НОВОСТИ ОБЩЕСТВА
С.2-3

ПО СЛЕДАМ КРУПНЫХ КОНГРЕССОВ
С.8-13

ПРОЧТИ ОБ ЭТОМ РАНЬШЕ, ЧЕМ ТВОЙ ПАЦИЕНТ
С.17-22

А ВОТ БЫЛ У МЕНЯ СЛУЧАЙ...
С.23-25

10 ПРАВИЛ ХОРОШИХ ПРЕЗЕНТАЦИЙ
С.27

ОФИЦИАЛЬНАЯ ГАЗЕТА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

RUSSCO

Выпуск №11 • 2024

НОЯБРЬ 2024



Питер Пауль Рубенс. Пожилая женщина и мальчик со свечами. 1616-1617 гг. Музей Маурицхейс, Гаага, Нидерланды

Дорогие коллеги, дорогие друзья!
Для меня ноябрь имеет четкую ассоциацию с ежегодным Российским онкологическим конгрессом, а сам конгресс ассоциирован с целым сонмом эмоций и чувств: это и некогда юношеский трепет от вхождения в залы вперемежку с восторгом от причастности к происходящему и знакомством с людьми, чьи имена знала вся страна, первые попытки критического восприятия услышанного и, много позже, ощущение легкого тремора и влажных ладоней перед выходом на трибуну Конгресса. Но всегда ощущалось вот что: Конгресс объединяет. Не только представителей разных специальностей и подходов в онкологии, не только врачей разных национальностей и стран, но и поколения - опытных онкологов, поддерживающих пламя науки, переданное им в свое время от их учителей, и молодых врачей, которым это пламя подхватывать, беречь и передавать своим ученикам. А посему - Конгрессу быть!
Удачного всем Ноября!

Н.В.Деньгина, к.м.н., главный редактор газеты RUSSCO и сайта rosoncoweb.ru, член правления RUSSCO



Д.А.Носов, д.м.н., профессор, председатель Российского общества клинической онкологии

Глубокоуважаемые коллеги и друзья!
Снова ноябрь – и снова мы рады приветствовать вас на очередном, уже XXVIII, Российском онкологическом конгрессе! Завершающее и крупнейшее онкологическое научно-практическое мероприятие года ставит, тем не менее, множество многоточий под каждой из своих сессий, будь то обсуждение существующих подходов к диагностике и лечению злокачественных опухолей различных локализаций, научные изыскания или дебаты в отношении организации онкологической помощи. Ясно одно: только с вашим участием и благодаря вашим идеям наш конгресс остается неизменно ярким, интересным и полезным событием, как с профессиональной точки зрения, так и в плане чисто человеческого, дружеского общения.

Я глубоко благодарен каждому из вас за верность профессии, за неравнодушие и стремление постигать новое, сколько бы лет профессиональной деятельности ни было за плечами! Успешной работы на конгрессе!



С.А.Тюляндин, д.м.н., профессор, член правления RUSSCO

Глубокоуважаемые коллеги!
Пришла пора встречи на нашем ежегодном мероприятии - XXVIII Российском онкологическом конгрессе. Уверен, что обширная программа конгресса позволит охватить все наиболее важные и интересные события, которые произошли в нашей специальности за прошедший год. Возрастающие возможности противоопухолевого лечения – хирургии, лучевой терапии, лекарственной терапии – в настоящее время позволяют многим пациентам жить долго. При этом существует немало вопросов, которые волнуют наших излеченных пациентов – сохранение фертильности, климактерический синдром, лимфостаз, психоэмоциональное состояние, поддержание здорового образа жизни. Об этих важных неонкологических проблемах онкологических больных мы будем также говорить на конгрессе.

С нетерпением жду встречи!



А.А.Трякин,
д.м.н., председатель программного комитета XXVIII Российского онкологического конгресса, член правления RUSSCO

Дорогие коллеги!
XXVIII Российский онкологический конгресс начал свою работу. В этом году мы подготовили для вас 58 сессий, 16 лекций и, кроме традиционных тем диагностики и лечения злокачественных новообразований, кроме ставшего традиционным видеострима по хирургии, кроме пациентских сессий, сформирован довольно большой блок по организации здравоохранения, где мы поговорим об итогах реализации федерального проекта по онкологии, завершенного в прошлом году. В блоке для молодых онкологов мы обсудим и клинические исследования, и разберем вопросы траектории профессионального развития и образования.
Этот год можно считать юбилейным для химиотерапевтов: во-первых, 100-летие со дня рождения Натальи Иннокентьевны Переводчиковой, и в связи с этим подготовлена сессия, посвященная ее имени и успехам, которые проделала отечественная химиотерапия с момента ее зарождения; во-вторых, состоится сессия, посвященная 25-летию Отечественной школы онкологии и тем событиям, которые произошли в онкологии за эти 25 лет.

Ждем вас на конгрессе, очно или онлайн!

ЭКЗАМЕН ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ

Калаева А.П., Филатова Е.А., Байкова Н.В.

10 октября 2024 г. в Нижнем Новгороде в рамках Конференции «Волжские огни VII» Российское общество клинической онкологии провело экзамен по клинической онкологии среди врачей онкологов. Тридцать четыре доктора, решили принять участие в экзамене и проверить свои знания, среди них были врачи разных специализаций: онкология, рентгенология, радиотерапия, химиотерапия, онкоурология, онкогинекология и хирургия, все представители из г. Нижний Новгород. Возраст участников составил от 26 до 68 лет, средний возраст - 33 года.

Экзамен состоял из 100 вопросов, посвященных диагностике, механизмам действия лекарственных препаратов, тактике ведения пациентов, лекарственной терапии опухолей. Вопросы подготовили ведущие эксперты Общества: Владимирова Л.Ю., Волкова М.И., Гладков О.А., Маркович А.А., Моисеенко Ф.В., Насхлеташвили Д.Р., Новик А.В., Никулин М.П., Романов И.С., Румянцев А.А., Семенова А.И., Тюляндин С.А., Тюляндина А.С., Трякин А.А., Утяшев И.А., Федянин М.Ю.

Итак, результат экзамена: из тридцати четырех докторов, достаточное количество баллов набрали девятнадцать, что составило 56%.

11 октября, на торжественной церемонии открытия Конференции, участникам, набравшим наибольший результат по экзамену, главным врачом ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородского областного клинического онкологического диспансера», доктором медицинских наук Гамаюновым Сергеем Викторовичем были вручены дипломы.

Наибольшее количество баллов (69) и, соответственно, I место получила врач-онколог 4-го онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородского областного клинического онкологического диспансера» Петрякова Юлия Александровна. Второй результат (64 балла, II место) у врача-онколога 15-го онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородского областного клинического онкологического диспансера» Гришина Владислава Александровича. Наконец, результат в 60 баллов (III место) был достигнут врачом-онкологом 4-го онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородского областного клинического онкологического диспансера» Тоненковой Екатериной Евгеньевной. Поздравляем! В качестве поощрения, участники получают грант на организацию поездки на одну из конференций Общества.

Подведя итоги, сообщаем: те, кто не смог принять участие в этом экзамене, может проверить свои знания 12 ноября 2024 г., на экзамене в дни проведения XXVIII Российского онкологического конгресса в Москве.





РАЗРАБОТАНА ИНФОРМАЦИОННАЯ БРОШЮРА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Уважаемые коллеги!

На сессии RUSSCO «Заключение NGS, консенсус между генетиком и клиницистом», прошедшей летом 2024 года в г. Горно-Алтайск в рамках Всероссийской конференции «Опухолевые маркеры – фундаментальные и клинические аспекты», была поставлена задача по разработке информационной брошюры для пациентов о молекулярно-генетических исследованиях.

Брошюра подготовлена:
В.Н. Евсеев, врач-онколог, заведующий отделением МЕДСИ Санкт-Петербург,
эксперт фонда «Не Напрасно».

При содействии:
О.В. Вострикова, Председатель Международного союза помощи и поддержки пациентов,
член общественного совета при Росздравнадзоре;
Е.А. Колесникова, заведующая молекулярно-генетической лабораторией ГАУЗ НО НИИКО «НОКОД»;
Т.С. Лисица, врач-лабораторный генетик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Данная брошюра планируется в печатном виде для распространения на мероприятиях RUSSCO.

RUSSCO ОТКРЫЛО НОВЫЙ ТЕЛЕГРАМ-КАНАЛ

Уважаемые коллеги!

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) приглашает вас стать подписчиками нового специализированного телеграм-канала Cancergenome: https://t.me/cancergenome.

Здесь вы сможете получать оперативную эксклюзивную информацию, касающуюся молекулярно-генетических исследований и реализации Программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения».

@CANCEROGENOME

В МОСКВЕ ПРОШЛА ШКОЛА НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ МОЛОДЫХ ОНКОЛОГОВ

В Москве с успехом прошла Школа научных исследований для молодых онкологов. 29 специалистов из Калининграда, Санкт-Петербурга, Донецка, Читы и Москвы под руководством лучших онкологов страны изучали, как готовить, запускать, собирать и анализировать данные клинических исследований, важных драйверов современной науки.

Школа научных исследований для молодых онкологов – это бесплатный образовательный курс для улучшения теоретической базы, практической подготовки и реализации исследований российскими учеными, который проводится с 2022 года в Москве. В ходе лекций и индивидуальных консультаций лучшие российские специалисты в онкологии, медицинской статистике и клинических исследованиях делятся знаниями по организации и проведению самих исследований от дизайна и построения гипотезы до обработки данных и публикации результатов.



В этом году на участие было подано 105 заявок от молодых специалистов в области онкологии – втрое больше, чем получила предыдущая Школа. Научный комитет и совет РакФонда, по чьей инициативе проводится Школа, пригласил в Москву на очный этап 29 талантов. Бесплатный интенсив прошел с 11 по 14 сентября в отеле Holiday Inn Sokolniki. Участники высоко оценили Школу в целом, то, насколько грамотно, эффективно и заботливо была выстроена логистика работы и жизни в эти дни. Все особенно выделяли качество практической работы в группах с менторами, за что организаторы благодарны бессменным и надежным партнерам – Российскому обществу клинической онкологии (RUSSCO) и Фонду президентских грантов.

«Эффективность работы Школы мы оцениваем по многим параметрам, один из главных – вероятность инициации в дальнейшем собственных исследований. Большая часть участников Школы (более 80% опрошенных) указали в выходных анкетах, что теперь, доработав протоколы своих исследований, наверняка их реализуют. Рак предстательной железы, рак желудка, молочной железы, острые лейкозы, лимфома Ходжкина, рак ободочной кишки, опухоли с мутациями генов семейства RAS, нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, рак легких, саркома Капоши – исследования этих групп опухолей с большой вероятностью будут инициированы! И это, безусловно, важно, поскольку основная задача Школы – стимулировать развитие исследовательской деятельности в России и улучшить качество проводимых в онкологии исследований».





По итогам работы Школы возможность получения финансирования своего проекта «Номограмма для прогнозирования патоморфологического ответа и выживаемости у больных ранним трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ)» получила Шейда Абдуллаева, врач-онколог Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Вот что она сама говорит о достижении: «Иммунотерапия активно внедряется в лечение ТНРМЖ. Однако на сегодняшний день отсутствуют эффективные биомаркеры, позволяющие определить группу пациентов, нуждающихся в интенсификации терапии. Определение групп риска на основе клинико-морфологических показателей поможет выделить высоких ответчиков на неоадъювантную химиотерапию с благоприятным прогнозом. В исследование я планирую включить 250 пациентов с ТНРМЖ I-III стадии. Будут оценены клинико-морфологические показатели, включая уровень опухоль инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) до начала неоадъювантной терапии в биопсийных образцах. На основе анализа этих данных будет создана номограмма, предсказывающая достижение полного патоморфологического ответа (pCR) и риск рецидива. Номограмма позволит выделить группу пациентов с ТНРМЖ благоприятного прогноза с высокой частотой pCR и высокими показателями выживаемости. Тем самым, на основе клинико-морфологических показателей, мы сможем потенциально избежать применения иммунотерапии у больных с отличным прогнозом только на неоадъювантную химиотерапию».

Члены Экспертного совета о Школе научных исследований для молодых онкологов:



Семиглазова Татьяна Юрьевна
Заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, член правления RUSSCO, профессор, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург

— У молодых специалистов есть несколько острых профессиональных запросов и потребностей, которые играют ключевую роль в их становлении и развитии. Прежде всего для молодого специалиста крайне важна поддержка более опытных коллег, которую в том числе можно получить в Школе научных исследований для молодых онкологов. Регулярное обсуждение последних новостей ведущих медицинских сообществ позволяет не только быть в курсе последних тенденций, но и грамотно интерпретировать полученную информацию и применять полученные знания на практике. Разбор сложных клинических случаев с наставником способствует развитию ключевых профессиональных навыков, таких как клиническое мышление, грамотная коммуникация с пациентами и коллегами. Эти навыки играют важную роль в повседневной практике врача и напрямую влияют на качество медицинской помощи.



Масчан Михаил Александрович
Заместитель генерального директора по науке, директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева», доктор медицинских наук, Москва

— Нетворкинг для людей, которые начинают карьеру в медицине и в медицинских исследованиях, – это важная вещь, потому что во всем мире профессионалы давно поняли, что гораздо лучше будет, если они объединят результаты и решат какую-то задачу, чем будут каждый сидеть в своем домике. Здесь, в рамках Школы, люди вместе не только работают, но и проводят время, обедают, общаются, есть большая вероятность, что, когда они превратятся в зрелых исследователей, у них будет дополнительная причина, почему надо дружить и объединяться, а не соперничать.



Гладков Олег Александрович
Директор клиники «ЭВИМЕД», Заслуженный врач РФ, член правления RUSSCO, главный редактор, автор и председатель рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, член правления RUSSCO, профессор, доктор медицинских наук, Челябинск

— Школа даст возможность проводить исследования по самым важным проблемам онкологии, познакомиться с методологией исследований и правильности выбора важнейших направлений исследовательской деятельности (высокой актуальности научных работ). Школа позволяет формировать ученых-профессионалов.



Гордеев Сергей Сергеевич
Старший научный сотрудник хирургического отделения отделения №3 (колопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, хирург-онколог, кандидат медицинских наук, Москва

— Такая Школа России и онкологам нашей страны действительно необходима, потому что доля исследований сейчас не настолько высока, как хотелось бы. Одна из проблем – в недостатке информации о том, как правильно строить дизайн исследования и само исследование. А без этого инноваций сложно ожидать. Мы не можем двигаться вперед, показать разработку, если не знаем, как ее правильно оформить, как распланировать исследование... Я рад, что есть подвижники, которые меняют ситуацию к лучшему. И Школа РакФонда – один из ярких примеров.

ЗНАКОМЬТЕСЬ: РЕГИОНАЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (RUSSCO) ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ



Владимирская область расположена в центре Европейской части России, входит в состав Центрального федерального округа. Площадь территории составляет 29 000 км2 протяжённостью 170 км с севера на юг и 280 км с запада на восток. Владимирская область – одна из областей ЦФО, непосредственно граничащая с Московской областью. Население области составляет 1 309 942 человека.

Региональное отделение Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) Владимирской области создано в октябре 2024 года и насчитывает 15 членов, среди которых 7 химиотерапевтов, 2 радиотерапевта и 6 хирургов.

Во Владимирской области функционирует трехуровневая система оказания медицинской помощи онкологическим больным: первичные онкологические кабинеты, 7 центров амбулаторной онкологической помощи, онкологические отделения городских больниц и ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер».

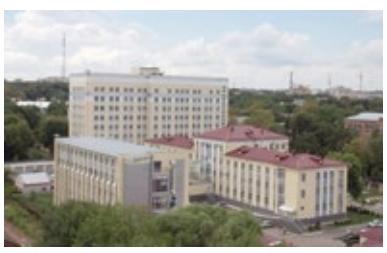
О диспансере

20 февраля 1947 года решением Исполкома Владимирского областного Совета депутатов трудящихся №133 организован областной онкологический диспансер, включавший в себя поликлиническое отделение, стационар на 35 коек, клиническую лабораторию, патогистологическую лабораторию и отделение лучевой терапии. В 1963 году диспансеру передано здание для стационара на 50 коек, завершено строительство нового типового корпуса стационара на 130 коек. В 1970 году был открыт новый радиологический корпус и установлен аппарат для дистанционной гамма-терапии. В 1973 году открыта радиоизотопная лаборатория. В 1974 году коечный фонд диспансера был расширен до 205 коек. В 1977 году открыта централизованная цитологическая лаборатория. В 1983 году построено новое здание поликлиники, рассчитанное на 48 тысяч посещений в год. В 1988 году было открыто химиотерапевтическое отделение, в 1989 году – торакальное отделение, отделение реанимации и интенсивной терапии, диагностическое отделение, стационарный коечный фонд расширен до 250 коек. В 1990 году создан раковый регистр. В 1994 году было окончено строительство дополнительных каньонов радиологического корпуса. В 1995 году создана единая компьютерная информационно-диагностическая сеть, установлен новый гамма-терапевтический аппарат, внедрено использование фотодинамической терапии, открыты специализированные приемы в поликлинике (урологический, маммологический, опухолей головы и шеи). В 1996 году коечный фонд стационара был расширен до 290 коек, реорганизована радиологическая служба: созданы два радиологических отделения и отдел медицинской физики и информатики. В том же году химиотерапевтическое отделение расширено до 60 коек, а диспансер получает лицензию на основные виды деятельности. В 1997 году диспансер стал одним из первых онкологических центров страны, установивших линейный ускоритель для нужд радиотерапевтической службы.





Онкологический диспансер в 1997-2002 гг.





Онкологический диспансер сегодня

Развитие высокотехнологичной персонализированной онкологической помощи в регионе

Под руководством главного врача диспансера д.м.н. Андрея Геннадьевича Зирина в 2010 году в рамках целевой программы «Совершенствование медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями во Владимирской области» началась реконструкция радиологического корпуса и поликлиники, строительство нового хирургического корпуса. Реконструкция здания поликлиники была проведена в 2012-2014 гг. В 2015 году открыт новый современный хирургический корпус, а коечный фонд диспансера расширен до 310 коек. В ходе реализации Национальной онкологической программы было приобретено значительное количество инновационного медицинского оборудования, что позволило кардинально расширить диапазон диагностики и лечения онкологических заболеваний, отвечающий современному уровню развития клинической онкологии. Радикальные изменения произошли в диагностической службе, открыта лаборатория радиоизотопной диагностики. Кардинальному переоснащению и реорганизации подверглись лечебные подразделения диспансера. Были открыты ранее не существовавшие отделения онкоурологии, отделение опухолей головы и шеи. Создано 8 новых операционных блоков по «технологии чистых помещений». Отделение анестезиологии и реанимации было расширено до 12 коек и оснащено наркозно-дыхательной аппаратурой экспертного класса. Наряду с постоянным увеличением числа оперативных вмешательств возросли и их объемы, а также число комбинированных и расширенных операций. Существенные изменения произошли и в отделениях лучевой терапии. Введение в эксплуатацию топометрической МСКТ позволило вывести на новый



уровень предлучевую подготовку пациентов. Использование с 2012 года новых современных линейных ускорителей позволило радиотерапевтической службе освоить методики 3D-конформной лучевой терапии, лучевой терапии с визуальным контролем (IGRT), лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка (IMRT), а также внедрить процедуры гарантии качества. В рамках приказов Департамента здравоохранения, изданных в 2011 году, также была разработана схема закрепления муниципальных учреждений здравоохранения области при направлении на консультацию пациентов с впервые выявленными онкологическими заболеваниями, утвержден перечень диагностического обследования при подозрении на онкологическое заболевание, рекомендованы объемы диагностических исследований и манипуляций при подозрении на онкологическое заболевание на всех этапах оказания медицинской помощи, утвержден порядок маршрутизации пациентов при подозрении или выявлении онкологических заболеваний.

В рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2019-2022 гг. произведены закупка и монтаж операционного микроскопа, лазерного хирургического комплекса, электрохирургического блока, видеоэндоскопических комплексов для нужд хирургической службы, что позволило существенно повысить количество выполняемых эндоскопических малоинвазивных хирургических вмешательств, а также инициировало активное освоение и внедрение в рутинную практику микрохирургических и видеоассистированных лазерных методик радикального лечения опухолей головы и шеи. В июле 2020 года благодаря закупке ангиографической системы на базе диспансера открыто отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, где ежедневно выполняются различные виды локорегионарной противоопухолевой терапии, вмешательства при неотложных состояниях и вмешательства, выполняемые с целью оптимизации проведения комбинированного и комплексного лечения онкологических больных (имплантация системы порт-катетер для проведения системной химиотерапии, предоперационная эмболиза-

Продолжение на стр. 5



Главный врач диспансера в 1988-1999 и 2010-2023 гг. д.м.н. ***Андрей Геннадьевич Зирин***



Действующий главный врач диспансера ***Григорий Викторович Лазарев***

Начало на стр. 4

ция правой ветви воротной вены перед хирургическим вмешательством и проч.). Открытие отделения позволило оказывать помощь пациентам в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, больным с выраженной сопутствующей патологией. Также в 2020 году после монтажа видеоэндоскопических комплексов экспертного класса открыто отделение внутрипросветной эндохирургии, выполняющее широкий спектр эндоскопических диагностических и лечебных исследований пищеварительной и бронхолегочной систем, в т.ч. с применением хромоэндоскопии и NBI. В состав стационарного подразделения эндоскопического отделения входит эндоскопическая операционная, оснащенная эндоскопической видеосистемой экспертного класса и С-дугой. Спектр выполняемых высокотехнологичных диагностических и лечебных процедур включает в себя эндоскопическую ультрасонографию, узкоспектральную эндоскопию, эндоскопическую ретроградную холангиопакреатографию, полипэктомию, эндоскопическую резекцию слизистой оболочки, стентирование. В 2024 году к уже существующим пяти хирургическим отделениям диспансера добавилось новое шестое хирургическое отделение опухолей молочных желез.

Радиотерапевтическая служба диспансера в 2021-2023 гг. также была переоснащена двумя сверхпрецизионными линейными ускорителями нового класса, современным аппаратом для брахитерапии. В настоящее время в условиях онкологического диспансера 100% пациентов, нуждающихся в лучевой или химиолучевой терапии, проходят лечение в соответствии с самыми современными отечественными и международными стандартами и требованиями к качеству радиотерапии. Высокоточное лучевое или химиолучевое лечение в диспансере ежегодно получает 1200-1400 пациентов. Два новых взаимозаменяемых линейных ускорителя оснащены специальной опцией для стереотаксической лучевой терапии (радиохирургии). Радиохирургия, проводимая на современном оборудовании в онкологическом диспансере города Владимир, полноценно заменяет дорогостоящие и зачастую малодоступные пациентам методы сверхточной лучевой терапии (такие как гамма- и кибер-нож). С 2021 года в диспансере также широко применяется инновационный метод стереотаксической лучевой терапии интракраниальных опухолей с применением некомпланарных арок – HyperArc. Применение новых технологий радиотерапии позволило снизить токсичность проводимого лучевого или химиолучевого лечения и практически полностью отказаться от вынужденных перерывов в лечении.

В январе 2020 года на базе диспансера была открыта молекулярно-генетическая лаборатория. Деятельность новой лаборатории осуществляется при сотрудничестве двух независимых подразделений учреждения – патоморфологической и клинико-диагностической лабораторий. Молекулярно-генетические исследования на базе собственной лаборатории существенно ускорили доступ пациентов к персонифицированной химиотерапии, таргетной и иммунотерапии, а также позволили более полно и адекватно оценивать прогноз заболевания пациентов. В 2024 году для нужд патоморфологической и клинико-диагностической лабораторий построен и полностью оснащен отдельный корпус.





Внедрение современных высокотехнологичных методик лечения онкологических заболеваний (от малоинвазивной хирургии до стереотаксической лучевой терапии) позволило существенно снизить продолжительность пребывания пациента на койке и, как следствие, иметь в структуре диспансера постоянный достаточно низкий коечный фонд.

На базе диспансера были защищены ряд кандидатских и докторских диссертаций.

Диспансер сегодня

Онкологический диспансер сегодня – это сплоченная команда высококвалифицированных специалистов с устоявшимися традициями, современными взглядами на онкологию, широким кругозором, потребностью в непрерывном совершенствовании и большими перспективами. Диспансер является комплексным специализированным лечебно-диагностическим учреждением, где осуществляются все виды помощи больным доброкачественными и злокачественными новообразованиями основных локализаций. Ежегодно в диспансер обращаются более 80 тыс. пациентов, комплексное обследование которых осуществляется с привлечением всех современных методов. Более 10 тысяч больных получают лечение в стационаре, рассчитанном на 310 коек. Ежегодно в условиях диспансера проводится более 15 тыс. онкологических консилиумов.



Визит министра здравоохранения Российской Федерации **В.И. Скворцовой** *в диспансер, 2018 г.*



Хирургическая служба диспансера

Диспансер реализует себя как площадка для проведения круглых столов Российского общества клинической онкологии, конференций по паллиативной медицине, региональных конференций по вопросам диагностики и лечения злокачественных новообразований, мастер-классов по хирургии. В 2019 году RUSSCO и Областной клинический онкологический диспансер провели в г. Владимир обучающую школу «Поддерживающая терапия в онкологии». В 2021 году состоялся круглый стол по вопросам диагностики и лечения рака щитовидной железы с участием специалистов из МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В 2022 году в молекулярно-генетической лаборатории диспансера прошла Межрегиональная информационно-практическая школа по ПЦР-диагностике «Обмен опытом в молекулярно-генетическом тестировании в онкологии». Школа была посвящена особенностям молекулярной диагностики опухолей легкого, с фокусом на определение мутаций в гене EGFR из различного биоматериала. В 2023 году состоялся цикл региональных мастер-классов для онкологов, колопроктологов, урологов, общих и торакальных хирургов, а также всех специалистов, интересующихся вопросами диагностики и терапии онкологических заболеваний. Десять мероприятий под общим названием «Малоинвазивные технологии в онкохирургии и вопросы лекарственной терапии» были организованы при поддержке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, МНИОИ им. П.А. Герцена, Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии, Медицинского института РУДН и коллег из регионов. В 2024 году на базе диспансера состоялся День открытых дверей, посвященный выявлению рака молочной железы, где желающие смогли внепланово получить консультацию онкологов и пройти дополнительное обследование.

Ежегодно представители диспансера участвуют в качестве спикеров на конференциях RUSSCO, в том числе в рамках Российского онкологического конгресса.



Школа по ПЦР-диагностике в ГБУЗ ВО «ОКОД» в рамках программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения», 2022 г.



Школа по диагностике и лечению онкоурологических заболеваний, Владимир, 2024 г.



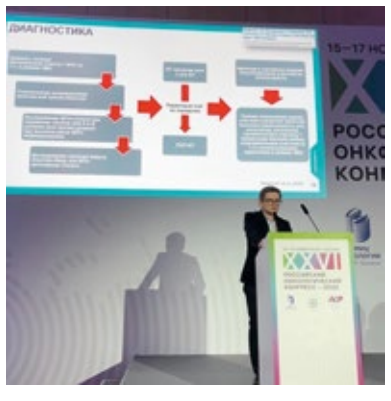


Хирургический мастер-класс в условиях диспансера с участием проф. Э.А. Галлямова, 2024 г.









Председатель регионального отделения RUSSCO Владимирской области, заведующий радиотерапевтическим отделением №2 ГБУЗ ВО ОКОД **А.В. Шейко** *с докладами на Российском онкологическом конгрессе и конференциях RUSSCO*



ГРУППА КОМПАНИЙ «ПРОМОМЕД»* — один из лидеров российской фармацевтической отрасли, активный участник системы обеспечения национальной лекарственной безопасности.

Разрабатывает, производит и продвигает современные лекарственные препараты, фокусируя свои усилия на повышении эффективности и улучшении профиля безопасности терапии важнейших, в том числе социально значимых заболеваний, включая онкологические, ВИЧ, гепатиты и др.

Производственная площадка компании - завод «Биохимик» - работает в полном соответствии со стандартами евразийского GMP и осуществляет полный цикл фармацевтического производства: от молекулы до готовой лекарственной формы.

Команда «Промомед» объединяет 2000 сотрудников, включая более 200 докторов и кандидатов наук в области медицины, фармации и химии.

10% оборота компании - ежегодные вложения в исследования и разработки

30% разрабатываемой продукции - инновационные препараты

>45 регистрационных удостоверений в онкологическом портфеле компании

Полный цикл фармацевтического производства - от молекулы до готовой лекарственной формы

>20 лекарственных средств для терапии онкологических заболеваний в коммерческом доступе

GMP GOOD MANUFACTURING PRACTICE

Высокое качество продукции, соответствующее стандартам GMP

PROMOMED

СООБЩИТЬ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ ИЛИ ЗАДАТЬ ВОПРОС МОЖНО ОДНИМ ИЗ СЛЕДУЮЩИХ СПОСОБОВ:

Позвонить по телефону «Горячей линии» Фармаконадзора:
8 (800) 222-95-63

Заполнить форму на сайте
https://promomed.ru/services/farmakonadzor

Электронная почта:
hot_line@promomed.pro

Горячая линия поддержки в Телеграм

ООО «ПРОМОМЕД РУС»
Россия, г. Москва, 129090
Проспект Мира, д. 13 стр. 1
+7 (495) 640-25-28
reception@promomed.pro

* Для целей настоящего материала под Группой компаний «ПРОМОМЕД» понимается совокупно ПАО «ПРОМОМЕД», а также подконтрольные ему юридические лица, в которых ПАО «ПРОМОМЕД» прямо или косвенно владеет акциями, долями в уставном капитале.

ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЕ ЛИМФОЦИТЫ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР У БОЛЬНЫХ Ia СТАДИЕЙ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Тюляндин Сергей Алексеевич
Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления RUSSCO, профессор, доктор медицинских наук, Москва

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой гетерогенную подгруппу опухолей молочной железы, определяемую отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR) и HER2. Этот фенотип рака мы относим к опухолям с агрессивным течением. Это справедливо начиная со стадии T1cN0M0 и более, что сопровождается существенным снижением показателей безрецидивной и общей выживаемости. Эти больные требуют проведения агрессивной системной неоадъювантной терапии перед локальным лечением для снижения риска прогрессирования. Хотя неоадъювантная или адъювантная химиотерапия была связана со значительным улучшением выживаемости пациентов с ранней стадией TNBC, ее абсолютная польза для пациентов с заболеванием I стадии (T1N0M0) неясна, учитывая, что проспективные клинические исследования по оценке химиотерапии часто исключали этих пациентов. Отсутствие консенсуса по использованию химиотерапии при TNBC I стадии отражено в рекомендациях по их лечению. В то время как рекомендации ESMO считают необходимым проведение химиотерапии всем пациентам с I стадией ТНРМЖ, консенсус Сент Галлена рекомендует химиотерапию для T1b и T1c, а также индивидуальную оценку для опухолей T1a. Напротив, рекомендации RUSSCO и NCCN не рекомендуют химиотерапию для опухолей pT1a, но ее можно рассматривать для пациентов pT1b и pT1c.

Tarantino et al. провели популяционное исследование отдаленных результатов адъювантной химиотерапии, проведенной с 2010 по 2019 год, у 8601больных IA (T1N0M0) стадии ТНРМЖ. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 62 года, у большинства пациентов диагностирована T1c (61%) и высокая степень злокачественности (70%). Адъювантная химиотерапия была назначена 5295 пациентам (62%), а медиана последующего наблюдения составила 48 месяцев. Было отмечено, что за период с 2010 по 2019 год существенно возросла частота использования химиотерапии у больных с опухолями T1b и T1c, достигнув ≥60% и ≥70% соответственно. В общей группе не отмечено разницы в показателях 5-летней специфической общей выживаемости (BCSS) у больных, не получавших и получавших химиотерапию. Химиотерапия достоверно улучшила 5-летнюю BCSS с 91,2% до 94,5% (HR=O,64; p=0,002) только при T1c. В своих выводах авторы отмечают хороший прогноз больных IA стадией ТНРМЖ и возрастающую популярность назначения химиотерапии при стадии T1b и T1c. При этом клиническая польза от ее назначение статистически достоверна только для T1c, в то время как при T1a и T1b достаточно локального лечения.

Проведенные исследования показывают, что решение о назначении неоадъювантной или адъювантной химиотерапии в основном принимается на основе размера опухоли. Биомаркеры для селекции пациентов с ТНРМЖ, для которых химиотерапия может быть безопасно исключена, отсутствуют. Поскольку ТНРМЖ считается наиболее иммуногенным фенотипом, таким биомаркером потенциально могло бы быть определение наличия в опухоли опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL). В исследовании Park et al. изучался прогноз 476 больных IA стадией ТНРМЖ, не получавших химиотерапию, от наличия TIL. Было показано, что 74 (16%) больных с показателем TIL >30% имеют прекрасный прогноз, о чем свидетельствует 5-летняя безрецидивная выживаемость без метастазов и BCSS 97% и 98% соответственно. Авторы делают вывод, что определение TIL в опухоли можно использовать для определения пациентов с IA стадией, не нуждающихся в поведении химиотерапии.

Оценка TIL является недорогой, поскольку она использует морфологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, и является стандартизированной и воспроизводимой. TIL представлены смесью мононуклеарных клеток, преимущественно CD8+ Т-клеток, и отражают степень активности адаптивного иммунного ответа. Остается важным определить, существует ли пороговый уровень TIL для селекции пациентов с I стадией ТНРМЖ с хорошим прогнозом, для которых химиотерапия не будет иметь клинической пользы. Эта задача решалась в исследовании Geurtz et al., которые проанализировали по данным Национального ракового регистра Нидерландов отдаленные результаты 1041 больной с диагностированной за период с 2005 по 2015 год IA стадией ТНРМЖ, не получавших химиотерапию. Для каждой пациентки были получены гистологические препараты для централизованной оценки TIL. Первичной конечной точкой была выживаемость при раке молочной железы (BCSS) через 5, 10 и 15 лет в зависимости от предварительно определенных пороговых значений уровня TIL 30%, 50% и 75%.

Медиана возраста включенных больных составила 64 года, у 548 (53%) больных заболевание было в стадии pT1cN0. Медианный уровень TIL составил 5%, при этом у 775 (74%) он был менее 30%, у 266 (26%) – 30% и более, у 203 (20%) – 50% и более, у 141 (14%) больной – 75% и более. При медиане наблюдения 11 лет в общей популяции 10-летняя BCSS у больных I стадией ТНРМЖ составила 96%, при этом пациенты с pT1abN0 демонстрировали лучший прогноз в сравнении с pT1cN0, о чем свидетельствует 10-летняя BCSS 92% и 86% соответственно. У больных с pT1ab не отмечено влияние показателя TIL на отдаленные результаты (табл.1). В группе больных с pT1c уровень TIL более 30% достоверно указывал на хороший прогноз без проведения химиотерапии, подтвердив выводы исследования Park et al. У пациентов с опухолями pT1c и уровнем TIL 50% или выше наблюдался отличный результат: 10-летняя BCSS составила 95% без неоадъювантной или адъювантной химиотерапии и увеличивался до 98%, если уровень TIL составлял 75% или выше.

Таблица 1. Показатели 10-летней специфической для рака молочной железы выживаемости (BCSS) в зависимости от уровня TIL в опухоли.

10-летняя BCSS			
	Стадия T1ab (n=493)	Стадия T1c (n=548)	Стадия T1
Для всех больных	92%	86%	
Больные с TIL <30%	92%	83%	87%
Больные с TIL ≥30%	92%	95%	96%
Больные с TIL <50%	92%	84%	82%
Больные с TIL ≥50%	90%	95%	92%

Эти результаты подтверждают прогностическую ценность определения уровня TIL и целесообразность его использования в качестве биомаркера при отборе пациентов с T1c стадией ТНРМЖ, для которых можно отказаться от проведения химиотерапии при TIL ≥30%. Для больных с T1a,b проведение химиотерапии предоперационно или адъювантно не улучшает отдаленные результаты. Данное исследование, как и многие другие, подчеркивает необходимость рутинного определения уровней TIL в опухолях рака молочной железы для определения показаний к проведению и выбору системной терапии.

Источники:

1. Tarantino P, Leone J, Vallejo CT, et al. Prognosis and treatment outcomes for patients with stage IA triple-negative breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2024; 10(1): 26. doi: 10.1038/s41523-024-00634-6.
2. Park JH, Jonas SF, Bataillon G, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. Ann Oncol. 2019; 30(12): 1941-1949.
3. Geurts VCM, Balduzzi S, Steenbruggen TG, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with stage I Triple-Negative Breast Cancer untreated with chemotherapy. JAMA Oncol. 2024; 10: 1077-1086.

БЕНМЕЛЬСТОБАРТ (ИНГИБИТОР PD-L1) + АНЛОТИНИБ (ИТК) + ХИМИОТЕРАПИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА

РКИ CheckMate 648, KEYNOTE-590 и JUPITER-06 продемонстрировали эффективность химиоиммунотерапии (ХИТ) в плане увеличения общей выживаемости при метастатическом раке пищевода (мРП) с 12 до 17 месяцев, но с наибольшей пользой в подгруппе PD-L1 >1%.

Несмотря, на то что ХИТ стала стандартом лечения мРП, поиск новых эффективных стратегий продолжается. В многоцентровом исследовании II фазы (NCT05013697) из Китая авторы оценили эффективность комбинации нового чек-поинт ингибитора бенмельстобарта с ИТК анлотинибом и химиотерапией паклитаксел + цисплатин.

Всего в исследование включили 50 пациентов. Лечение проводилось по схеме: 4-6 курсов ХТ + анлотиниб + бенмельстобарт, далее переход на поддерживающую терапию бенмельстобартом + анлотинибом.

Результаты:

- при медиане наблюдения 23,7 месяцев медиана ВБП составила 14,9 мес;
- медиана ОВ в течение 1 года не достигнута, частота ОВ 74,8% (95% ДИ 59,8%-84,8%);
- ЧОО - 72,0% (95% ДИ 57,5%-83,8%), включая 5 (10,0%) полных ответов и 31 (62,0%) частичных ответов;
- стойкий ответ на терапию >6 месяцев наблюдался у 83,3% пациентов, средняя продолжительность ответа составила 16.2 месяца;

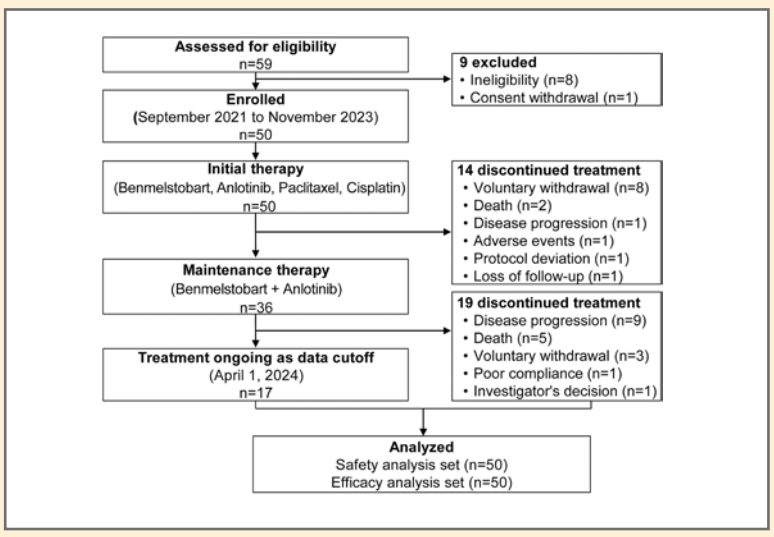


***Рисунок 1.** Схема исследования*

В подгрупповом анализе ЧОО в зависимости от уровня PD-L1 было показано, что для пациентов с CPS ≥ 10 ЧОО составляет 100% и 67,6% - для пациентов с CPS <10; 75,0% для CPS ≥ 1 и 69,2% (18/26) - для CPS <1. Но медиана ВБП про этом не зависела от уровня экспрессии PD-L1.

