vol. 98. № 10. P. 708–714.
9. Vercammen E. Analysis of body weight on the efficacy and safety of epoetin alfa // JCO. Wolters Kluwer. 2005. Vol. 23. № 16. Suppl. P. 8184.

ЭРАЛЬФОН®

эпоэтин альфа

Эра новой жизни!



- ✓ ОНКОЛОГИЯ
- ✓ ГЕМАТОЛОГИЯ

ПРЕПАРАТ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ЧЕЛОВЕКА

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

Регистрационные номера:

ЛСР – 008793/10 от 20.12.2017, ЛСР – 000971/10 от 23.09.2020, ЛСР – 006663/08 от 27.08.2020

Информация для специалистов здравоохранения

реклама





Мутации и «генетические шрамы»: возможности молекулярно-таргетной терапии первой линии рака яичников

Рак яичников (РЯ) – одно из распространенных онкологических заболеваний, выявляемых у женщин во всем мире. Персонализированный подход к выбору лечения РЯ, основанный на результатах молекулярно-генетического тестирования, позволяет значительно повысить его эффективность. В рамках конференции Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Онкогинекология. Рак эндометрия» 26 марта 2021 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «АстраЗенека», посвященный возможностям молекулярно-таргетной терапии РЯ первой линии. Ведущие российские специалисты в области онкологии обсудили актуальные вопросы диагностики и лечения РЯ, современные подходы к ведению пациентов с наличием мутаций в генах BRCA1/2 и без них, а также проанализировали данные исследований по использованию препарата олапариб в лечении больных РЯ.

Генетические исследования: только ли тест на мутации генов BRCA1/2?

Татьяна Владимировна КЕКЕЕВА,

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»

При постановке диагноза «рак яичника» перед врачом встает серьезная задача – выбрать правильное лечение. Для этого необходимо направлять материал пациентки на генетическое тестирование для определения молекулярных маркеров, которые в дальнейшем помогут врачу в выборе режимов терапии. Тестирование начинается с определения герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Как из-

вестно, различные виды повреждения ДНК активируют разные пути репарации. Двунитевые разрывы являются наиболее опасными повреждениями ДНК, так как могут привести к значительным изменениям в геноме. При РЯ особую роль играет определение нарушения гомологичной рекомбинации (HRR – homologous recombination repair). HRR-гены участвуют в механизме гомологичной рекомбинации. Репарация с помощью гомологичной



рекомбинации является высокоточным механизмом устранения двуниевых разрывов и требует участия большого числа белков, в том числе BRCA1 и BRCA2 [1]. Мутации в генах BRCA1/2 подразделяются на наследственные и соматические. Наследственные мутации передаются из поколения в поколение и могут определяться в любой клетке организма. По частоте встречаемости выделяют фаундер-мутации, характерные для какой-либо популяции (10–80% в зависимости от популяции), частые (более 1%) и редкие (менее 1%). Соматические мутации определяются только в опухолевых клетках, где они возникают. Они уникальны для каждой опухоли, поэтому частых соматических мутаций не бывает, только редкие мутации.

Рекомендованная классификация мутаций в генах, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, по степени клинической значимости мутаций включает пять классов. При этом с клинической точки зрения особенно значимыми считаются мутации четвертого и пятого классов – вероятно патогенные и несомненно патогенные мутации.

Согласно современным зарубежным и российским клиническим рекомендациям, выполнение BRCA-тестирования рекомендовано всем пациенткам с РЯ. Так, в практических рекомендациях по лекарственному лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) отмечено, что всем больным с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности желательно проводить генетическое консультирование и определение мутаций в генах BRCA1/2 [2].

Что можно протестировать помимо мутаций в генах BRCA1/2? То, что нарушение гомологичной рекомбинации в клетках опухоли наблюдается примерно в половине случаев эпителиального РЯ высокой степени злокачественности, хорошо продемонстрировали результаты исследования PAOLA-1, в котором примерно 48% пациентов имели дефицит гомологичной рекомбинации (HRD – homologous recombination deficiency) – HRD-положительный статус. Из них 29% приходилось на мутации в генах BRCA1/2, а остальные 19% имели мутации других генов, которые в итоге приводили к HRD [3].