Другой подгруппой анализ продемонстрировал зависимость ВБП и ОВ от метастазов в печень. У пациентов без метастазов в печень выживаемость была значительно лучше (p<0,0001), хотя в этом исследовании пациентов с метастазами в печень было включено немного, всего 14%.

Частота всех НЯ составила 78%. Среди НЯ наиболее часто наблюдалась гематологическая токсичность, тошнота, артериальная гипертензия; среди иоНЯ - гипотериоз, повышение трансаминаз.

В целом, в этом одногрупповом исследовании II фазы продемонстрированы многообещающие позитивные результаты, к тому же не зависящие от уровня PD-L1. Подождем подтверждения результатов в РКИ.

ПО СЛЕДАМ КРУПНЫХ КОНГРЕССОВ

НОВОСТИ ESMO2024 САРКОМЫ



Тарарыкова Анастасия Алексеевна
Врач-онколог отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук, Москва

LBA80 – Сиремадлин (S) и рибоциклиб (R) у пациентов с распространенными высокодифференцированными/дедифференцированными липосаркомами (ВД/ДДЛПС) и другими молекулярно-селективными подтипами солидных опухолей: окончательный анализ basket исследования MEGAMOST «Рибоциклиб/HDM201» (M. Brahmi et al. Annals of Oncology; 2024, 35 (suppl_2): 1-72. 10.1016/annonc/annonc1623).

NGS-обусловленная терапия среди сарком выглядит очень скромно. Но вот при липосаркомах она имеет месть быть. Исследование II фазы MEGAMOST с последовательным байесовским дизайном было направлено на оценку эффективности и безопасности ингибитора CDK4/6 (рибоциклиб – R) и ингибитора p53-MDM2 (сиремадлин – S) у пациентов с прогрессирующими солидными опухолями, содержащими амплификацию (amp) CDK6 и/или CDK4, и/или гомозиготную делецию CDKN2A, и/или amp CCND1 и/или CCND3, и без делеции/потерь более одной копии RB1 по количеству копий и дикому типу P53 (включая ВД/ДДЛПС) (рис.1).

Первичной конечной точкой была частота без прогрессирования через 3 месяца (3М-ЧБП). Из 50 включенных пациентов оценке подлежало 49 (средний возраст 63 года; 42,9% женщин), включая 17 с ВД/ДДЛПС (15 ДД и 2 ВД). Все ЛПС содержали MDM2/CDK4 амплификацию. В среднем, в анамнезе было не менее 2 предшествующих линий терапии. Нежелательные явления (НЯ) ≥3 степени среди всех пациентов были зарегистрированы в 21 случае (42%), в основном наблюдалась анемия (8%) и тошнота (6%).

Медиана продолжительности ответа составила 2,8 месяца; в итоге 20 пациентов достигли первичной конечной точки, 3М-ЧБП (байесовская оценка) составляет 41,2%, прогностическая вероятность того, что предполагаемый 3М-ЧБП будет ≥40% (граница эффективности), составляет 56%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 2,8 месяца, медиана общей выживаемости (ОВ) – 10,7 месяца. В группе ЛПС 3М-ЧБП составила 78,9%, медиана ВБП составила 8,3 месяца, показатель ВБП через 6 мес. составил 52,9%, а медиана ОВ – 23,0 месяца.

В итоге мы получаем исследование, которое при непрямом сравнении с имеющимися опциями лечения в поздних линиях лечения показывает лучшую эффективность (рис.2).

1720MO – Исследование II фазы по оценке эффективности палбоциклиба в сочетании с ингибитором PD-1 ретифанлимабом у пациентов с прогрессирующей дедифференцированной липосаркомой (Annals of Oncology; 2024, 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610).

Ингибитор CDK4/6 палбоциклиб уже демонстрировал свою клиническую активность у пациентов с ДДЛПС (рис.4), а в доклинических моделях ингибиторы CDK4/6 действуют синергически с терапией анти-PD-1, повышая регуляцию обработки и презентации антигена, увеличивая количество лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и уменьшая регуляторные Т-клетки. NCT04438824 – это исследование II фазы, в котором исследовалась эффективность комбинации палбоциклиба (P) и ретифанлимаба (R) у пациентов с рецидивирующей, неоперабельной или метастатической ДДЛПС. Пациенты получали одновременно палбоциклиб (125 мг ежедневно внутрь в течение 21 дня и далее неделя перерыва) и ретифанлимаб (500 мг в/в каждые 4 недели) в течении 28-дневного цикла. Первичной конечной точкой стала частота объективного ответа (ЧОО) по RECIST 1.1. ЧОО в 5% считалась неудовлетворительной, а 25% – положительной.

В исследование набрано 28 пациентов, большинство (64%) пациентов не получали системной терапии ранее. У шести пациентов (21,4%) лучшим ответом был частичный по RECIST 1.1. Медиана ВБП и ОВ составили 2,2 и 24,8 месяца соответственно. У семнадцати пациентов (61%) был 1 или более случаев нежелательного явления 3 степени, связанного с лечением. Наиболее распространенными были нейтропения (39%), лейкопения (21%), повышение АЛТ (14%) и АСТ (11%). У одного пациента (4%) зарегистрировано осложнение 4 степени по нейтропении (рис.3).

В целом результаты достигли своей первичной конечной точки, интересен достаточно большой разрыв между мВБП и мОВ, что, возможно, говорит о псевдопрогрессировании. В этом исследовании набрано превалирующее количество пациентов, для которых комбинация проводилась в первую линию. С учетом результатов по безопасности мы не увидели принципиально новых нюансов, но хотелось бы более щадящего режима. Продолжается корреляционная работа по выявлению биомаркеров ответа и резистентности к этой комбинации лечения.

1721MO – Безопасность и эффективность олутасидениба, ингибитора IDH1, при лечении рецидивирующей/местнораспространенной или метастатической хондросаркомы с мутацией IDH1 (Annals of Oncology; 2024, 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610).

Мутации в изоцитратдегидрогеназе 1/2 (IDH1/2m+) встречаются в 65% случаев хондросаркомы (ХС) и, возможно, участвуют в патогенезе опухоли. Следовательно, ингибирование IDH1/2 m+ представляет собой возможный терапевтический вариант. В этом исследовании оценивается безопасность и эффективность олутасидениба, ингибитора IDH1m+ (одобренного для лечения рецидивирующего/рефрактерного ОМЛ), у пациентов с хондросаркомой (рис.4).

Пациенты получали 150 мг олутасидениба два раза в день. Интересна характеристика включенных случаев. Всего набрано 23 пациента, из них 16 с классической ХС, 5 с дедифференцированной, 1 случай с миксоидной ХС и 1 случай неизвестного подтипа. В среднем пациентам ранее проводилось не менее 2 линий терапии. Представлено следующее распределение по степени злокачественности (Gr): Gr1 – 1 (4%), Gr2 – 7 (30%), Gr3 – 7 (30%). На момент включения у 17 (74%) пациентов были метастазы, у 2 (9%) – местнораспространенное заболевание.

На фоне лечения у 91% (21) пациентов наблюдалось нежелательное явление, ассоциированное с лечением: у 48% (11) – серьезное, а 13% (3) прекратили лечение из-за НЯ.

Из 21 пациента, поддающихся оценке, у 11 (52%) наблюдалась стабилизация, у 8 (38%) – прогрессирование. Медиана ВБП составила 2,71 месяца (рис.5). При анализе по подтипу ХС у 16 пациентов с классической ХС в 10 (63%) случаях наблюдалась стабилизация и в 6 (37%) – прогрессирование. Медиана ВБП при этом подтипе составила 3,55 мес., а среди 10 пациентов, у которых наблюдалась стабилизация, мВБП составила 4,88 мес. ВБП в 6 и 12 мес. составила 100% и 90% соответственно (рис.6). Примечательно, что после прогрессирования заболевания 2 пациента продолжили лечение в течение >2 лет из-за выраженного клинического эффекта.

Продолжение на стр. 9

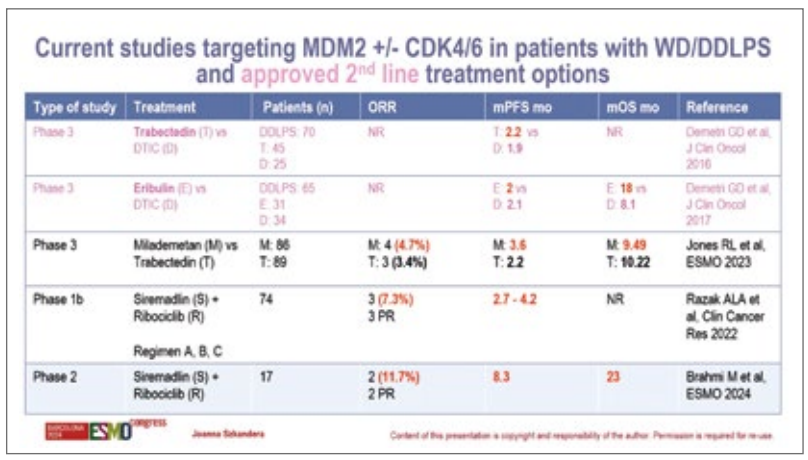


Рисунок 2. *Основные результаты исследования*

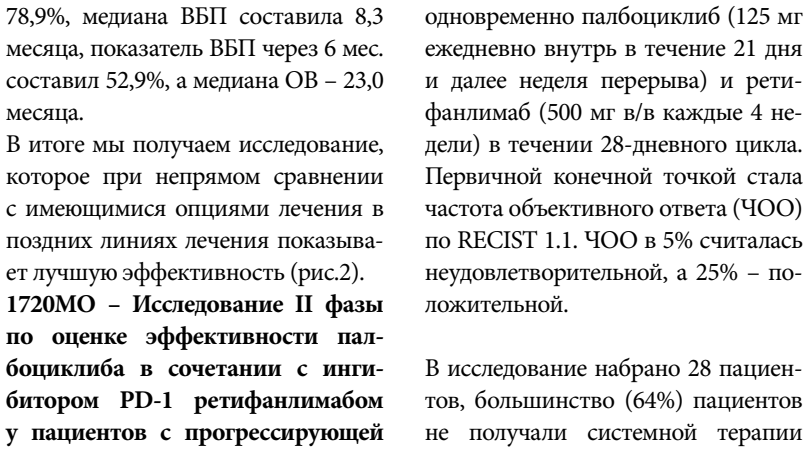


Рисунок 3. *Осложнения лечения*

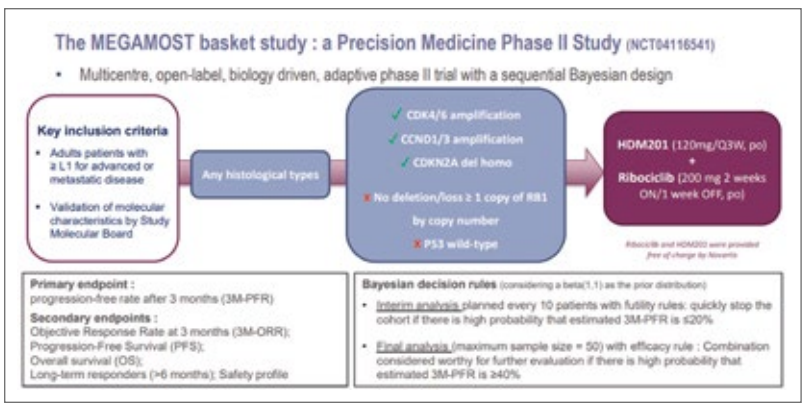


Рисунок 1. *Дизайн исследования MEGAMOST*

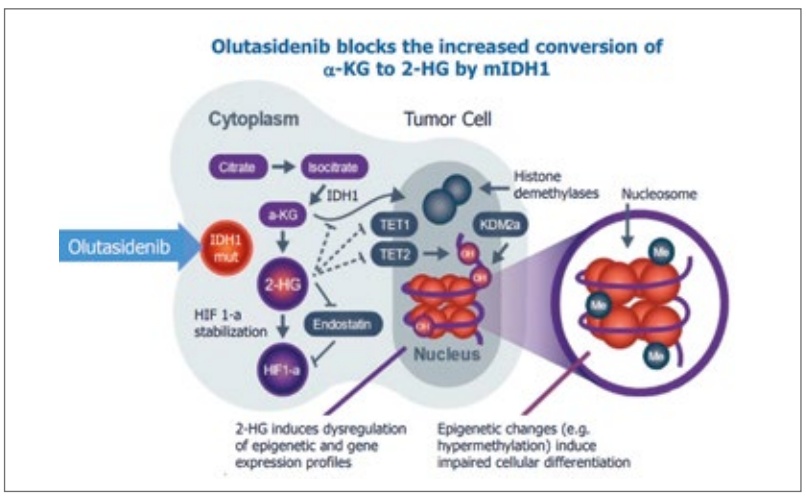


Рисунок 4. *Механизм действия препарата*

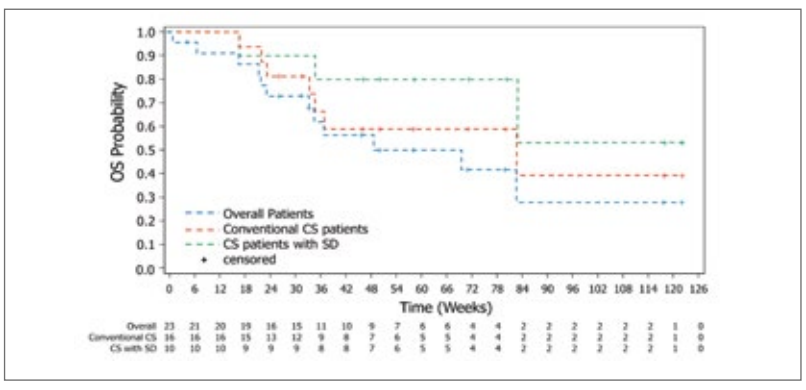


Рисунок 5. *Общая выживаемость*

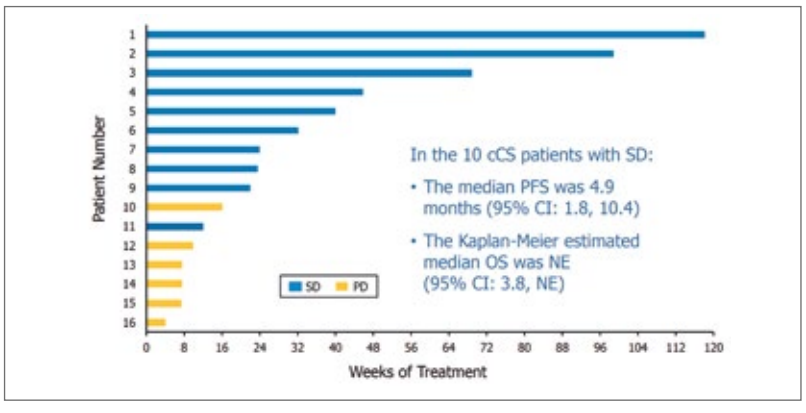


Рисунок 6. *Данные по ВБП среди пациентов со стабилизацией и прогрессированием.*

Начало на стр. 8

Очень интересное исследование, особенно в отношении классической хондросаркомы. Хондросаркомы в принципе не чувствительны к лекарственному лечению и всегда являются большой проблемой при неоперабельных или распространенных случаях. Надо подобрать ту терапию, которая обеспечит как минимум хороший клинический эффект и длительный контроль, но при этом хорошо переносится. Виден поиск максимальной пользы данной опции, но хотелось бы достигнуть лучшего профиля по безопасности. При непрямом сравнении преимущество пока остается за пазопанибом (рис.7).

1724MO – Финальные результаты по резекции метастазов остеосаркомы в легких с антиангиогенной и химиотерапией (PROACH): открытое клиническое исследование фазы II с одной группой (Annals of Oncology; 2024, 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610).

Представлены окончательные результаты исследования PROACH, в котором изучалась эффективность комбинации ингибитора VEGFR2 апатиниба (Апа) с режимом гемцитабин + доцетаксел (GemTax) для резектабельных метастазов остеосаркомы в легких. Пациенты получали апатиниб и GemTax в виде 3 курсов до и 4 курсов после метастазэктомии, после чего проводилась поддерживающая монотерапия апатинибом до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности (рис.8). Было определено, что первичная конечная точка будет достигнута, если ≥17 из 39 поддающихся оценке пациентов не спрогрессируют через 12 месяцев (частота без прогрессирования 50%) по сравнению с историческим контролем в <30%. С марта 2019 года по ноябрь 2022 года в это исследование было включено 43 пациента с резектабельными метастазами. На исходном уровне у 12 (28%) пациентов было более 10 очагов, а у 24 (56%) – двустороннее поражение легких. После неоадъювантной терапии 39 пациентам (91%) выполнили метастазэктомии. У 18 из 39 поддающихся оценке пациентов не наблюдалось прогрессирования заболевания через 12 месяцев, что указывает на достижение первичной конечной точки. Кроме того, уменьшение объема опухоли наблюдалось у 30 из 41 пациента (73,2%) после первой метастазэктомии. Медиана частоты некроза опухоли в данной когорте составила 90%, что значительно выше, чем у контрольной группы с монотерапией GemTax (в том же учреждении). Нежелательные явления ≥3 степени были отмечены у 29 (67,4%) пациентов. Наиболее распространенными токсичностями 3–4 степени были тромбоцитопения (25,6%), протеинурия (16,3%), анемия (14,0%) и т.д.

Хорошее исследование, которое доказывает как необходимость метастазэктомии при двустороннем поражении легких и наличии более 10 очагов (!), а также усиление эффективности третьей линии терапии остеосаркомы

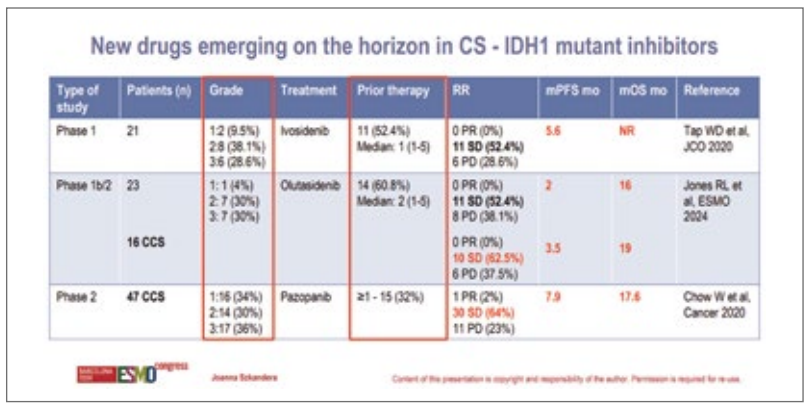


Рисунок 7. *Результаты исследований 1/2 фазы с различными препаратами*

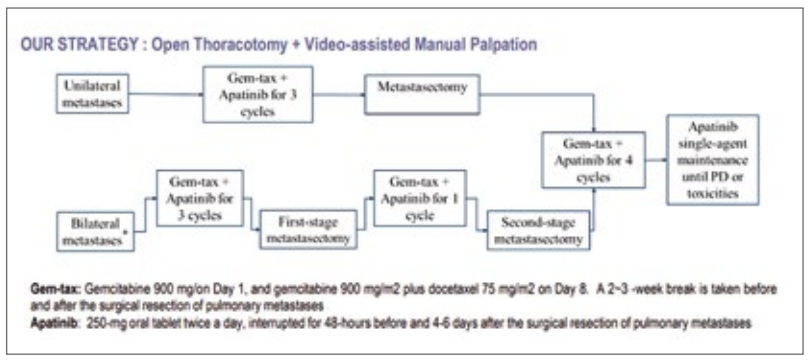


Рисунок 8. *Лечебная стратегия исследования PROACH*

добавлением антиангиогенных препаратов. Однако вопросы касательно этапности лечения остаются открытыми.

1725MO – Исследование IMMUNOSARC II (сунитиниб + ниволумаб): результаты когорты со светлоклеточной саркомой (СКС): исследование GEIS, ISG и UCL (Annals of Oncology; 2024, 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610).

СКС относится к ультраредким саркомам, с характерной специфической транслокацией, чаще EWSR1-ATF1. Данный подтип нечувствителен к химиотерапии (ретроспективная мВБП 3 месяца). Проспективно были оценены ингибиторы MET: ЧОО составила 3,8%, мВБП 4,4 месяца, показатель 6-месячной ВБП 27% и мОВ 9,2 месяца у 28 пациентов, получавших кризотиниб; ЧОО 9% и мВБП 2 месяца у 11 пациентов, получавших тивантиниб. Когорта СКС была отобрана в этом исследовании на основе активности, обнаруженной в исследовании IMMUNOSARC-I (фаза I/II КИ, оценивающее ниволумаб и сунитиниб (NiSu) в саркомах). Пациентам в возрасте от 12 до 80 лет с распространенной и неоперабельной СКС сунитиниб назначался в дозе 37,5 мг ежедневно внутрь в течение первых 2 недель, затем в дозе 25 мг в день вместе с ниволумабом 240 мг каждые 2 недели. Допускалось включение пациентов с антиангиогенными препаратами в анамнезе, но не анти-PD1/PDL1. Первичной конечной точкой была ВБП в течение 6 месяцев: H0/H1, соответственно, как 25/55%. Для каждого случая требовалось молекулярное подтверждение, демонстрирующее по крайней мере перестройку EWSR1.

На момент анализа оценке подлежало 20 пациентов, 28% из них все еще находились на лечении, 63% прекратили лечение из-за прогрессирования и 9% – из-за токсичности. При медиане наблюдения 12,6 месяца показатель 6-месячной ВБП составил 50%, мВБП составила 7,83 месяца. Из 18 пациентов, прошедших, по крайней мере, одну радиологическую оценку, у 3 зарегистрирован ЧО (17%), у 11 СЗ (61%) и у 4 ПЗ (22%). Медиана ОВ составила 17 месяцев. Во всех случаях была определена перестройка EWSR1 методом NGS, FISH или ПЦР. Основными НЯ, связанными с терапией, были лимфоцитопения 28,6%, анемия 23,8%, лейкопения 19,0% и диарея 23,8%. В одном случае зарегистрировано НЯ 4 степени (гиперкальциемия) и в 15 случаях НЯ 3 степени (наиболее распространенными были анемия 14,3% и лимфопения 9,5%).

При непрямом сравнении результаты очень неплохие. Сунитиниб является выбором первой лини терапии, но также как и для хондросаркомы хотелось бы получить лучший профиль по безопасности, с учетом того, что для пациентов с ультраредкими гистотипами характерно длительное и вялотекущее течение заболевания, соответственно, нам надо сохранить качество жизни. Но мы как всегда рады всем исследованиям, касающимся ультраредких сарком.

1718O – Исследование EREMISS: двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, оценивающее эффективность и безопасность регорафениба в качестве поддерживающей терапии после химиотерапии 1-й линии на основе доксорубицина у пациентов с прогрессирующей саркомой мягких тканей (Annals of Oncology; 2024, 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610).

Регорафениб – это мультикиназный ингибитор, который показал свою эффективность в качестве последующей линии лечения при неадипоцитарных распространенных саркомах мягких тканях (Mir et al. Lancet Oncol. 2016). В данном исследовании регорафениб назначали в качестве поддерживающей терапии по 120 мг в день в течении 3 недель, далее перерыв в 1 неделю в тех случаях, когда наблюдалась стабилизация заболевания или частичный ответ после 6 циклов химиотерапии первой линии на основе доксорубицина. Не было запланированного кроссовера. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования. Исследуемая популяция состояла из 126 пациентов. Наиболее распространенным подтипом была лейомиосаркома (59%). Все пациенты ранее получили 6 циклов химиотерапии на основе доксорубицина (+ дакарбазин у 24% или ифосфамид у 14%), из них у 30% был ЧО и СЗ у 70%.

Медиана наблюдения составила 27 мес. Медиана продолжительности лечения составила 3,4 мес. в группе плацебо по сравнению с 4,3 мес. в группе регорафениба. Медиана ВБП составила 3,5 мес. по сравнению с 5,6 мес. для группы плацебо и регорафениба соответственно (HR=0,51; p=0,001). Медиана ОВ – 21,0 по сравнению с 27,6 мес. (HR=0,82; p=0,41) (рис.9). Частота нежелательных явлений ≥3 степени составила 11% по сравнению с 66% (регорафениб). Токсичность привела к прекращению лечения у 18 из 64 пациентов с регорафенибом (28%), а в группе контроля ни одного случая не отмечено. Наиболее распространенными НЯ ≥3 степени в группе регорафениб были астения (9%), артериальная гипертензия (8%) и сыпь (8%) (рис.10).

Несмотря на то, что исследование достигло своей первичной контрольной точки, разница в мОВ была незначительная с учетом развития НЯ, поэтому поддерживающая терапия остается все еще необоснованной (и, соответственно, не рекомендованной) опцией для сарком.

1719O – MULTISARC: рандомизированное прецизионное исследование при распространенных саркомах мягких тканей (Annals of Oncology; 2024, 35 (suppl_2): S1031-S1061. 10.1016/annonc/annonc1610).

MULTISARC – рандомизированное исследование II/III фазы Французской саркомной группы, в которое были рандомизированы пациенты в соотношении 1:1 в экспериментальную группу с «NGS» (секвенирование экзома и РНК) или стандартную группу «без NGS». Пациентам с поддающимися лечению альтерациями было предложено участие в КИ II фазы для таргетной терапии в качестве второй линии или поддерживающей терапии. Целью исследования было оценить осуществимость NGS в большой когорте и определить, может ли терапия, обусловленная NGS, улучшить прогноз для пациентов.

В период с 2019 г. по 2023 г. было включено 439 пациентов (от 18 до 88 лет). Основными гистологическими подтипами были лейомиосаркома (23,9%), липосаркома (23,0%) и недифференцированная плеоморфная саркома (15,3%). В группе NGS было выявлено 314 изменений в 62 генах, в среднем 2 альтерации на пациента. Наиболее часто измененными генами были TP53, MDM2, FRS2, CDK4, ATRX, RB1, CDKN2A, DDR2, NF1, PTEN, MYC, ATM, PIK3CA, HMGA2, RICTOR, VEGFA, FGFR1, BRCA1, KRAS, BRCA2. Было выявлено 47 слияний генов, наиболее распространенными из которых были SS12::SSX1 и NAB2::STAT6. Примечательно, что в 14% случаев наблюдалась транскриптомная сигнатура третичной лимфоидной структуры. У 47% пациентов в группе NGS была по крайней мере одна таргетируемая альтерация, и 36% из них получили таргетные препараты на основе NGS. Среди них 26 пациентов приняли участие в исследовании дурвалумаб-олапариб, причем первичной конечной точкой было отсутствие прогрессирования в течение 6 месяцев. Из них у 8 пациентов (32%) не наблюдалось прогрессирование, что указывает на достижение цели исследования.

Исследование MULTISARC показало осуществимость высокопроизводительного молекулярного профилирования при распространенных или прогрессирующих саркомах мягких тканей, выявляя активные альтерации, которые приводят к клиническим преимуществам. Это исследование представляет собой серьезный шаг в развитии персонализированной медицины для пациентов с саркомами мягких тканей, подчеркивая потенциал индивидуальных терапевтических подходов.

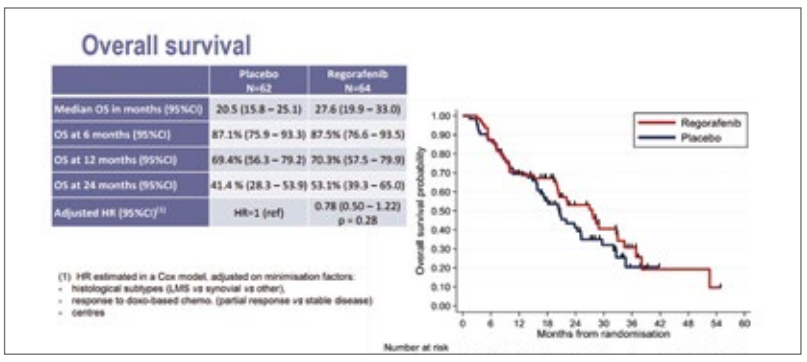


Рисунок 9. *Показатели ОВ в исследовании EREMISS*

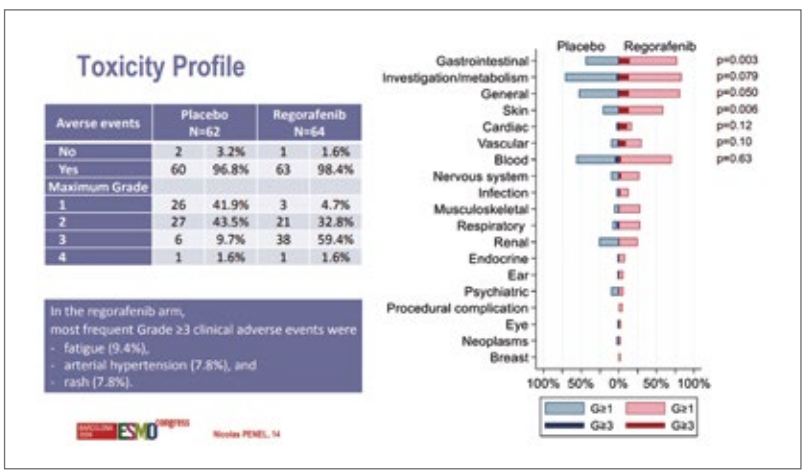


Рисунок 10. *Нежелательные явления*

Мой — хореограф своей жизни



Жизнь — бесконечный танец

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ О РАКЕ ЯИЧНИКОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

horeografia-zhizni.ru

AstraZeneca

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд
дом 21, строение 1, этаж 30
Тел. +7 (495) 799-56-99
www.astrazeneca.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

ONC-RU-22898
Дата одобрения: 01.11.2024
Дата истечения: 01.11.2026

ESMO2024: «ЧАСТАЯ» ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ И ЩЕПОТКА ТРОФОБЛАСТА



Румянцев Алексей Александрович
заведующий отделением лекарственных методов лечения злокачественных опухолей №4 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, к.м.н., Москва

На ежегодном конгрессе Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) был представлен ряд интересных исследований в области лечения онкогинекологических заболеваний. В этой статье – краткий обзор наиболее примечательных из них.

Финальные результаты по общей выживаемости исследования PRIMA/ENGOT-OV26 – поддерживающая терапия нирапарибом при раке яичников не улучшает ОВ (LBA29)

Нирапариб – один из одобренных для клинического применения при распространенном раке яичников (РЯ) ингибиторов PARP. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы PRIMA было посвящено оценке эффективности поддерживающей терапии нирапарибом после первоначального лечения распространенного рака яичников. В исследовании приняло участие 733 пациентки. Позитивные данные по выживаемости без прогрессирования (ВБП) уже представлялись ранее, сейчас впервые представлены данные по влиянию препарата на общую выживаемость [1].

При медиане наблюдения 73,9 мес. в HRD+ популяции пациенток медиана общей выживаемости составила 72 мес. в группе нирапариба и 70 мес. в группе плацебо (HR 0,95; 95 CI 0.7-1.3). К сожалению, различия не были статистически достоверными. В других подгруппах, в том числе в зависимости от HRD/HRp статуса, тоже не получилось выявить достоверных различий в ОВ пациенток. Отдельный вопрос – почему так получилось? Возможная причина – «кросс-овер», проведение терапии ингбиторами PARP в контрольной группе в последующих линиях лекарственной терапии (~50% пациенток).

ATHENA-COMBO – рандомизированное исследование III фазы комбинации рукапариба и ниволумаба против монотерапии рукпарарибом в поддерживающем режиме после первоначального лечения рака яичников (LBA30)

Еще одна работа по PARP-ингибиторам в первой линии терапии РЯ – ATHENA-COMBO - попытка улучшения результатов лечения распространенного РЯ за счет добавления к PARPi рукапарибу иммунотерапевтического агента ниволумаба [2]. В это исследование 3 фазы включено 733 пациента. К сожалению, РЯ и в этот раз остался холоден к воздействию иммунотерапии: при медиане наблюдения 48 мес. медиана ВБП составила 15,0 мес. в группе комбинации рукапариба и ниволумаба по сравнению с 20,2 мес. в группе монотерапии рукапарибом (HR 1,3; 95% CI 1,1-1,5). Ни в одной подгруппе пациенток не было выявлено преимуществ добавления ниволумаба к рукапарибу – скорее, очень даже наоборот. Не трудно заметить, что по какой-то причине добавление ниволумаба к рукапарибу не только не улучшало результаты лечения – оно достоверно ухудшало их. Возможно, уже правда пора перестать бездумно добавлять ИТ к различным схемам лечения, надеясь получить что-то хорошее?..

Новые данные по эффективности применения мирветуксимаба соравтансина – исследование PICOLO и обновленные данные MIRASOL

Мирветуксимаб соравтансин – первый конъюгат моноклонального антитела и цитостатического агента, вошедший в практику лечения рецидивов РЯ (пусть пока и не у нас). Две примечательные работы по этому препарату. Исследование PICOLO было посвящено изучению эффективности мирветуксимаба соравтансина при «платиночувствительных» рецидивах рака яичников: в это одногрупповое исследование 2 фазы было включено 79 пациенток с предлеченными (≥2 линий предшествующей терапии) рецидивами рака яичников с позитивной экспрессией рецепторов фолата альфа (≥75% опухолевых клеток, 2+ или выше) [3]. Примечательно, что 81% включенных пациенток ранее получил терапию ингибиторами PARP. По результатам: объективный ответ на проводимую терапию отмечен у 52% пациенток в общей популяции исследования (после PARPi – у 47%), медиана длительности ответа составила 8,3 мес., а медиана ВБП – 6,9 мес. Многообещающие результаты.

Обновленные данные рандомизированного исследования III фазы MIRASOL (n=453) продемонстрировали сохраняющееся преимущество применения мирветуксимаба соравтансина при «платинорезистентных» рецидивах РЯ; в него включались пациентки с рецидивами РЯ с бесплатиновым интервалом менее 6 мес. и позитивной экспрессией рецепторов фолата (~30% популяции) [4]. При медиане наблюдения 20,3 мес. медиана ОВ составила 16,5 мес. в группе исследуемого препарата по сравнению с 13,3 мес. в группе стандартной неплатиновой монохимиотерапии (HR 0,67; 95% CI 0,53-0,85), что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 33% при применении нового препарата. Медиана ВБП составила 5,6 мес. и 4,0 мес., соответственно (HR 0,65; 95% CI 0,53-0,80).

Финальные результаты KEYNOTE-A18 – рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности добавления пембролизумаба к самостоятельной химиолучевой терапии при раке шейки матки (709O)

Это рандомизированное исследование III фазы (n=1060) было посвящено оценке эффективности добавления пембролизумаба к стандартной химиолучевой терапии (с цисплатином) у пациенток с местнораспространенным раком шейки матки. Ранее представлялись данные по влиянию препарата на ВБП пациенток (и на основании этих данных препарат получил одобрение FDA). По результатам: при медиане наблюдения 29,9 мес. медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп, при этом 3-летняя ОВ была 83% в группе пембролизумаба и ХЛТ по сравнению с 75% в группе плацебо и ХЛТ (HR 0,67; p=0,004). Наибольшее преимущество получали больные с III-IVA стадиями (стадирование осуществлялось по классификации FIGO 2014 года) – в этой группе пациенток снижение относительного риска смерти составило 43% (HR 0,57), явных преимуществ при IB2-IIB стадиях не отмечалось (HR 0,89) [5].

TROPHAMET – исследование I/II фазы по оценке эффективности добавления авелумаба к метотрексату при трофобластической болезни низкого риска

Злокачественные трофобластические опухоли - это, пожалуй, наиболее чувствительные к химиотерапии солидные злокачественные новообразования. Традиционно пациентки с этим злокачественным новообразованием разделяются в соответствии с классификацией FIGO на группу низкого и высокого рисков резистентности к лекарственной терапии. Стандарт терапии для злокачественных трофобластических опухолей низкого риска - монотерапия метотрексатом, что позволяет вылечить ~90% пациенток с этим заболеванием.

Можно ли увеличить это число? Амбициозная попытка – в одногрупповом исследовании TROPHAMET (n=27) [6]. К стандартной терапии метотрексатом добавлялся иммунотерапевтический агент авелумаб. По результатам исследования – нормализация ХГЧ достигнута у 96% пациенток на фоне терапии, при этом медиана длительности терапии составила 8 циклов. Исследование формально признано позитивным, так как отмеченные показатели эффективности оказались выше, чем заложено в статистической гипотезе. Тем не менее, отсутствие группы контроля не позволяет сделать окончательные выводы о роли авелумаба в этом контексте. Отмеченная эффективность – точно ли выше, чем на одном метотрексате? Режим авелумаб + метотрексат может рассматриваться как опция для низкого риска, однако необходимы дальнейшие исследования.