Нарушения в системе репарации и понятие HRD-тестирования можно объяснить на примере явления цунами. Цунами – большая волна, она возникает в результате землетрясения на дне моря и приводит к большим разрушительным последствиям на берегу. В данном случае цунами – HRD. По объективным причинам высоту волны цунами сложно измерить, поэтому есть два подхода, которые могут детектировать цунами. Первый подход – детекция землетрясения и определение подземных толчков и их силы с последующим вычислением высоты приливной волны. По аналогии мутации в генах BRCA1/2 являются такими 9–10-балльными толчками, которые приводят к HRD. Но не всегда подземные толчки будут приводить к цунами, так же и не все мутации в генах репарации приводят к значительному дефициту системы гомологичной рекомбинации.

Второй подход к измерению силы цунами заключается в анализе последствий стихийного явления – объема

разрушенных построек, сломанных деревьев, останков морских животных. Примерно то же самое происходит с геномом после того, как возник HRD, – появляются обломки хромосом или происходит потеря генетического материала. Это называется геномной нестабильностью. Но важно помнить, что не всегда геномная нестабильность является следствием HRD. Она может быть вызвана дефицитом любой другой системы репарации или развиваться на фоне лучевой терапии. Определение мутаций генов репарации и выявление геномной нестабильности – косвенные методы диагностики, которые позволяют говорить о наличии дефицита системы репарации.

Таким образом, в настоящее время рассматривают два подхода к определению HRD: определение мутации в генах HRR и определение геномной нестабильности. Первый подход был протестирован в исследовании на раке простаты, а второй показал свою эффективность в исследовании PAOLA при РЯ [4, 5].

Первый вариант диагностики включает в себя определение герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови. Это достаточно быстрый метод, результат можно ожидать через неделю. Если мутаций не обнаружено, необходимо продолжать поиск герминальных и соматических мутаций при помощи секвенирования генов BRCA1/2 нового поколения – NGS (next generation sequencing). Это более сложный, длительный (полтора-два месяца) и дорогостоящий метод исследования. Еще одной опцией является оценка геномной нестабильности (потеря гетерозиготности геномных локусов, аллельный теломерный дисбаланс, перестройки), которая возникает вследствие дефицита репарации. Это также проводится методом секвенирования NGS. Для диагностики HRD разработаны решения компаний Myriad и Foundation. Они одобрены FDA для использования в клинической практике. Особенность этих тестов в том, что они делаются только внутри лабораторий Myriad или FMI. Кроме того, их отличает высокая стоимость.

Как альтернатива тестам Myriad и Foundation существует тест компании Amoy, который может выполняться на местах. Он продается в виде набора, его цена значительно ниже, чем у методов тестирования Myriad или Foundation. При этом по своей значимости, детектируемым мутациям и уровню клинического определения различных изменений эти тесты весьма схожи: мутации в генах BRCA1/2 и геномная нестабильность.

В заключение Т.В. Кекеева отметила, что использование современных методов генетических исследований в онкологии позволяет увеличить количество пациентов, которые будут получать наибольшую пользу при лечении. Так, частые мутации, выявляемые методом ПЦР, обнаруживаются у 15% пациенток с диагнозом РЯ. Если добавить тестирование методом NGS более редких и соматических мутаций, то мутацию можно обнаружить у 35% пациенток. А определение геномной нестабильности и полного HRD-статуса позволяет выявить около 50% пациенток с диагнозом «рак яичников» с положительным HRD-статусом [6–9].

Как лечить впервые выявленный распространенный рак яичников, если есть мутация в генах BRCA1/2?

Светлана Викторовна ХОХЛОВА,

доктор медицинских наук, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

Рак яичников продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у женщин. По данным исследований, как минимум у 60% женщин впервые выявленный РЯ выявляется на распространенной стадии, а у 70% пациенток рецидивирует в течение трех лет после первичного лечения [10, 11]. Несмотря на достижения в области лечения первичного РЯ, пятилетняя выживаемость больных составляет 30–50% [12]. Таким образом, остается необходимость улучшения лечебных подходов к лечению пациенток с впервые выявленным РЯ.

В исследованиях последних лет изучена роль методов химиотерапии (ХТ) в лечении первичного РЯ. Комбинация карбоплатина и паклитаксела в трехнедельном режиме была признана золотым стандартом первой линии ХТ эпителиального РЯ. В настоящее время продолжает активно изучаться эффективность таргетных препаратов в лечении РЯ. Так, в ряде исследований бевацизумаб по сравнению с ХТ продемонстрировал достоверно лучшие результаты выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не общей выживаемости (ОВ). По другим данным, бевацизумаб продемонстрировал лучшие результаты лечения при опухолях высокого риска (III–IV стадии). Исследователи отмечают преимущества от добавления бевацизумаба к ХТ при использовании в дальнейшем бевацизумаба в поддерживающем режиме [12, 13].

Последние российские данные свидетельствуют, что при РЯ у 35% пациенток отмечаются герминальные и соматические мутации BRCA1/2. При этом в большинстве случаев эти мутации встречаются при серозной или эндометриоидной аденокарциноме высокой степени злокачественности.

Сегодня продолжают молекулярно-генетические исследования при РЯ, расширяются представления о патогенезе этого заболевания. Рассматривается роль не только BRCA1/2-мутаций, но и нарушений гомологичной рекомбинации (тест HRD).

Целью исследования GOG 218 была оценка эффективности добавления бевацизумаба к первой линии ХТ у больных эпителиальным РЯ III–IV стадии. У 63% пациенток, включенных в исследование, проведены тесты на наличие мутаций HRR или BRCA. Подгрупповой анализ показал, что бевацизумаб не увеличивает отдаленные результаты лечения и не дает преимуществ в отношении показателей ОВ пациентам с наличием BRCA-мутации [14].

Однако следует учитывать, что знание о наличии BRCA-мутаций важно при рецидивах РЯ, в частности

при платиночувствительных рецидивах. Сегодня известны результаты исследования применения первого ингибитора PARP (полиаденозиндифосфат-рибоза) олапариба у больных с платиночувствительным рецидивом РЯ. Показано, что олапариб позволяет достичь большего числа объективных эффектов по сравнению с ХТ. Тем не менее только 50% пациенток с наличием BRCA-мутации смогут получить терапию PARP-ингибиторами во второй линии терапии [15].

Благодаря новым знаниям о биологии РЯ стало известно, что почти в 50% случаев у пациенток встречается нарушение гомологичной рекомбинации. Таким образом, больным РЯ в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход в соответствии с выявленными находками – наличием BRCA-мутации или HRD-статусом.

После получения позитивных результатов применения первого PARP-ингибитора олапариба при платиночувствительном рецидиве этот препарат стал изучаться в схеме поддерживающей терапии при впервые выявленном распространенном РЯ. Проведено исследование SOLO-1 у пациенток с впервые выявленным высокозлокачественным серозным или эндометриоидным РЯ. В исследование включались больные РЯ III–IV стадии с наличием герминальной или соматической мутации генов BRCA1/2. Стратификация была проведена в зависимости от выраженности ответа на платиносодержащую ХТ. После получения шести курсов платиносодержащей ХТ при полном или частичном ответе пациенток рандомизировали на группы олапариба и плацебо. Больные получали олапариб в дозе 300 мг внутрь два раза в день или плацебо ежедневно в течение двух лет. Пациентки без признаков болезни прекращали лечение через два года. Пациенткам с частичным ответом разрешалось продлить прием олапариба более двух лет.

Основным критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования [15]. На сегодняшний день опубликован вторичный анализ данных исследования, касающийся пятилетней ВБП и выживаемости до второго прогрессирования, а также отдаленные результаты по безопасности лечения, результаты подгрупповых анализов в зависимости от объема остаточной опухоли и времени проведения оперативного вмешательства. Исходные характеристики пациентов в группе плацебо и олапариба были фактически одинаковы. В основном опухоль была представлена серозной аденокарциномой. У большинства пациенток (73,5% в группе олапа-

риба, 69,5% – плацебо) встречались мутации BRCA1. BRCA2-мутация выявлена у 25,4% больных в группе олапариба и у 30,5% – плацебо.

Первичная циторедукция была проведена в группе олапариба и группе плацебо – 61,9 и 64,9% соответственно, интервальная циторедукция – 36,2 и 32,8% соответственно. Отметим, что группы были хорошо сбалансированы по типу и результату циторедуктивной операции.

Уже первые результаты исследования SOLO-1 убедительно показали высокую эффективность олапариба у больных РЯ. В группе олапариба отмечено снижение относительного риска прогрессирования и увеличение ВВП по сравнению с группой плацебо. Более того, продемонстрирован длительный эффект терапии препаратом олапариб. После пяти лет наблюдения 48% пациенток, получивших в течение двух лет олапариб в поддерживающем режиме, не имели прогрессирования заболевания в сравнении с 21% в группе плацебо. Медиана ВВП в группе олапариба составила 56 месяцев. Авторами получены самые лучшие показатели ОВ среди исследований по оценке эффективности ХТ и таргетной терапии в первой линии РЯ.