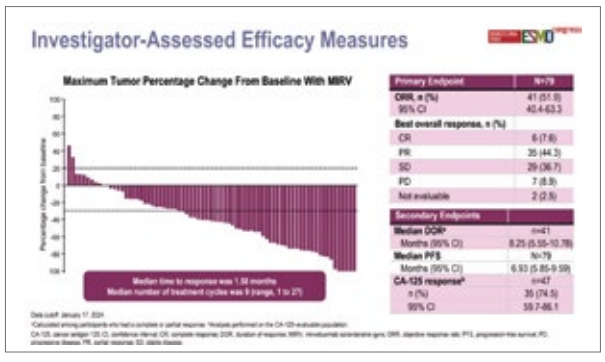


Рисунок 3. *Частота объективных ответов в исследовании PICOLO*

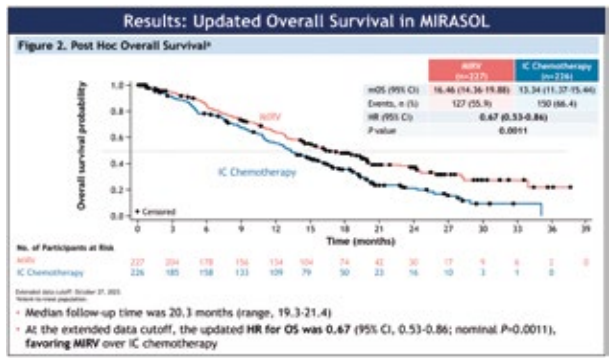


Рисунок 4. *Кривые общей выживаемости по данным исследования MIRASOL*

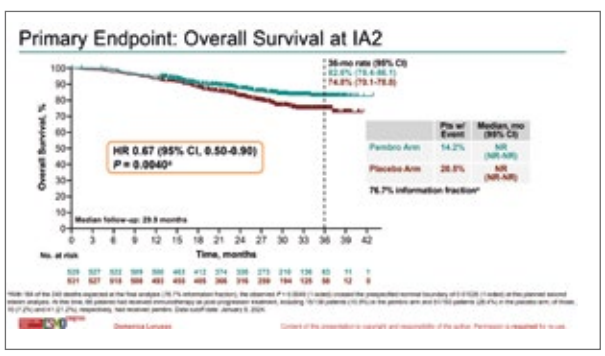


Рисунок 5. *Кривые общей выживаемости. Исследование KEYNOTE-A18*

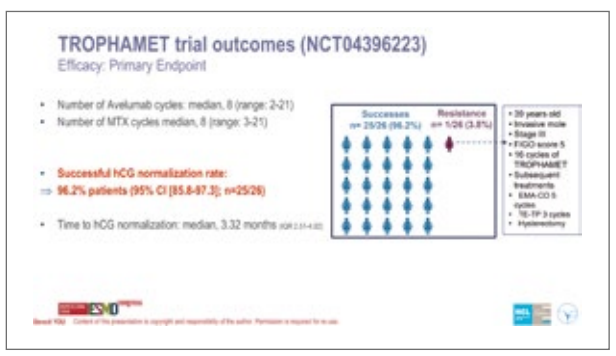


Рисунок 6. *Результаты исследования TROPHAMET*

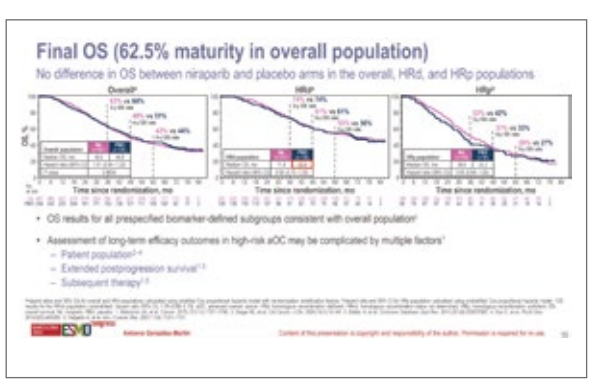


Рисунок 1. *Показатели общей выживаемости в зависимости от статуса HRD/HRp в исследовании PRIMA/ENGOT-OV26*

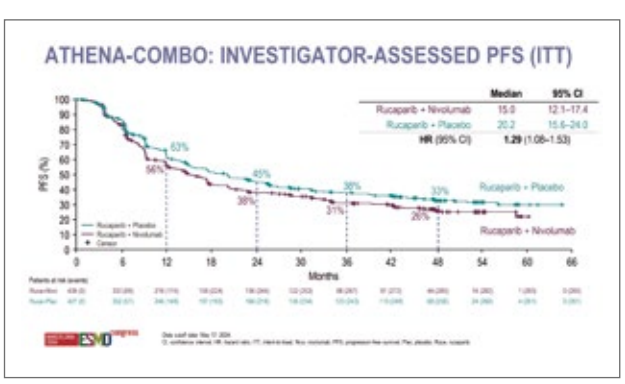


Рисунок 2. *Кривые выживаемости без прогрессирования в группах исследования ATHENA-COMBO*

Источники:

1. Gonzales-Martin A, Pothuri B, Ginesta M et al. Final overall survival (OS) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (aOC) treated with niraparib (nir) first-line (1L) maintenance: Results from PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (LBA29). ESMO 2024.

2. Monk B, Oaknin A, O'Malley D et al. ATHENA-COMBO, a phase III, randomized trial comparing rucaparib (RUCA) + nivolumab (NIVO) combination therapy vs RUCA monotherapy as maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC) (LBA30). ESMO 2024.

3. Secord A.A., Corr B.R., Lewin S et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (PSOC) with high folate receptor-alpha (FRα) expression: Results from the PICCOLO trial. ESMO 2024.

4. Coffman G, You B, Hamilton E et al. 746P - Phase III MIRASOL trial: Updated overall survival results of mirvetuximab soravtansine (MIRV) vs. investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients (pts) with platinum-resistant ovarian cancer (PROC) and high folate receptor-alpha (FRα) expression. ESMO 2024.

5. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: Overall survival results from the randomized, double-blind, phase III ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study (7090). ESMO 2024.

6. You B, Lotz J, Descargues P et al. Avelumab + methotrexate to eradicate low-risk gestational trophoblastic tumors in first-line setting: TROPHAMET phase I/II trial. ESMO 2024.

ASTRO 2024: КРАТКО О ГЛАВНОМ



Деньгина Наталья Владимировна
Заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», директор Центра лучевой терапии «R-Spei», член правления RUSSCO, главный редактор Газеты RUSSCO и сайта RosOncoWeb, кандидат медицинских наук, Ульяновск

Ежегодный конгресс ASTRO проходил с 29 сентября по 1 октября 2024 года в столице Соединенных Штатов – Вашингтоне. Первые эмоции позади, обсуждения в соцсетях были весьма бурными, пришла пора спокойно оценить наиболее интересные и важные с практической точки зрения данные представленных исследований.

Для начала – данные исследования **PARTIQoL** (Efstathiou ASTRO'24), специально для любителей облучать рак простаты протонами. Проспективное исследование 3 фазы (2012-2021 гг., средний период наблюдения – 60 месяцев) по сравнению результатов фотонной лучевой терапии методом IMRT и протонной ЛТ: включено 450 больных раком простаты преимущественно низкого и промежуточного риска (59%), получавших лечение без ADT, стратификация по учреждению, возрасту, использованию ректального спейсера (48%) и фракционированию. Первичной конечной точкой было сравнение качества функционирования кишечника с исходным уровнем с использованием специальных оценочных программ в течение 2 лет.

Дозы ЛТ: 79,2 Гр за 44 фракции или 70 Гр за 28.

Достаточно бегло взглянуть на кривые, чтобы понять: никаких преимуществ протонная терапия при раке простаты не дает – хотя теоретически могла бы. По данным PARTIQoL, не было никакой разницы между группами в отношении изменения функции кишечника в течение 2 лет, как в более ранние (3, 6, 9, 12, 18 мес.), так и в более поздние (36, 48, 60 мес.) временные отрезки, при этом в обеих группах показано только небольшое, клинически незначимое снижение от исходного уровня.

Не было никаких различий в других функциях (мочеполовая, гормональная) в любой временной точке.

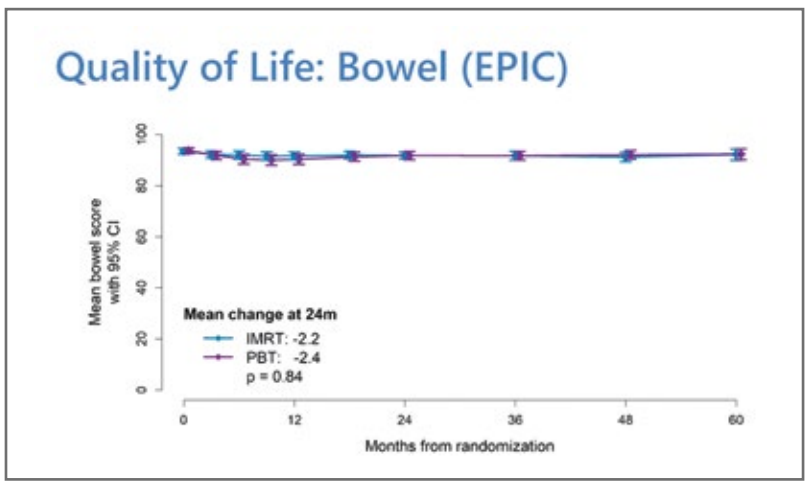


Рисунок 1. *Изменение функции кишечника в группах фотонной и протонной ЛТ.*

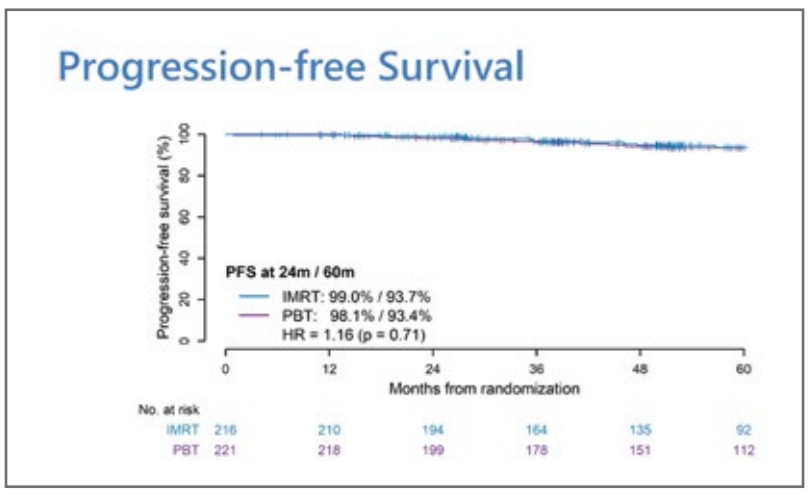


Рисунок 2. *Выживаемость без прогрессирования в группах*

5-летняя ВБП составила примерно 93% в обеих группах.

Это исследование – еще одно подтверждение отсутствия клинически значимой разницы от применения протонов в стандартных ситуациях, одной из которых является радикальная ЛТ рака простаты. Протоны не избавят пациента от проблем с кишечником, в частности, кровоточивости кишки, особенно если не был установлен спейсер. Применение столь дорогостоящего и сложного лечения в этом случае себя не оправдывает.

Исследование 2 фазы **RAVENS** (Kiess ASTRO'24) – еще одна оценка эффективности радия-223 в лечении больных метастатическим раком простаты. Добавление радия-223 (Ra223, Xofigo) к стереотаксической абляционной радиотерапии (SABR) не задержало прогрессирование заболевания у пациентов с метахронным олигометастатическим (метастазы в костях) гормоночувствительным раком предстательной железы.

Пациенты имели 3 или менее очагов по данным традиционной визуализации или 5 или менее очагов по данным ПЭТ (PSMA или холин) без висцеральных очагов поражения, время удвоения ПСА менее 15 месяцев и уровень ПСА 0,5-50 нг/дл, и не более 3 лет предшествующей АДТ, закончившейся более чем за 6 месяцев до исследования.

Шестьдесят четыре пациента были случайным образом распределены 1:1 для получения либо SABR (33 пациента), либо SABR+Ra223 (31 пациент). Первичной конечной точкой была ВБП, вторичные конечные точки – выживаемость без ADT, выживаемость без метастазов, общая выживаемость и ряд других. В группе SABR+Ra223 87% пациентов получили все 6 запланированных курсов лечения Ra223. Медиана наблюдения составила 18,7 месяца.

В результате не было никакой разницы в ВБП между двумя группами: медиана ВБП составила 11,8 мес. в группе SABR против 10,5 мес. в группе SABR+Ra223 (HR 1,37; 95% ДИ 0,78-2,39; P=0,27). Исследователи также не увидели разницы в выживаемости без метастазов или выживаемости без АДТ; авторы полагают, что это связано с механизмом действия Ra223. Радий-223, скорее всего, эффективен в условиях активно идущих процессов ремоделирования костной ткани в метастатических очагах, на которых не было воздействия с помощью SABR.

Нерандомизированное исследование 2 фазы **TROG 15.03/ANZUP (FASTRACK II)** (2016-2020 гг.) впервые продемонстрировало результаты в журнале Lancet Oncology в начале 2024 года (Siva S. et al., Lancet Oncol. 2024), а на ASTRO'24 доктор Shankar Siva представил результаты по экономической эффективности в президентском симпозиуме по инновациям, сорвав в очередной раз немалое количество аплодисментов. Текущим стандартом лечения первичного рака почки является хирургическое вмешательство, в идеале с использованием органосберегающего подхода, если это технически осуществимо и онкологически безопасно. Однако в настоящее время возможности лечения неоперабельных пациентов ограниченны. Хотя термоабляция является альтернативой, ее эффективность невысока, если опухоль имеет размеры >3-3,5 см (плюс более высокая частота осложнений). Кроме того, термоабляция технически неосуществима для опухолей около ворот почки или опухолей большого размера и также является инвазивным методом лечения.

Исследование **FASTRACK II** (Focal Ablative STereotactic Radiotherapy for Cancers of the Kidney) II фазы включало пациентов с подтвержденным биопсией раком почки. Средний размер опухоли составил 4,6 см, пациенты получили SABR за 1 или 3 фракции. В период с июля 2016 года по февраль 2020 года было набрано 70 пациентов из 7 центров в Австралии и 1 в Нидерландах. Средний период наблюдения составил 43 месяца.

ЛТ: 26 Гр за 1 фракцию при опухолях ≤4 см, 42 Гр за 3 фракции при опухолях >4 см.

Результаты:

Локальный контроль – 100% на протяжении всего периода наблюдения. 3-летняя ОВ – 82%.

Нежелательные явления: G3 – 10%, G4-5 не было.

Наконец, доктор Siva продемонстрировал анализ экономической оценки: за 10-летний период SBRT была более рентабельной и менее затратной по сравнению с РЧА или криоабляцией, со снижением затрат в среднем примерно на 7000 австралийских долларов на пациента. Эти данные дополняют нашу уверенность в том, что метод SABR должен быть включен в рекомендации по лечению больных неоперабельным раком почки (как минимум).

В продолжение столь популярной темы SABR – исследование 2 фазы **SMART ONE** (Chuong ASTRO'24) по оценке эффективности однофракционной SBRT у 30 пациентов с 32 олигометастатическими поражениями, включенных в исследование в период с 2021 по 2023 год. Средний период наблюдения составил 12 месяцев.

Дозы ЛТ составили: на очаги в легких – 30-34 Гр за 1 фракцию (34%), в печени – 35-40 Гр за 1 фракцию (16%), в поджелудочной железе – 25 Гр (3%), надпочечники – 25 Гр (28%), на метастазы в почках и лимфатических узлах – также 25 Гр за 1 фракцию (19%). Большинство пациентов лечилось на задержке дыхания. Среднее время лечебного сеанса – 30 мин. (мин-макс 15-144 мин.).

- Осложнения G3 зафиксированы у 10% (n=3), два из них не были связаны с лечением, у 1 пациента после SBRT на метастаз в легких отмечен перикардиальный выпот, который спонтанно разрешился.
- 1-годичный локальный контроль – 100%.
- Общие баллы по оценочной шкале качества жизни FACT-G оставались стабильными через 3 и 12 месяцев после SBRT.

Это очередной посыл тем, кто еще не начал проводить стереотаксическое облучение в своих центрах. Онкологический мир больше не может обходиться без этого метода, как минимум, если речь идет о локальном воздействии на олигометастазы. Самый низкий процент осложнений SBRT, подтвержденный уже многими авторами во многих исследованиях, позволяет использовать его весьма широко и двигаться дальше, в поисках наибольшей эффективности.

И снова гипофракционирование делает шаг вперед в лучевой терапии рака молочной железы.

Исследование 3 фазы **SAPHIRE** (2017-2022 гг.) (Hoffman ASTRO'24) представило результаты сравнения двух адъювантных режимов облучения у больных с T0-T3, N0-N2a, N3a инвазивным раком молочной железы: 45-50 Гр за 25 фракций против 37,5-40,05 Гр за 15 фракций с включением зон регионарного лимфооттока, а именно парастернальной, подключичной, надключичной областей. Уровень I-II подмышечных лимфоузлов облучали, если не было лимфодиссекции. Разрешалось проведение буста на ложе опухоли или грудную стенку. Всего было включено 324 пациентки. Первичная конечная точка: ≥10% относительной разницы в объеме руки по данным

Продолжение на стр. 13

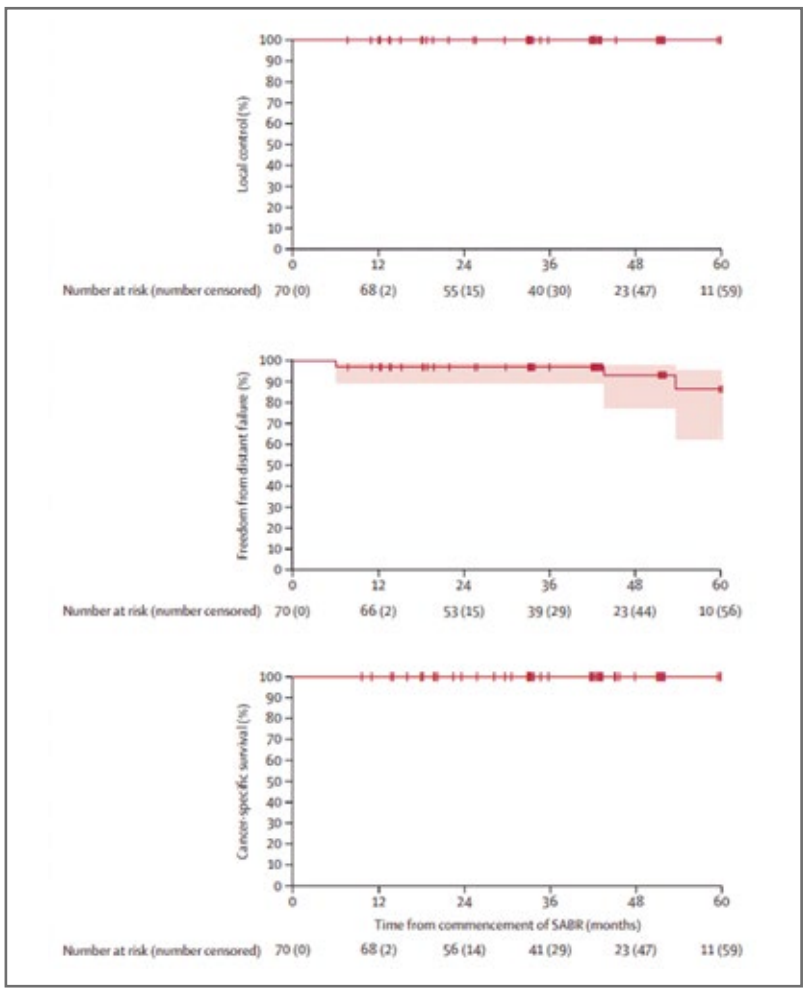


Рисунок 3. *Показатели локального контроля, выживаемости без отдаленных рецидивов и раковоспецифической выживаемости по данным исследования FASTRACK II (Siva S. et al., Lancet Oncol. 2024).*

Начало на стр. 12

перометрии после ЛТ в сравнении с предоперационными изменениями, вторичная – объем лимфедемы по оценке врача.

После наблюдения в 4,75 года (в среднем) исследование не достигло статистически значимой разницы по первичной конечной точке, но показало тенденцию к преимуществу в группе гипофракционирования (29% против 36%, p=0,24). При этом было продемонстрировано статистически значимое различие во вторичной конечной точке – лимфедеме, оцененной врачом (15% против 27%, p<0,001). Любая степень токсичности ≥2 степени была значительно ниже в группе ГФ (52% против 78%, p<0,001). Не было случаев плечевой плексопатии. Частота локорегионального рецидива оказалась очень низкой в целом (около 3%), без существенной разницы между группами.

Гипофракционирование уверенно потеснило конвенциональное облучение и после одномоментной реконструкции. Мы недавно уже представляли результаты одного из подобных исследований от китайских авторов, а на конгрессе ASTRO 2024 были с энтузиазмом встречены данные исследования

RT CHARM/ALLIANCE A221505 (Poppe ASTRO'24).