Особый интерес представляет подгрупповой анализ по определению группы больных с наибольшим терапевтическим эффектом от ХТ. Безрецидивная выживаемость оценивалась как время от рандомизации до рецидива заболевания или смерти у пациенток с полным ответом на платиносодержащую ХТ при включении в исследование. Преимущество терапии олапарибом у пациенток с полным ответом продолжалось и после прогрессирования – медиана ВВП не достигнута, но 52% больных до сих пор не имеют прогрессирования заболевания при пятилетнем наблюдении.

Кроме того, по оценке исследователей, олапариб увеличивает ВВП независимо от исходов операции и ответа (полный или частичный) опухоли на платиносодержащую ХТ. Установлено, что олапариб увеличивает ВВП независимо от времени операции. На фоне терапии олапарибом более 60% пациенток не имели прогрессирования заболевания при проведении первичной циторедуктивной операции. У пациенток с интервальной циторедукцией также отмечены достоверно лучшие результаты лечения в группе олапариба в сравнении с пациентками, которые получали плацебо. Таким образом, олапариб демонстрирует даже в прогностически неблагоприятной группе пациенток достоверно положительные результаты лечения.

В рамках исследования проведена оценка ВВП у пациенток с высоким и низким риском. В группу высокого риска вошли пациентки с III стадией РЯ с первичной циторедукцией и резидуальной опухолью, получившие неoadъювантную ХТ, неоперабельные пациентки и с IV стадией заболевания. Показано, что в этой группе больных после 36 месяцев наблюдения на фоне лечения олапарибом 52% пациенток не имеют прогрессирования заболевания. Медиана ВВП в группе высокого риска составила 39 месяцев. В группе низкого риска, в которую вошли пациентки с III стадией с первичной циторедукцией без резидуальной опухоли, у 70% пациенток отсутствует прогрессирование заболевания в течение трех лет наблюдения, медиана ВВП еще не достигнута.

Следует особо подчеркнуть, что многие больные закончили прием олапариба и живут длительное время без прогрессирования заболевания.

Важным критерием при оценке эффективности лечения в поддерживающем режиме является переносимость. Среди основных видов токсичности при приеме олапариба были отмечены тошнота, астения, рвота, анемия, диарея. В основном эти виды токсичности были 1–2-й степени. Наиболее частыми проявлениями токсичности 3–4-й степени были анемия (22%), нейтропения (9%). При этом 71% пациенток с анемией, развившейся на фоне лечения, проведена симптоматическая терапия, у 44% пациенток потребовалось снизить дозы препаратов и у 57% – временно приостановить терапию. Прекратили терапию вследствие анемии всего лишь 6% пациенток. У большинства больных (83 пациентки) в группе олапариба ситуация с анемией благополучно разрешилась и пациентки дальше продолжали лечение. Частота встречаемости анемии снижалась с течением времени [16]. При более длительном наблюдении за пациентками новые нежелательные явления (НЯ) не отмечались.

Итоги исследования SOLO-1 позволяют сделать выводы о доказанном преимуществе поддерживающей терапии олапарибом, которое сохраняется даже после ее завершения. ВВП в группе олапариба составила 56 месяцев, тогда как медиана длительности терапии – 25 месяцев. Более 50% пациенток, достигших полного ответа на момент включения в исследование, живут без признаков прогрессирования в течение пяти лет.

Полученные данные предоставляют дополнительные доказательства эффективности применения поддерживающей терапии олапарибом для пациенток с впервые выявленным РЯ с мутацией в генах BRCA1/2 в качестве стандарта терапии, а также предполагают возможность долгосрочной ремиссии или даже излечения для некоторых пациенток.

В двойном слепом исследовании PAOLA-1 сравнивали эффективность и безопасность препарата олапариб в комбинации с бевацизумабом и монотерапии бевацизумабом в качестве поддерживающей терапии первой линии у пациенток с впервые выявленным распространенным (серозным или эндометриоидным) РЯ III–IV стадии. Пациентки основной группы получали олапариб в дозе 300 мг внутрь два раза в день в течение двух лет и бевацизумаб в дозе 15 мг/кг один раз в три недели в течение 15 месяцев, включая время совместного назначения с ХТ. В группе сравнения – плацебо и бевацизумаб в дозе 15 мг/кг один раз в три недели в течение 15 месяцев. Стратификацию проводили в соответствии со статусом мутации BRCA и исходами первой линии терапии. В исследовании участвовали 29% пациенток с мутациями в генах BRCA1/2, в остальных случаях выявлены другие мутации в генах HRR. При дальнейшем изучении в большинстве случаев обнаружен дефицит гомологичной рекомбинации – HRD [8].