В работу включено 898 пациентов с односторонним инвазивным раком молочной железы, pT0-2 pN1-2 или pT3N0 (или изначально клинически установленной стадией до НАХТ), которым была запланирована отсроченная или немедленная реконструкция молочной железы. Исключены T4, N3, положительные IMN-узлы. Оценивали частоту осложнений реконструкции молочной железы, острую и позднюю токсичность, частоту рецидивов. Средний период наблюдения составил 4,5 года. Средний возраст больных – 49 лет, у 14% выявлены мутации BRCA1/2, у 67% отмечен ИМТ >25. НАХТ проведена 51% больных, адъювантная химиотерапия – 37%. Среди 572 пациентов, завершивших реконструкцию, у 45% она выполнена немедленно и у 55% – отсрочено (в среднем 265 дней задержки). Только имплантат был установлен у 57% пациентов, аутологичная реконструкция ± имплантат выполнена у 43%.

Все пациенты были рандомизированы в группы либо КФ (50 Гр за 25 фракций), либо ГФ (42,56 Гр за 16 фракций). Первичная конечная точка – композитная частота осложнений реконструкции за 24 месяца с границей 10%.

Первичный анализ «intention-to-treat» показал, что ГФ ЛТ не уступала конвенциональной через 24 месяца по частоте осложнений (P=0,0004) (рис.4). Аналогично, и в анализе «as-treated» гипофракционированная ЛТ также не была хуже обычной (P=0,009).

Через два года после реконструкции у 14% пациентов из группы ГФ возникли осложнения – по сравнению с 12%, которым проводилась КФ ЛТ. Локальные и локорегиональные рецидивы через три года были низкими для обеих групп: 1,9% для КФ и 1,5% для ГФ (рис.5).

Ждем внесения гипофракционированных режимов в официальные клинические рекомендации, дабы не

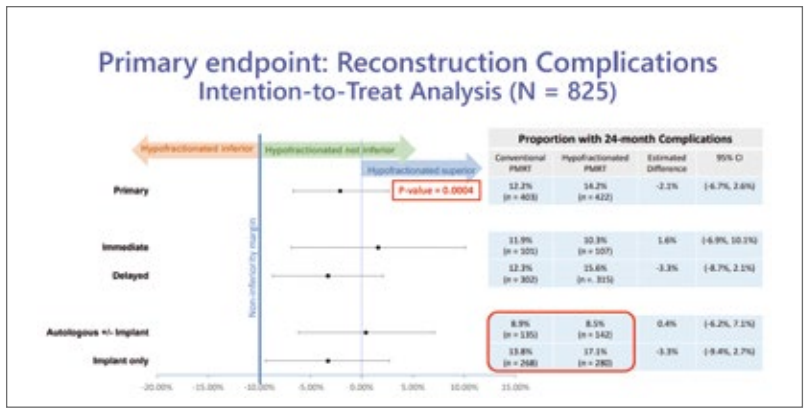


Рисунок 4. *Частота осложнений реконструкции (ITT анализ)*

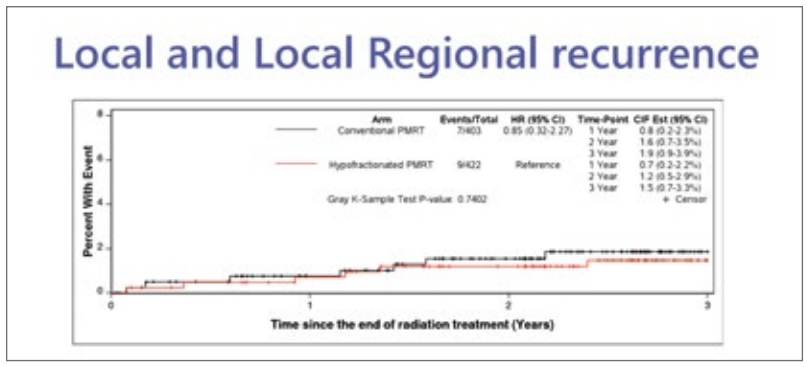


Рисунок 5. *Частота локальных и локорегиональных рецидивов в группах.*

провоцировать проверяющие страховые компании при использовании (разумном и уже обоснованном!) укороченных режимов у подавляющего большинства больных РМЖ на адъювантном этапе в нашей рутинной практике.

Теперь о негативном.

Мелкоклеточный рак легкого. Общая выживаемость даже при локализованном процессе составляет ≈30% в течение 5 лет при стандартном лечении, включающем химиолучевую терапию ± облучение головного мозга с профилактической целью. Недавние исследования с добавлением иммунотерапии к химиотерапии позволили увеличить выживаемость при распространенном МРЛ. И вот исследование NRG/Alliance LU005 протестировало добавление атезолизумаба к одновременной ХЛТ с целью улучшения отдаленных результатов. Всего 544 пациента с LS-SCLC были рандомизированы в период 2019-2023 гг. с опухолями Tx, T1-4 N0-3 M0; все получали ХЛТ по схеме цисплатин/этопозид 1 раз в 3 недели, 4 курса, при этом облучение начиналось со 2 цикла химиотерапии. В объем включались первичная опухоль и вовлеченные лимфатические узлы (>1 см в наименьшем измерении или SUV >3 на момент КТ планирования). В исследуемой группе пациенты получали атезолизумаб одновременно с ХТ и затем продолжали его получать 1 раз в 3 недели на протяжении года или до неприемлемой токсичности/прогрессирования. Стратификация – по выбору схемы химиотерапии (цисплатин против карбоплатина), режиму фракционирования облучения (66 Гр за 33 фракции (53%) против 45 Гр BID (47%)), полу и PS (0/1 против 2). Профилактическое облучение ГМ было рекомендовано для пациентов с полным ответом или близким к полному, его получили 44% больных.

Увы, никакой разницы в отношении первичной конечной точки – ОВ – отмечено не было: ОВ за 1 год составила 83% в группе ХЛТ и 80% – ИТ-ХЛТ. 2-годичная ОВ: ≈ 63% и 59% соответственно, ОВ за 3 года: ≈ 50% и 45%. Медиана ОВ составила ≈ 39 и 33 мес.

ВБП также практически не отличалась, медиана ВБП составила ≈12 мес.

Частота лучевых пневмонитов G3+ была несколько выше в группе ИТ-ХЛТ: 6% против 3%. Независимо от получения атезолизумаба, пациенты, облучавшиеся дважды в день, имели более высокую медиану ОВ (35 против 28 мес.), еще раз демонстрируя возможную эффективность подобного режима (рис.8).

Выбор режима облучения попрежнему остается на откуп радиотерапевтам, хотя, вероятно, стоит предпочесть гиперфракционирование – менее продолжительный курс (3 недели), но не менее эффективный, хотя и требующий некоторой реорганизации в работе отделения. А вот добавление атезолизумаба при ограниченном МРЛ пока не оправдало себя.

Был представлен очередной анализ исследования 2/3 фазы NRG-HN005 (Yom ASTRO'24), касающегося поиска оптимального консервативного подхода к лечению p16+ рака ротоглотки у некурящих пациентов. В настоящее время все большее число подобных больных имеют ассоциацию опухоли с ВПЧ. С одной стороны, это придает уверенности, что лечение будет эффективным у подавляющего большинства больных. С другой стороны, остается неясным вопрос, оправдывают ли возможные лучевые осложнения, как ранние, так и поздние, использование радикальных доз ЛТ и ХТ при этой весьма чувствительной опухоли, ведь пациенты живут достаточно долго. Исследования RTOG 1016 и De-ESCALaTE ранее продемонстрировали отличные результаты стандартной схемы лечения – радикальных доз лучевой терапии на фоне цисплатина у всех пациентов с ВПЧ+ в сравнении с вариантами деэскалации. Исследование NRG-HN002 – рандомизированное исследование 2 фазы, в котором тестировались режимы ЛТ в дозе 60 Гр с или без одновременного цисплатина у некурящих пациентов с локализованными ВПЧ+ опухолями – не показало преимуществ деэскалации. Представленное на конгрессе рандомизированное исследование II/III фазы NRG-HN005 сравнивало две экспериментальные группы, адаптированные из NRG-HN002, с контрольной группой из RTOG 1016.

Всего 382 пациента, кандидаты на цисплатин, с нелеченным p16(+)

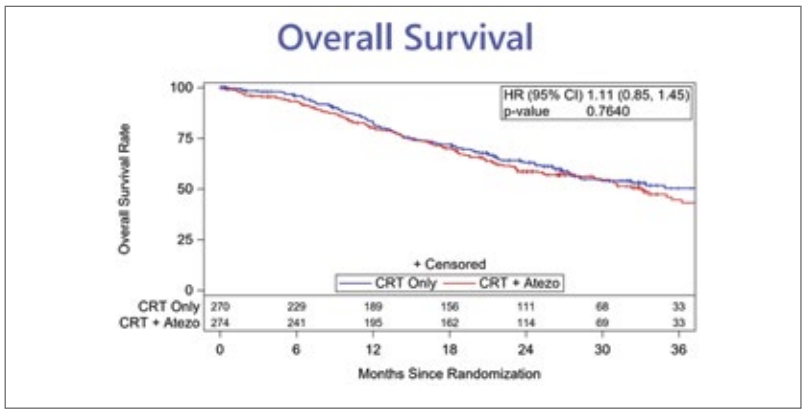


Рисунок 6. *Показатели ОВ в группах*

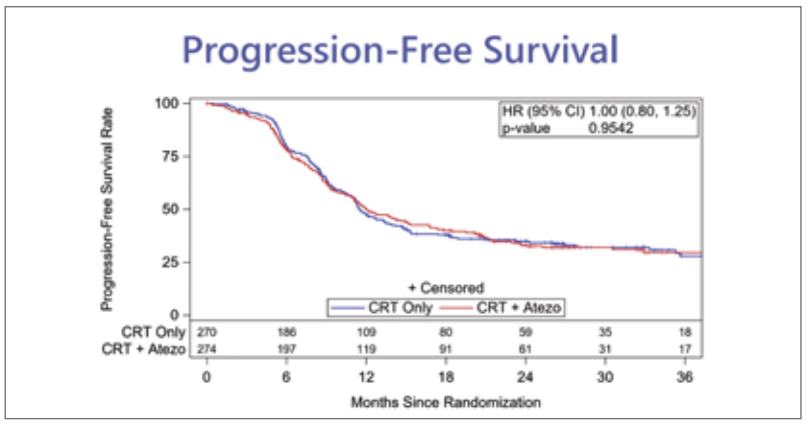


Рисунок 7. *ВБП в группах.*

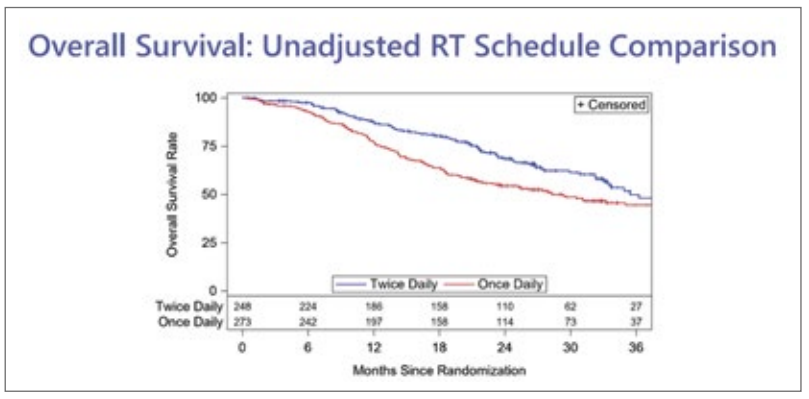


Рисунок 8. *ОВ в зависимости от выбранного режима ЛТ*

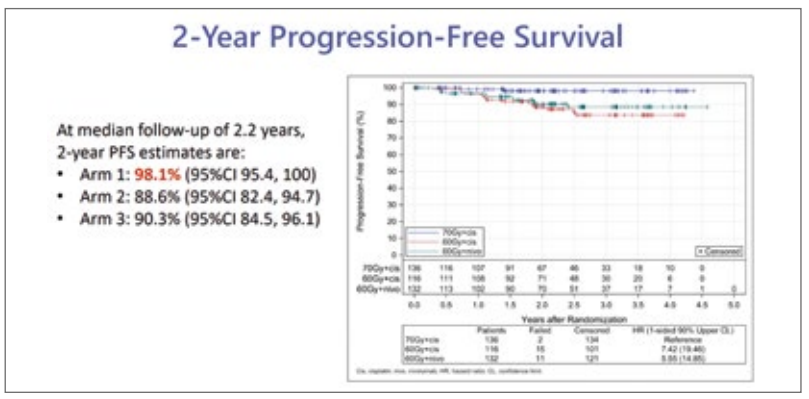


Рисунок 9. *Двухлетняя ВБП в 3 группах сравнения*



Рисунок 10. *Двухлетняя ОВ в группах сравнения*

ОР ранних стадий, не- или малокурящие (≤10 пачка-лет), имели опухоли T1-2N1M0 или T3N0-1M0 и были рандомизированы в 3 группы:

- 70 Гр за шесть недель 6 дней в неделю + 2 введения цисплатина;
- 60 Гр за 6 недель + 2 введения цисплатина;
- 60 Гр за 5 недель (6 фракций в неделю) + ниволумаб 6 циклов.

Набор шел с июля 2019 года по ноябрь 2023 года, но был приостановлен с февраля 2023 года по май 2023 года для прекращения набора в группу 2, после чего рандомизация была продолжена в соотношении 1:1 в группы 1 и 3, но набранные в группу 2 пациенты также были проанализированы.

В итоге – очередной провал деэскалации дозы в сравнении со стандартным лечением (рис.9,10). Разница в ОВ не столь заметна, результаты в целом хорошие, но дальнейшее, более длительное наблюдение наверняка продемонстрирует истину.

Авторы сделали вывод, что хотя деинтенсификация лучевой терапии теоретически обоснованна и хорошо работает у многих подобных пациентов, текущие критерии приемлемости недостаточно точны. Будем ожидать новых исследований в этом направлении.

BIOCAD
Biotechnology Company



BIOCAD — ведущая биотехнологическая компания в России, осуществляющая полный цикл разработки, исследований и производства лекарственных препаратов для лечения онкологических, аутоиммунных и орфанных заболеваний.

Наш приоритет — непрерывная работа над разработкой и производством лекарственных препаратов для улучшения и продления жизни пациентов.

RU.ONK.000995_21.10.2024_v1

68 продуктов в портфеле

>3000 сотрудников

>40 лабораторий

6 промышленных площадок

R&D платформы

Моноклональные антитела

MabNext

Платформа по созданию лекарственных препаратов на основе моноклональных антител

Малые молекулы

ChemNext

Платформа по созданию препаратов химической природы

Генная терапия

GeneNext

Платформа по созданию in vivo и ex vivo генной терапии

ОЛИГОМЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ЛЕГКИЕ: ОПЕРИРОВАТЬ ИЛИ ОБЛУЧАТЬ?

Деньгина Наталья Владимировна

Немало копий было сломано в дискуссиях в отношении оптимального подхода к лечению больных колоректальным раком (КРР) с метастазами в легкие. К слову сказать, этот подход, особенно этап локального лечения, до сих пор не ясен, хотя лекарственная терапия является безусловно определяющим методом.

Китайские авторы решили внести свою лепту, проведя ретроспективный анализ с псевдорандомизацией по результатам лечения 355 пациентов с олигометастазами КРР в легкие, которые получали SBRT или были оперированы в качестве первого метода, включив 251 из них. Больные были распределены по группам хирургического лечения (173 пациента, им производилась краевая резекция, сегментэктомия или лобэктомия) и SBRT (78 больных, средняя доза на очаг – 50 Гр, БЭД – 105 Гр в среднем). Основными показателями для анализа были выбраны выживаемость без интраторакального прогрессирования (ВБИП), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ).

Медиана наблюдения составила 61,6 мес. для пациентов после оперативного лечения и 54,4 мес. для SBRT. Авторами были выявлены значительные различия как в ВБИП, так и в ВБП между группами операции и SBRT (ВБИП: отношение рисков [HR] = 0,50, 95% доверительный интервал [CI] 0,31-0,79; ВБП: HR=0,56, 95% CI 0,36-0,87). Показатели ВБИП через 3 и 5 лет составили 58,6% и 54,8% соответственно после операции и 34,6% и 31,3% соответственно после SBRT (P=0,006). Показатели ВБП через 3 и 5 лет составили 49,4% и 45,2% соответственно после операции и 28,8% и 26,1% – после SBRT (P =0,010). Однако ОВ не была существенно зависима от выбранного лечебного подхода (HR=0,93; 95% CI 0,49-1,76); 3- и 5-летние показатели ОВ составили 85,9% и 73,1% соответственно после операции и 78,9% и 68,7% – после SBRT (P=0,849).

Оба варианта локального лечения были хорошо толерантны, с осложнениями, соответствующими профилю воздействия.

Несмотря на то, что существующие литературные данные в отношении оптимального локального воздействия на олигометастазы КРК противоречивы, большинство авторов сходятся во мнении, что на общую выживаемость выбор не оказывает влияния. SBRT несомненно может стать предпочтительным методом для пациентов с противопоказаниями к операции, хотя проспективное исследование однозначно не помешало бы.

Источник: *Wang Yaqi, et al. Comparison of the Long-term Survival Outcome of Surgery versus Stereotactic Body Radiation Therapy as Initial Local Treatment for Pulmonary Oligometastases from Colorectal Cancer: A Propensity Score Analysis. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. September 2024, in press.*

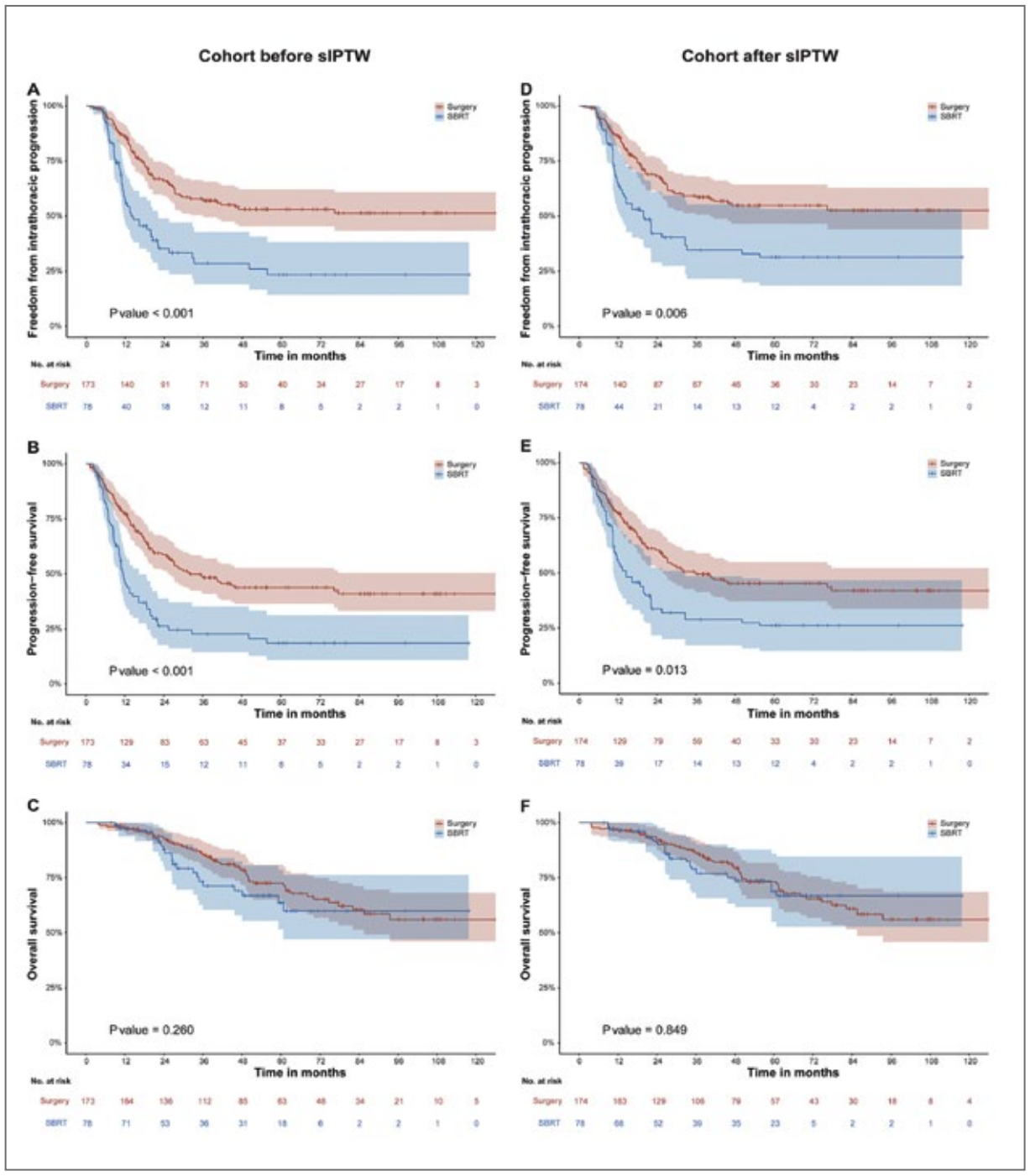


Рисунок 1. *Показатели ВБИП, ВБП и ОВ в результате сопоставления между группами*

BIOCAD НА ЕВРОПЕЙСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ КОНГРЕССЕ ESMO 2024: НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

На Европейском онкологическом конгрессе (ESMO 2024), который прошел в сентябре в Барселоне, биотехнологическая компания BIOCAD представила результаты нескольких ключевых исследований, подтверждающих достижения компании в разработке инновационных онкологических препаратов, направленных на улучшение качества жизни пациентов и повышение эффективности лечения различных типов рака.

Одним из значимых событий конгресса стало представление промежуточных результатов международного исследования фазы III NEO-MIMAJOR, оценивающего эффективность препарата Нурдати® (комбинация нуролимаба и пролголимаба) при лечении меланомы. Данные исследования показывают, что у 51% пациентов, получавших комбинированную терапию, достигнут полный или почти полный патоморфологический ответ. Это указывает на значительное снижение риска рецидива и увеличение шансов на ремиссию у пациентов с меланомой стадии III высокого риска. Профиль безопасности препарата подтвердил ожидаемые результаты и не выявил новых побочных эффектов, что делает эту терапию перспективной для дальнейшего применения.

Кроме того, в рамках постерной сессии были представлены результаты двух исследований, посвященных использованию пегилированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациентов для профилактики фебрильной нейтропении в реальной клинической практике. В исследование DEFENDOR было включено более 3000 пациентов с различными онкологическими заболеваниями. Данные исследования продемонстрировали, что применение препарата Экстимия® способствует поддержанию дозоинтенсивности химиотерапии, снижая риск развития фебрильной нейтропении и обеспечивая запланированный график лечения.

BIOCAD продолжает активно развивать свой научно-исследовательский потенциал, проводя ряд клинических испытаний, направленных на улучшение лечения различных заболеваний. В настоящее время компания проводит двойное слепое рандомизированное исследование BCD-281, в котором изучаются фармакокинетика, безопасность и иммуногенность препарата для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. В исследовании PLANETA-KIDS (BCD-085-16) изучается препарат нетакимаб для детей с тяжелым бляшечным псориазом. Препарат BCD-236 проходит клинические испытания в комбинации с химиотерапией для пациентов с тройным негативным раком молочной железы, направленные на оценку его эффективности и безопасности.

Также значительное внимание уделяется исследованию меланомы в рамках проекта BCD-263-2/UNIVERSE, в котором BIOCAD оценивает сопоставимость своего препарата BCD-263 с Опдиво® у пациентов с распространенной меланомой. В рамках другого проекта — исследования ANB-004–1/BLUEBELL — компания изучает безопасность и эффективность нового генотерапевтического препарата для детей со спинальной мышечной атрофией, что открывает новые горизонты в лечении редких генетических заболеваний.

Петровакс

российская биотехнологическая компания

- Портфель оригинальных лекарственных средств и вакцин, биотехнологических препаратов, брендированных дженериков.
- Биотехнологическое производство полного цикла по стандартам GMP ЕАЭС и ЕС.
- Один из крупнейших экспортеров вакцин и оригинальных препаратов.
- Партнер ведущих мировых фармкомпаний: Pfizer, Abbott, ISU ABXIS, Adimmune, Hengrui.

собственный **R&D** центр

160 млн доз препаратов **в год**

производство соответствует **GMP**

Стратегия развития направлена на обеспечение пациентов современными вакцинами и лекарственными средствами для лечения онкологических и орфанных заболеваний.

www.petrovax.ru

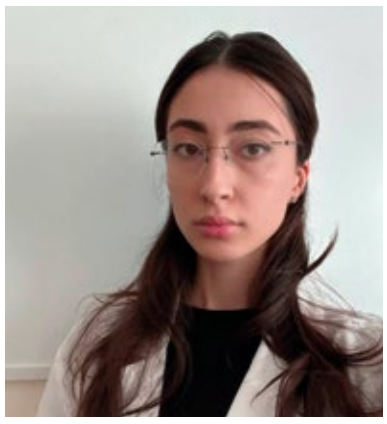
ПРОЧТИ ОБ ЭТОМ РАНЬШЕ, ЧЕМ ТВОЙ ПАЦИЕНТ



Фатеева Анастасия Валерьевна
Заведующая отделом телемедицинских технологий, онколог, химиотерапевт, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток



Исраелян Эдгар Рудикович
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Абдулаева Рукият Шамильевна
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва



Макиев Георгий Георгиевич,
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

КОНСЕНСУСНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (APCCC) 2024

На консенсусной конференции по раку предстательной железы (РПЖ) в 2024 году 120 экспертов ответили на 183 вопроса в отношении диагностики и лечения пациентов с данным заболеванием. Консенсусом считается решение, за которое проголосовали ≥75% респондентов.

Ниже представлены лишь некоторые отдельные вопросы из данного документа, с полным перечнем можно ознакомиться в публикации.

• Тактика в отношении накопления ПСМА в кости без структурных изменений по данным КТ при РПЖ высокого риска – **консенсус не достигнут** (но 75% опрошенных проголосовали за дообследование – остеосцинтиграфия/рентгенография или биопсия).

• По пациентам высокого риска с локализованным РПЖ (согласно критериям STAMPEDE) **консенсус не достигнут**, но 78% опрошенных проголосовали за ЛТ ± АДТ ± абиратерон.

• Пациентам после РПЭ pN0, но с факторами риска (ФР) (ISUP GG ≥4, pT ≥3), R0, неопределяемым уровнем ПСА рекомендовано **наблюдение и спасительная ЛТ при росте ПСА** (93%); в той же ситуации, но при R1 консенсус не достигнут.

• Пациентам с персистирующим ПСА 0,7 нг/мл после РПЭ и тазовой ЛАЭ без факторов риска рекомендовано **незамедлительное лечение** (ЛТ или системная терапия – 82%).

• По пациентам после РПЭ и локальным рецидивом в ложе ПЖ (время до б/х рецидива <18 мес. и/или ISUP GG 4-5) и ВУПСА ≤9 мес., без метастазов **консенсус не достигнут**, но 96% опрошенных предлагают начать либо ЛТ, либо системную терапию.

• Рекомендован ли триплет (АДТ + доцетаксел + антиандроген) пациентам с ГЧРПЖ большого объема метастатического поражения (критерии CHAARTED) – **консенсус не достигнут** (94% опрошенных поддерживают концепцию триплета для всех пациентов без противопоказаний к ХТ либо для отобранной группы больных).

• Пациентам с синхронным ГЧРПЖ с малым объемом метастатического поражения рекомендована **АДТ + антиандроген + ЛТ на первичную опухоль** (82%).

• Единственной мутацией из панели HRR (помимо BRCA2), которую следует лечить PARP-ингибиторами является BRCA1 – **консенсус достигнут** (89%).

• При мутации BRCA2 в 1 линии мКРРПЖ пациентам требуется комбинация антиандрогена и PARP-ингибитора (в фазе ГЧРПЖ пациент получил АДТ ± доцетаксел) – **да** (92%).

• Допустима ли смена одного антиандрогена на другой – **консенус не достигнут**.

• Пациентам с мКРРПЖ, получившим одну линию таксанов и одну линию антиандрогенов, без мутаций в системе HRR, рекомендовано **177Lu-PSMA-617** (96%).

• Не рекомендовать терапию 177Lu-PSMA-617 пациентам с мГЧРПЖ вне клинических исследований – **консенсус достигнут** (93%).

Очень интересные данные, полученные от экспертов в лечении РПЖ. Безусловно, эти рекомендации не являются призывом к действию, но заставляют несколько иначе взглянуть на спорные вопросы (особенно в контексте использования триплетов, PARPi и 177-Lu-PSMA), возникающие в реальной клинической практике.

Источник: *Gillessen Silke, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Report from the 2024 Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC). European Urology. 2024, in press.*

ОДОБРЕНИЕ FDA ОСИМЕРТНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ

25 сентября 2024 года FDA одобрило осимертиниб для лечения местнораспространенного, неоперабельного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии у пациентов с мутациями в EGFR после химиолучевой терапии. Существующий ранее стандарт – это иммунотерапия дурвалумабом для всех пациентов с III стадией. Однако поданализ исследования PACIFIC показал, что ХЛТ с иммунотерапией – не лучший вариант для пациентов с драйверными мутациями (является ли ХЛТ само по себе вариантом излечения для таких пациентов, также является сомнительным).

Осимертиниб – EGFR TKI третьего поколения, предназначенный для лечения опухолей с определенными мутациями в гене EGFR, включая делеции экзона 19 и мутации экзона 21 (L858R). Эти мутации часто ассоциируются с повышенной активацией пути EGFR, что способствует прогрессированию НМРЛ.

Эффективность осимертиниба в LAURA (NCT03521154)

В исследование были включены 216 пациентов с местнораспространенным, неоперабельным НМРЛ III стадии, у которых не наблюдалось прогрессирования заболевания во время или после химиолучевой терапии на основе платины. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения либо осимертиниба 80 мг один раз в день, либо плацебо до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Результаты показали статистически значимое улучшение PFS (первичная точка) в группе осимертиниба:

• отношение рисков для PFS составило 0,16 (95% ДИ 0,10-0,24; p<0,001);

• медиана PFS достигла 39,1 мес. (95% ДИ 31,5-NE) против 5,6 мес. (95% ДИ 3,7-7,4);

• данные по OS все еще незрелые, однако для окончательного анализа зарегистрировано 36% заранее определенных случаев смерти, без тенденции к ухудшению.

Осимертиниб одобрен по данному показанию в рамках проекта Orbis глобальной инициативы Центра передового опыта в области онкологии (OCE) FDA. В рамках проекта FDA сотрудничает с регулирующими органами Австралии (TGA), Канады (Health Canada) и Швейцарии (Swissmedic), что обеспечивает синхронизацию обзора заявок на лекарства между центрами.

Хотелось бы, конечно, дождаться созревания OS. Интересно также посмотреть в подобном исследовании на результаты подхода с началом на TKI и последующей операцией после достижения резектабельности.

Тем не менее, эти результаты открывают перспективы для оптимизации лечения пациентов с НМРЛ III стадии и потенциально могут улучшить исходы лечения при условии своевременного применения.

10-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CHECKMATE067: КАК ИММУНОТЕРАПИЯ ИЗМЕНИЛА ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЕЛАНОМОЙ

Результаты исследования демонстрируют долгосрочные преимущества выживаемости при применении ниволумаба в комбинации с ипилимумабом, а также при монотерапии ниволумабом по сравнению с ипилимумабом.

Основные результаты исследования:

Медиана общей выживаемости (OS): 71,9 мес. на ниволумабе + ипилимумаб, 36,9 мес. на ниволумабе и 19,9 мес. на ипилимумабе.

Медиана меланомоспецифической выживаемости (MSS): более 120 мес. для комбинации ниволумаб + ипилимумаб (37% пациентов были живы к концу исследования), 49,4 мес. для ниволумаба и 21,9 мес. для ипилимумаба.

Среди пациентов, которые были живы и не имели прогрессирования в течение трех лет, 10-летняя MSS составила 96% в группе ниволумаб + ипилимумаб, 97% в группе ниволумаба и 88% в группе ипилимумаба.

Несмотря на значительный прогресс в лечении прогрессирующей меланомы, нежелательные явления (НЯ) остаются важной проблемой, особенно в контексте применения терапии ипилимумабом. Поэтому современные исследования стремятся уменьшить количество НЯ, сохраняя при этом эффективность лечения.

Ожидается, что новые методы, такие как комбинированная терапия с анти-PD1 и анти-LAG3 агентами, могут обеспечить такую же эффективность, как терапия ипилимумабом, но с меньшим количеством неприемлемых НЯ.

Хотя результаты исследования CheckMate 067 продемонстрировали значительные улучшения в выживаемости, около 40% пациентов не ответили на комбинированную терапию. Новые перспективные исследования, такие как триплетная терапия с анти-CTLA4, анти-PD1 и анти-LAG3 агентами, показывают обнадеживающие результаты.

В исследовании RELATIVITY-048 была показана 48-месячная общая выживаемость 72% при использовании триплетной терапии, что можно назвать многообещающими, однако ранними данными. Для подтверждения этих результатов требуются дальнейшие масштабные исследования.

Источник: Larkin J, et al. LBA43 10-y survival outcomes from the phase III CheckMate 067 trial of nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. Annals of Oncology. Vol. 35, S1234-S1235.

ДОЗА ПРЕДНИЗОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА МИНЕРАЛКОРТИЦИЗМА ПРИ ПРИЕМЕ АБИРАТЕРОНА АЦЕТАТА: ДАННЫЕ ИЗ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Ранее в небольшом исследовании II фазы было продемонстрировано, что преднизон в дозе 5 мг 2 раза в сутки и дексаметазон 0,5 мг 1 раз в сутки наиболее эффективны в отношении профилактики синдрома минералкортицизма на фоне приема абиратерона ацетата (АА).

В JCO представлен крупный ретроспективный анализ [1] из базы данных пациентов с диссеминированным РПЖ, которым проводилась терапия АА с преднизоном в 2 дозовых режимах: 5 мг 2 раза в сутки (n=550) и 5 мг 1 раз в сутки (n=507). Целью исследования явилось определение наилучшей дозы преднизона для профилактики синдрома минералкортицизма (гипертензия и/или гипокалиемия) в течение 24 недель от старта приема препарата. Оценка проявлений синдрома проводилась по клиническим и лабораторным данным и кодам МКБ.

Результаты анализа:

- Частота развития гипокалиемии 3 степени – 7% vs 3% (ОР 0,47; p=0,010) в группах 5 мг 1 р/сутки и 5 мг 2 р/сутки соответственно.
- Частота развития гипертензии 2/3 степени – 78% vs 65% (ОР 0,80; p=0,004) в группах 5 мг 1 р/сутки и 2 р/сутки соответственно.
- По МКБ гипокалиемия (ОР 0,55; p=0,003) и гипертензия (ОР 0,66; p<0,001) реже наблюдались в группе 5 мг 2 р/сутки.
- Среди пациентов двух сравниваемых групп не было различий в гипергликемии (p=0,881) и изменении ИМТ (p=0,298).

Уверены, что у практикующих онкологов хоть раз, да возникала мысль о редукции дозы преднизона для пациентов, получающих АА, учитывая все нежелательные явления стероидов (метаболический синдром, остеопороз и т.д.). Результаты небольшого рандомизированного и крупного ретроспективного исследований говорят о том, что преднизон в дозе 5 мг 2 раза в сутки является наиболее эффективным дозовым режимом для профилактики синдрома минералкортицизма.

Источник: *M. Goryachok, A. Nicklawsky, H. Ahmad, C. Geiger, et al. Effect of Prednisone Dosing on Mineralocorticoid-Related Side Effects With Abiraterone in Prostate Cancer. JCO: Oncology Practice. Oct 21, 2024.*

НЕРЕДКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ РЕДКИХ ОПУХОЛЕЙ

Редкие опухоли – уникальные виды злокачественных новообразований, представляющие собой крайне фрагментированную группу. Важно знать разницу между редкими видами рака и редкими заболеваниями. Редкие виды рака, по определению NCI, проявляются менее чем в 15 случаях на 100 000 человек ежегодно. В Европе редкие виды рака определяются как случаи с заболеваемостью менее 6 на 100 000 человек в год. Это применимо к таким видам, как саркома Капоши, частота которой составляет 0,34 на 100 000 человек, и саркома Юинга, частота которой составляет 0,13. И наоборот, редкие заболевания определяются как те, которые поражают менее 5 из 10 000 человек.

В настоящее время, по данным EURACAN, известно 300 различных редких видов злокачественных опухолей, включая широко известные примеры, такие как карцинома Меркеля, карцинома тимуса, мультиформная глиобластома, гепатобластома, саркома Юинга, саркома Капоши и другие. Внутри этих редких групп существует дальнейшая фрагментация опухолей со многими различными гистологическими или молекулярными подтипами. Например, для сарком или опухолей головного мозга, которые составляют 1-2% всех видов рака, выделяют более 150 различных подтипов.

Проблема редких видов рака заключается в их низкой частоте встречаемости, что является ограничивающим фактором для проведения клинических исследований. А их пятилетняя относительная выживаемость хуже (47%) по сравнению с более частыми злокачественными новообразованиями (65%). В связи с чем существует консенсус в отношении того, что патоморфологическая диагностика и первичное лечение редких видов рака, в частности, должны быть сосредоточены в референс-центрах.

Несмотря на это, в области редких опухолей не прекращаются все возможные клинические исследования, направленные на поиск эффективных стратегий противоопухолевой терапии на разных этапах лечения. В этом году так или иначе на различных международных конференциях, а также в зарубежных журналах появлялись интересные данные по лечению редких опухолей. Больший интерес представляют собой результаты исследований или серий клинических случаев с применением уже известных и доступных опций лекарственной терапии.

Итак, совсем недавно в JAMA oncology [1] опубликованы результаты исследования II фазы по оценке эффективности комбинированной иммунотаргетной терапии у пациентов с анапластическим раком щитовидной железы. Как известно, в настоящее время доказано, что только одна из этих мутаций – BRAF V600E – может быть клинически значимой и чувствительной к таргетной терапии. В 2018 году FDA одобрило комбинацию ингибитора BRAF дабрафениба с ингибитором MEK траметинибом для анапластического рака щитовидной железы с наличием мутации в гене BRAF V600E. А для пациентов без BRAF мутации одобренных эффективных методов лечения нет. В единственном исследовании с иммунотерапией частота ответа и медиана ОВ составили 19% и 5,9 мес. (95% ДИ 2,4-NE) соответственно.

В исследование были включены 43 пациента, которых разделили на 3 когорты в зависимости от выявленного типа драйверных мутаций:

1 когорта (n=19): пациенты с мутацией BRAF V600E, которые получили лечение комбинацией вемурафениба с кобиметинибом и атезолизумабом;

2 когорта (n=21): пациенты с мутациями RAS (NRAS, KRAS или HRAS) или NF1/2, которые получили лечение кобиметинибом и атезолизумабом;

3 когорта (n=3): пациенты без мутаций, которым назначалась комбинация атезолизумаба с бевацизумабом.