В исследовании показано, что терапия олапарибом в комбинации с бевацизумабом приводит к увеличению ВВП по сравнению с монотерапией бевацизумабом. Наибольшее преимущество от терапии олапарибом в комбинации с бевацизумабом получают пациентки с HRD-по-



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

ложительным статусом как с наличием мутации в генах BRCA1/2, так и без BRCA-мутации.

В соответствии с рекомендациями RUSSCO 2020 г., всем больным с серозной или эндометриодной аденокарциномой высокой степени злокачественности показано определение патогенных мутаций генов BRCA1/2. Пациенткам с серозным РЯ высокой степени злокачественности III–IV стадий рекомендовано назначение поддерживающей терапии олапарибом при соблюдении следующих условий:

- наличие герминальной или соматической мутации в генах BRCA1/2;

- ответ (полный или частичный) на платиносодержащую ХТ первой линии.

Поддерживающая терапия олапарибом (в таблетированной форме) проводится в дозе 300 мг два раза в сутки внутрь в течение двух лет или до прогрессирования либо непереносимой токсичности. При сохранении частичного ответа через два года после начала терапии лечение может быть продолжено на период свыше двух лет. Если в процессе ХТ первой линии в сочетании с бевацизумабом у пациентки выявлена мутация BRCA1/2, эксперты RUSSCO рекомендуют перевести больную на поддерживающую терапию олапарибом, отменив бевацизумаб [17].

Как лечить впервые выявленный распространенный рак яичников, если мутации в генах BRCA1/2 нет?

Александра Сергеевна ТЮЛЯДИНА,

доктор медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением № 4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Современный алгоритм лечения первичного РЯ III–IV стадий прежде всего предусматривает применение хирургических методов терапии. Дальнейшую медикаментозную терапию пациентам с РЯ назначают с учетом статуса мутаций генов BRCA. Так, при BRCA-положительных опухолях больным показано назначение ХТ в первой линии, а для поддерживающей терапии – препарата олапариб. Для BRCA-негативных больных с хорошим прогнозом (без остаточной опухоли с очагами до 1 см) рекомендована ХТ первой линии. Пациенткам с очагами размером более 1 см к ХТ в первой линии может быть добавлен бевацизумаб, далее бевацизумаб может быть продолжен в поддерживающем режиме (до 22 введений).

Проведен ряд исследований по изучению бевацизумаба в первой линии лечения РЯ. В международном рандомизированном исследовании ICON-7 принимали участие пациентки с ранним РЯ (I–IIa стадии высокого риска) и с более агрессивным РЯ (IIb–IV стадии), первичным перитонеальным раком или раком маточных труб. Пациентки были разделены на группы. Первая группа получала карбоплатин в дозе AUC 5 или 6 и паклитаксел в дозе 175 мг/м² каждые три недели на протяжении шести циклов, вторая группа – те же препараты с добавлением бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг на протяжении пяти-шести циклов каждые три недели с переходом на поддерживающую терапию в течение 12 месяцев [18].

В ходе наблюдения исследователи пришли к выводу, что бевацизумаб в комбинации с ХТ карбоплатином и паклитакселом не улучшает показатели ВВП и продолжительности жизни пациентов. Однако подгрупповой анализ у пациенток с высоким риском прогрессии заболевания (III–IV стадии) продемонстрировал преимущество этой комбинации в отношении увеличения

продолжительности жизни на 9,4 месяца, а также медианы ВВП. На основании этих данных бевацизумаб включен в рекомендации больных с неблагоприятным прогнозом лечения. Кроме того, показана эффективность комбинации бевацизумаба с ХТ у пациентов с РЯ III–IV стадии с опухолевыми очагами более 1 см [19].

В исследовании GOG-218 также изучали эффективность бевацизумаба в первой линии лечения пациентов с III и IV стадиями РЯ после неполной циторедукции. Больные были рандомизированы на три группы: только стандартной ХТ (карбоплатин + паклитаксел), ХТ вместе с бевацизумабом (2–6 циклов) и ХТ с бевацизумабом в продленном режиме (2–22 цикла). Пациенты первых двух групп получали плацебо вместо бевацизумаба на протяжении 22 циклов [20].

В ходе исследования была достигнута первичная конечная точка – ВВП. По данным авторов, при использовании бевацизумаба в продленном режиме – в течение года после окончания ХТ – медиана ВВП составляла 14,1 против 10,3 месяца в группе стандартной ХТ. Финальный анализ продолжительности жизни на фоне терапии показал, что для всех больных РЯ не было получено преимуществ от добавления бевацизумаба по сравнению с ХТ, в том числе при III стадии болезни. В то же время у больных с IV стадией использование бевацизумаба достоверно увеличивало продолжительность жизни [12].

По мнению экспертов, назначать бевацизумаб в первой линии терапии целесообразно пациенткам с большой распространенностью РЯ.

В исследовании GOG-218 оценивали ВВП в зависимости от наличия мутации BRCA1/2. Анализ данных продемонстрировал достоверное увеличение медианы ВВП на пять месяцев в группе больных РЯ без мутаций BRCA, получавших бевацизумаб с ХТ. Тогда как в группе



больных с мутацией BRCA хоть и отмечено увеличение медианы ВВП, но статистически не значимое. В свою очередь в показателях продолжительности жизни в зависимости от наличия мутаций BRCA1/2 различий не было получено [14].

Итак, можно сделать выводы из исследований ICON-7 и GOG-218 по применению бевацизумаба в лечении рака яичников. Результаты исследования ICON-7 показали отсутствие преимуществ по ВВП и продолжительности жизни для всех больных РЯ при добавлении бевацизумаба. В то же время есть улучшение ВВП в группе бевацизумаба только для подгруппы пациенток высокого риска с III–IV стадиями с остаточной опухолью более 1 см. Однако данные исследования GOG-218 демонстрируют увеличение ВВП при использовании бевацизумаба в терапии больных РЯ. При этом достоверное увеличение ВВП отмечено у больных без мутации BRCA1/2 и нарушений в системе гомологичной рекомбинации. Не было отмечено выигрыша по продолжительности жизни больных, кроме группы пациенток с IV стадией РЯ.

Как отметила А.С. Тюляндина, единственная группа пациентов, у которых добавление бевацизумаба в схему терапии значимо улучшает результаты, – больные с IV стадией распространенного РЯ, без мутаций BRCA1/2. В связи с вышеизложенным в схему поддерживающей терапии первой линии больных РЯ III–IV стадии можно включать препарат из группы ингибиторов PARP олапариб.

В исследовании PAOLA-1 оценивали эффективность поддерживающей терапии препаратом олапариб в комбинации с бевацизумабом у пациентов с впервые выявленным распространенным РЯ. Пациентов рандомизировали на группы: одна группа получала олапариб в таблетированной форме в течение двух лет и бевацизумаб в течение 15 месяцев, другая – стандартное лечение бевацизумабом в течение 15 месяцев и плацебо. В исследовании достигнута первичная конечная точка – доказана эффективность по показателю ВВП в группе комбинированного поддерживающего лечения олапарибом с бевацизумабом по сравнению с монотерапией бевацизумабом. Медиана ВВП в группе комбинации олапариба и бевацизумаба составила 22,1 месяца, в группе одного бевацизумаба – 16,6 месяца [3].

В исследовании выясняли, какая группа пациентов может получить наибольшую пользу от комбинации бевацизумаба и олапариба. По данным исследования, приблизительно у половины женщин с распространенным РЯ опухоль имела HRD-положительный статус. Установлено, что у пациенток с распространенным HRD-положительным РЯ с BRCA-мутациями комбинация «олапариб + бевацизумаб» приводила к увеличению медианы ВВП до 37,2 месяца по сравнению с 17,7 месяца при монотерапии бевацизумабом. У пациентов с HRD-положительным статусом, исключая мутацию BRCA, также было получено достоверное увеличение медианы ВВП на фоне бевацизумаба и олапариба – 28,1 месяца по сравнению с 16,6 месяца в группе бевацизумаба. В группе HRD-негативных больных не было получено достоверных преимуществ от добавления олапариба к бевацизумабу. Преимущества в показателях ВВП отмечались практически во всех подгруппах.

Исследователи провели дополнительный анализ динамики ВВП на фоне терапии в подгруппах пациенток высокого и низкого риска [21]. У пациенток высокого риска преимущество по показателю ВВП в группе «олапариб + бевацизумаб» по сравнению с группой бевацизумаба составило более пяти месяцев в общей популяции. Медиана ВВП – 20,3 и 14,7 месяца соответственно. Для группы пациенток низкого риска также получена положительная динамика на фоне комбинированной терапии – медиана ВВП 39,3 месяца против 22,9 месяца в группе бевацизумаба.

Важно, что наибольшее преимущество по показателям ВВП наблюдали у пациенток высокого и низкого риска, которые имели HRD-положительный статус или мутацию BRCA, тогда как для HRD-негативных больных различий не было получено.

Недавно экспертами был представлен анализ вторичных конечных точек исследования PAOLA. Так, изучили время без прогрессирования до последующего прогрессирования или смерти (ВВП2). Увеличение ВВП2 наблюдалось у HRD-положительных пациенток независимо от статуса мутаций в генах BRCA. У HRD-позитивных больных с мутацией в генах BRCA1/2 медиана ВВП2 была достоверно выше в группе олапариба и бевацизумаба и преимущество составило 15 месяцев. В свою очередь в группе HRD-позитивных больных без мутаций в генах BRCA1/2 прирост ВВП2 от добавления комбинации составил 20,2 месяца. Финальные результаты оценки безопасности терапии комбинацией «олапариб + бевацизумаб» показали, что большинство НЯ были легкой и умеренной степени тяжести, ими управляли с помощью приостановки лечения и модификации дозы, без необходимости полной отмены дозы. Профиль безопасности препарата олапариб в комбинации с бевацизумабом в исследовании PAOLA-1 совпал с профилем безопасности, полученным в предыдущих исследованиях.

Исследование PAOLA-1 – второе исследование по изучению применения PARP-ингибитора олапариба при впервые выявленном распространенном РЯ и единственное рандомизированное исследование III фазы по оценке применения ингибитора PARP в комбинации со стандартной терапией бевацизумабом. Терапия олапарибом в комбинации с бевацизумабом привела к статистически значимому увеличению ВВП по сравнению с терапией бевацизумабом и снижению риска рецидива на 41%. Максимальные клинические преимущества от терапии олапарибом в комбинации с бевацизумабом получают пациентки с HRD-положительным статусом с мутациями BRCA и без них. Комбинация олапариба с бевацизумабом – новая высокоэффективная опция терапии для больных низкого риска, позволяющая значимо увеличить ВВП. На сегодняшний день в нашей стране препарат олапариб (Линпарза) в таблетированной форме назначают в качестве [22]:

- поддерживающей монотерапии впервые выявленного распространенного эпителиального РЯ, рака маточных труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ первой линии;



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

- поддерживающей монотерапии платиночувствительного рецидива РЯ, рака маточных труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ;
 - поддерживающей терапии впервые выявленного распространенного эпителиального РЯ, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ первой линии в комбинации с бевацизумабом.
- При выборе схемы лечения пациентов с РЯ не следует забывать, что наибольший эффект от приема олапариба получают пациенты с HRD-позитивным статусом, с мутациями BRCA. HRD-позитивные пациентки с отсутствием мутаций BRCA будут выигрывать от комбинированного лечения. Поэтому важным условием эффективной терапии является определение мутаций в генах BRCA1/2 на самом раннем этапе. [НОП \[2030\]](#)

Литература

1. *Konecny G.E., Kristeleit R.S.* PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions // *Br. J. Cancer.* 2016. Vol. 115. № 10. P. 1157–1173.
2. *Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO.* 2018. Т. 8. С. 145–155.
3. *Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S. et al.* Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 25. P. 2416–2428.
4. *Watkins J.A., Irshad S., Grigoriadis A. et al.* Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers // *Breast Cancer Res.* 2014. Vol. 16. № 3. P. 211.
5. *Timms K.M., Abkevich V., Hughes E. et al.* Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes // *Breast Cancer Res.* 2014. Vol. 16. № 6. P. 475.
6. *Neff R.T., Senter L., Salani R.* BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations // *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2017. Vol. 9. № 8. P. 519–531.
7. *Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I. et al.* Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas // *Clin. Cancer Res.* 2014. Vol. 20. № 3. P. 764–775.
8. *Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I. et al.* Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer // *Cancer Discov.* 2015. Vol. 5. № 11. P. 1137–1154.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma // *Nature.* 2011. Vol. 474. № 7353. P. 609–615.
10. *Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al.* Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // *Cancer.* 2009. Vol. 115. № 6. P. 1234–1244.
11. *Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. et al.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 6. P. vi24–vi32.
12. *Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D. et al.* Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 26. P. 2317–2328.
13. *Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 8. P. 928–936.
14. *Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.I. et al.* Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG oncology/gynecologic oncology group study // *Clin. Cancer Res.* 2018. Vol. 24. № 4. P. 777–783.
15. *Moore K., Colombo N., Scambia G. et al.* Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 26. P. 2495–2505.
16. *Colombo N.* Presented at 2019 ASCO annual meeting, May 31 – Jun 4 2019, Chicago, IL Poster 5539.
17. Практические рекомендации RUSSCO по лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб // <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-10.pdf>
18. *Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al.* Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 8. P. 928–936.
19. *Martín A.G., Oza A.M., Embleton A.C. et al.* Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2019. Vol. 152. № 1. P. 53–60.
20. *Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 26. P. 2473–2483.
21. *Harter P.* Presented at IGCS Annual Global Meeting 2020. 10-13 September. Plenary presentation 1207.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019) с учетом изм. 1 от 10.08.2020.

ВОЗМОЖНО

МЕЧТАТЬ

ЛИНПАРЗА® – единственный PARP-ингибитор, одобренный в России к применению в качестве поддерживающей монотерапии ВПЕРВЫЕ выявленного распространенного рака яичников с мутацией в генах BRCA1/2 с ответом на ПЕРВУЮ ЛИНИЮ химиотерапии^{1,2}

Включение препарата ЛИНПАРЗА® в схему терапии значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациенток с впервые выявленным распространенным раком яичников с мутацией в генах BRCA1/2 и снижает риск прогрессирования или смерти на 70% по сравнению с плацебо³⁻⁵

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЛИНПАРЗА®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг. Торговое название препарата: Линпарза®. Международное непатентованное название: олапариб. Регистрационный номер: ЛП-005941 от 26.11.2019. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению: Рак яичников. Линпарза® показана в качестве монотерапии: поддерживающая монотерапия впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии; поддерживающая монотерапия платиночувствительного рецидива эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию. Рак молочной железы. Линпарза® показана в качестве монотерапии: метастатический HER2-негативный рак молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями и в генах BRCA, ранее получавших неоадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к олапарибу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени тяжелой степени и (класс С по шкале Чайлда-Пью); дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами и изоферментами цитохрома CYP3A, нарушение функции почек средней степени тяжести. Олапариб противопоказан при беременности из-за его тератогенного и генотоксического потенциала. Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны использовать контрацепцию во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата Линпарза®. **Способ применения и дозы:** Препарат Линпарза® доступен в виде таблеток дозировкой 100 мг и 150 мг. Рекомендуемая доза препарата Линпарза® составляет 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суточной дозе 600 мг. Таблетки дозировкой 100 мг предназначены для приема в случае необходимости снижения дозы. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** Монотерапия олапарибом обычно сопровождалась изменениями лабораторных показателей и/или клиническими симптомами слабой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени по классификации «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (СТСЭЕ), как правило, не требующими прекращения терапии. Наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней СТСЭЕ представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000). Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – очень часто, нейтропения – часто, лейкопения – часто, тромбоцитопения – часто, лимфопения – нечасто. Нарушения метаболизма: снижение аппетита – нечасто. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение – нечасто. Со стороны дыхательной системы, средостения и грудной клетки: кашель – нечасто, одышка – часто. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея – часто, боль в верхней части живота, стоматит – нечасто. Общие нарушения: утомляемость (включая астению) – часто. Результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови – нечасто. **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-005941 от 26.11.2019.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-005941 от 26.11.2019. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (капсулы, 50 мг) с учетом изменения 2. Регистрационное удостоверение ЛП-003716 от 11.07.2016 с изменениями от 18.03.2019. 3. Du Bois A et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(17):1320–1329. 4. Kormakz I et al. Review of the current role of targeted therapies as maintenance therapies in first and second line treatment of epithelial ovarian cancer; in the light of completed trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;98:180–188. 5. Moore K et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495–2505.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

LYN_RU-6676 Дата одобрения: 03.02.2020. Дата истечения: 03.02.2022.



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

20-24 сентября 2021

Гибридный формат (очно и онлайн)



- Онкогинекология
- Онкомамология
- Онкоиммунология
- Онкоурология
- Колоректальный рак
- Опухоли панкреатодуоденальной области
- Опухоли костей и мягких тканей
- Опухоли головы и шеи
- Нейроонкология
- Эндоонкология
- 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
- Брахитерапия 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



АОР Ассоциация
Онкологов
России



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

реклама

www.forum-forlife.ru