Первичной конечной точкой в исследовании стала оценка общей выживаемости (ОВ), вторичными конечными точками – частота объективных ответов (ЧОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

В результате при медиане наблюдения 18,9 мес. медиана ОВ для всей когорты составила 18,2 мес. (95% ДИ 7,79-43,24). Медиана ОВ для 1 когорты составила 43,24 мес. (95% ДИ 16-NE), а медиана ВБП составила 13,93 мес. (95% ДИ 6,60-64,13) с медианой времени наблюдения 42,14 мес. (95% ДИ 2,66-72,11). Медиана ОВ для 2 когорты составила 8,74 мес. (95% ДИ 5,13-36,96) с медианой ВБП 4,80 мес. (95% ДИ 1,84-14,69), при медиане времени наблюдения 8,74 мес. (95% ДИ 0,43-55,92). Кривые Каплана-Мейера представлены на рисунке 1. Результаты по 3 когорте в этом исследовании отсутствуют в связи с её ранним закрытием в самом начале исследования.

Частота объективных ответов для отдельных когорт составила 50% (когорта BRAF) и 14% (когорта RAS/NF). 15 больных с анапластическим раком щитовидной железы (36%) в исследуемых когортах получали лечение дольше 12 месяцев, а 20 (48%) были живы в течение 2 лет. 12 пациентов имели локорегионарные опухоли, которые стали резектабельными на фоне исследуемого лечения. Все, кроме 1 из этих пациентов, которые были признаны операбельными после лечения, перенесли хирургическое вмешательство во время клинического исследования (в когорте 1 – 9 пациентов, в когорте 2 – 2 пациента), из которых 8 из 11 (73%) все еще живы.

Исследование II фазы PECATI (NCT04710628) [2], представленное в этом году на конгрессе ESMO 2024, – еще одна демонстрация потенциальной эффективности известных и доступных препаратов в комбинированном режиме для редких опухолей. В этом исследовании изучалась эффективность пембролизумаба 200 мг с ежедневным приемом ленватиниба в дозе 20 мг у пациентов с платиновой рефрактерной прогрессирующей В3-тимомой и карциномой тимуса (n=43), ранее получивших хотя бы одну линию терапию. Лечение назначалось до прогрессирования или непереносимой токсичности или максимальной продолжительностью лечения до 35 циклов.

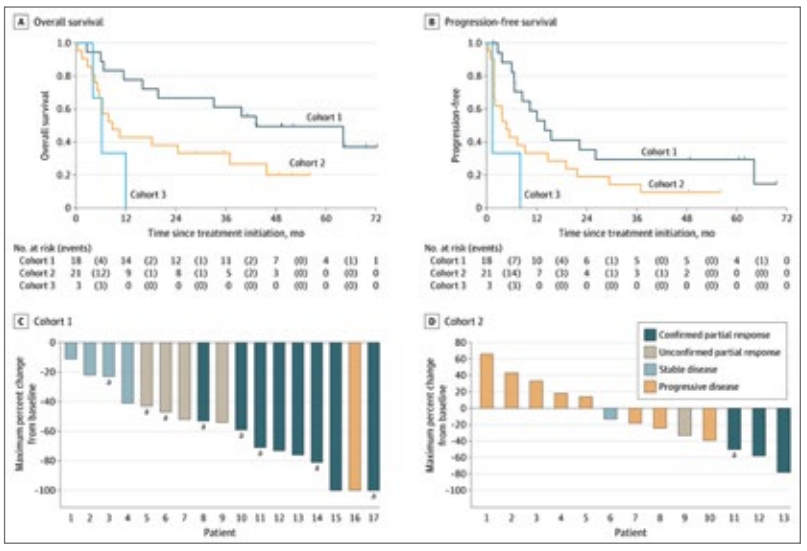


Рисунок 1

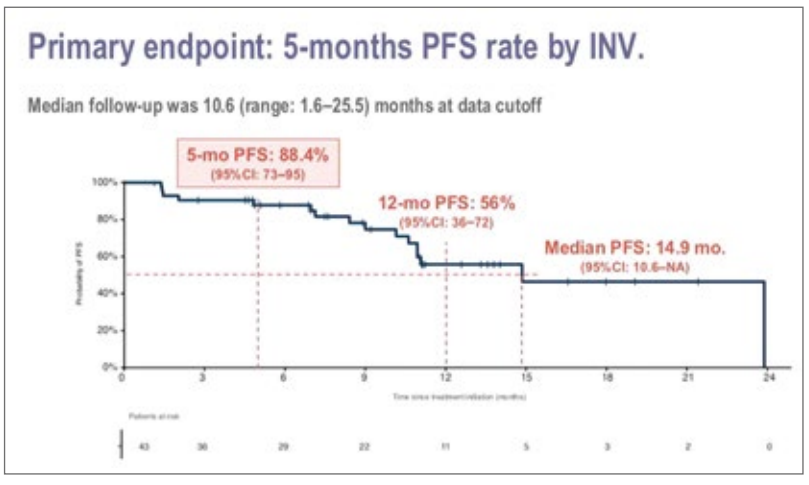


Рисунок 2

В качестве первичной конечной точки оценивалась 5-месячная ВБП. После медианы наблюдения 10,6 мес. 5-месячная частота ВБП составила 88,4% (95% ДИ 73-95%), что соответствует первичной конечной точке исследования (рисунок 2). Медиана ВБП составила 14,9 мес. (95 ДИ 10,6-NE), с частотой ВБП за 12 месяцев 56% (95% ДИ 36-72%). ЧОО составила 23,3% (95% ДИ 11,8-38,6%), при этом не наблюдалось полных ответов, отмечено 10 частичных ответов (23,3%), у 2 пациентов (4,7%) наступило прогрессирование заболевания, у 22 (51,2%) стабилизация наступила через 24 недели. Медиана продолжительности ответа составила 8,2 мес. (95% ДИ 6,1-NE).

Показатели ОВ в течение 5 и 12 месяцев составили 95% (95% ДИ 83-99%) и 85% (95% ДИ 67-94%) соответственно. Медиана ОВ не была достигнута в течение почти 11-месячного периода наблюдения.

Подгрупповой анализ ВБП в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и интенсивности дозы ленватиниба (без снижения дозы [56%] по сравнению со снижением дозы в течение первых 8 недель [44%]) показал следующее: среди пациентов с PD-L1 <1% частота ВБП за 5 месяцев составила 94% (95% ДИ 63-99%) по сравнению с 78% (95% ДИ 46-92%) в группе PD-L1 ≥1%, с медианой ВБП 11 мес. (95% ДИ 10-NE) и 10 мес. (95% ДИ 5-NE) соответственно. По уровню экспрессии PD-L1 различия оказались незначимыми. Но вот интенсивность дозы оказала значимое влияние на снижение ВБП среди тех пациентов, где доза ленватиниба была редуцирована (медиана ВБП 8,4 мес. против 23,9 мес. соответственно; p<0,001).

Безусловно, найти подходящее лечение для редких и агрессивных опухолей является сложной задачей. И появление новых клинически значимых опций для таких групп пациентов всегда радует. Эти два исследования демонстрируют нам неплохие результаты эффективности комбинированной терапии чек-пойнт ингибиторами с таргетной терапией или ингибиторами протеинкиназ, что может привести к потенциально новым стандартам лечения этих когорт пациентов.

Источники:

1. Maria E. Cabanillas, et al. JAMA Oncol. Published online: October 24, 2024. doi:10.1001/jamaoncol.2024.4729.

2. Remon J, Bironzo P, Girard N, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in pretreated advanced B3-thymoma and thymic carcinoma: PECATI, single arm phase II clinical trial. Presented at: ESMO Congress 2024; September 12-16, 2024; Barcelona, Spain. Abstract LBA83.

Материал подготовила
А.В. Фатеева

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Применение лучевой терапии (ЛТ) при локализованном раке желудка (РЖ) прошло через несколько этапов развития, начиная с ранних исследований, направленных на улучшение локального контроля заболевания, и заканчивая внедрением и оценки эффективности современных технологий, таких как интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT). Рассмотрим ключевые исследования этого пути в хронологическом порядке.

В начале 2000-х годов исследователи пытались рассмотреть вопрос об эффективности лучевой терапии в неоадъювантном подходе, что нашло отражение в ряде клинических испытаний, направленных на повышение резектабельности опухолей. В литературном обзоре A. Biondi и соавт., посвященном неоадъювантной ЛТ РЖ, были продемонстрированы результаты нескольких исследований по применению предоперационной ЛТ для увеличения R0–резекции (рис. 1) [1].

Данные вышеуказанных исследований демонстрируют положительные результаты по применению ЛТ в неоадъювантном режиме, тем не менее остаются вопросы, связанные с токсичностью лечения и ее влиянием на возможность проведения оперативного вмешательства. Авторы также выявили значительные различия в ответе на терапию, что поднимало вопросы о необходимости более точного отбора пациентов, которые получат максимальную пользу от такой комбинации [2-12]. В то время как ранние исследования, посвященные неоадъювантной ЛТ, демонстрировали преимущество в плане повышения резектабельности, вопрос о долгосрочной выживаемости оставался открытым.

Также была попытка рассмотреть ЛТ в адъювантном подходе. Mansouri H. и соавт. оценили эффективность адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с применением 5-фторурацила. В группе ХЛТ 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 60,9% против 36% в группе контроля (HR 1,35, 95% ДИ: 1,03–1,78; p = 0,029). Тем не менее, проведение ХЛТ ассоциировано с высокой частотой нежелательных явлений. Наиболее частой причиной прерывания лечения в группе ХЛТ была токсичность в 50% случаев [13].

В 2001 году было опубликовано крупное рандомизированное исследование Intergroup 0116, в котором приняли участие 556 пациентов, где также попытались оценить эффективность адъювантной ХЛТ после резекции рака желудка. Пациенты после оперативного лечения разделены в 2 группы - ХЛТ в СОД=45 Гр с применением 5-фторурацила и группа контроля. Медиана общей выживаемости (ОВ) в исследуемой группе составила 36 месяцев vs 27 месяцев в группе наблюдения (HR 1,35, 95% ДИ: 1,09-1,66; p=0,005). Частота локорегионарных рецидивов в группе ХЛТ снизилась до 19%, тогда как в группе наблюдения составила 29% (HR 1,52, 95% ДИ: 1,23- 1,86; p <0,001). Несмотря на значительные преимущества адъювантной ХЛТ в повышении ОВ и снижении частоты рецидивов, у 41% пациентов в исследуемой группе наблюдалась токсичность 3-4 степени [14].

Ref.	Phase	Selection criteria	Study arms	No. of patients	R0 resection (%)	Pathologic CR (%)	Median survival (mo)
Zhang *et al*[36]	RCT	EGJ	40 Gy EBRT + surgery *vs* surgery alone	370 (171 + 199)	89.5	0	5-yr OS 30% *vs* 20%
Shchepotin *et al*[37]	RCT	M0 resectable and unresectable	Surgery alone *vs* 20 Gy EBRT *vs* 20 Gy EBRT + Hy	293 (98 + 100 + 95)	NS	NS	5-yr OS 21.3%
Skoropad *et al*[38]	RCT	M0 resectable + EGJ	20 Gy EBRT + Hy + 20 Gy IORT *vs* surgery alone	122 (59 + 53)	66	0	16
Safran *et al*[39]	Phase I	Unresectable M0	45 Gy EBRT+ Paclitaxel	27	NS	11	2-yr OS 35%
Lowy *et al*[40]	Phase I	T > 2, Any N, M0	45 Gy EBRT, 5-FU	24	75	11	NS
Ajani *et al*[41]	Phase II	T > 2, Any N	5FU, LV, P + 45 Gy EBRT, 5FU	33	70	30	34
Ajani *et al*[42]	Phase II	M0 resectable + EGJ	FP, paclitaxel + 45 Gy EBRT, 5FU	41	78	20	> 36
Allal *et al*[43]	Phase I	T3-T4, N+	FP, Leucovorin + 31.2–45.6 Gy EBRT	19	NS	5	5-yr OS 35%
Ajani *et al*[44]	Phase II	M0 resectable	FP, LV, P + 45 Gy EBRT, 5FU, cis	49	63	26	23
Stahl *et al*[45] POET trial	Phase III RCT	EGJ	PFL × 3 + 30 Gy + cisplatin/ etoposide + surgery *vs* PFL × 2, 5 + surgery	126 (62+64)	72 *vs* 69	15.6 *vs* 2.0	33.1 *vs* 21.1
Van Hagen *et al*[48] CROSS trial	Phase III RCT	Esophageal or EGJ cancer	Carboplatin + paclitaxel + 41.1Gy + surgery *vs* surgery alone	366 (178 + 188)	92 *vs* 69	29 (CRT + surgery)	49.9 *vs* 24

R0: Curative (R0) resections; CR: Complete response; GEJ: Gastro-esophageal junction; RCT: Randomized controlled trial; EBRT: External beam radiotherapy; IORT: Intraoperative radiotherapy; Hy: Hypertermia; FP: Fluorouracil and cisplatin; LV: Leucovorin; NS: Not stated; OS: Overall survival.

Рисунок 1. *Предоперационная химиолучевая терапия при раке желудка и пищеводно-желудочного перехода*

В России и большинстве западных стран подходы к лечению резектабельного рака желудка традиционно ограничиваются периоперационной химиотерапией (ХТ) в комбинации с оперативным лечением. ЛТ в лечении РЖ используется исключительно с гемостатической либо паллиативной целями, при наличии выраженного болевого синдрома, кровоточивости, дисфагии, при наличии метастатического поражения костей. Между тем вопрос о целесообразности использования предоперационной ХЛТ для резектабельного рака желудка, возможно, считается решенным, учитывая результаты рандомизированного исследования III фазы TOPGEAR, которое было представлено в 2024 году на ESMO [15]. В данном исследовании пациенты с аденокарциномой желудка или кардио-эзофагеального перехода были рандомизированы в две группы: в первой пациенты получали 3 цикла ECF или 4 цикла FLOT, а во второй – те же режимы, но на 1 цикл меньше, и ХЛТ в СОД 45 Гр за 25 фракций с инфузией фторурацила до хирургического лечения. После оперативного вмешательства – 4 курса адъюватной ХТ в аналогичном режиме в обеих группах (рис. 2). В качестве первичной конечной точки была выбрана ОВ, вторичные точки – ВБП, частота полного патоморфологического ответа, токсичность.

В группе ХЛТ частота полного патоморфологического ответа составила 16,8% по сравнению с 8,0% в группе только ХТ (p <0.0001). При этом частота достижения R0-резекций статистически значимо не отличалась – 87,7% в группе ХТ и 92,4% в группе ХЛТ (p=0.09). Добавление ХЛТ к стандартной периоперационной ХТ не только не улучшило ОВ, но даже и несколько вредило (медиана, 46.4 мес. против 49.4 мес., HR 1.05, p=0.70) (рис. 3). Медиана ВБП существенно не различалась между группами – 31,8 мес. и 31.4 мес. для групп ХТ и ХЛТ соответственно.

Исследование TOPGEAR подтвердило отсутствие эффекта от ХЛТ при резектабельном РЖ. В стандартной клинической практике мы так не делаем и теперь уже наверняка не будем делать.

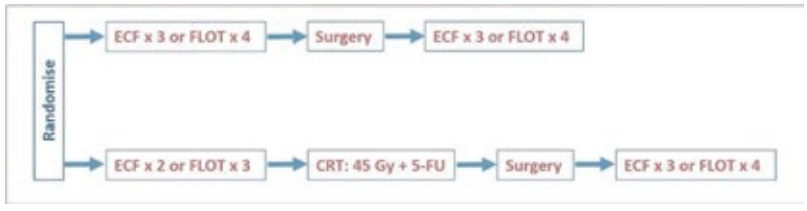


Рисунок 2. *Схема исследования TOPGEAR*

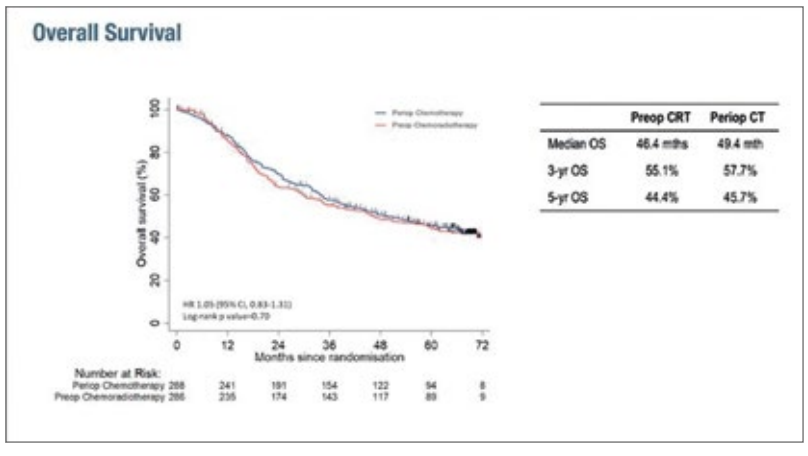


Рисунок 3. *Первичная конечная точка - общая выживаемость*

Литература:

1. *Biondi A, Lirosi MC, D'Ugo D, et al. Neo-adjuvant chemo(radio)therapy in gastric cancer: Current status and future perspectives. World J Gastrointest Oncol. 2015 Dec 15;7(12):389-400. doi: 10.4251/wjgo.v7.i12.389.*
2. *Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;42:929–934. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00280-6.*
3. *Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. Surg Oncol. 1994;3:37–44. doi: 10.1016/0960-7404(94)90022-1.*
4. *Skoropad V, Berdov B, Zagrebin V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. J Surg Oncol. 2002;80:72–78. doi: 10.1002/jso.10102.*
5. *Safran H, King TP, Choy H, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. J Clin Oncol. 1997;15:901–907. doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.901.*
6. *Lowy AM, Feig BW, Janjan N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2001;8:519–524. doi: 10.1007/s10434-001-0519-1.*
7. *Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:2774–2780. doi: 10.1200/JCO.2004.01.015.*
8. *Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. J Clin Oncol. 2005;23:1237–1244. doi: 10.1200/JCO.2005.01.305.*
9. *Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:1286–1289. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.033.*
10. *Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. J Clin Oncol. 2006;24:3953–3958. doi: 10.1200/JCO.2006.06.4840.*
11. *Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 2009;27:851–856. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.*
12. *van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012;366:2074–2084. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.*
13. *Mansouri H, Zemni I, Achouri L, et al. Chemoradiotherapy or chemotherapy as adjuvant treatment for resected gastric cancer: should we use selection criteria? Rep Pract Oncol Radiother. 2021 Apr 14;26(2):266-280. doi: 10.5603/RPOR.a2021.0040. PMID: 34211778; PMCID: PMC8241305.*
14. *Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001 Sep 6;345(10):725-30. doi: 10.1056/NEJMoa010187. PMID: 11547741.*
15. *Leong T et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. N Engl J Med. 2024 Sep 14. doi: 10.1056/NEJMoa2405195.*

Материал подготовили:
Абдулаева Рукият Шамильевна,
Макиев Георгий Георгиевич

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С МУТАЦИЯМИ В 19 ИЛИ 21 ЭКЗОНАХ ГЕНА EGFR



Боровков Иван Максимович
Врач-онколог, аспирант отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, медицинский переводчик в сфере профессиональной коммуникации, Москва

Одними из наиболее распространенных таргетируемых генетических альтераций у пациентов с аденокарциномой легкого являются мутации в гене EGFR, встречающиеся у 10% пациентов в европеоидной, 19% – негроидной и 50% – монголоидной популяции. Сегодня идентификация мутации в 19 или 21 экзонах гена приобрела критическое значение, способное значительно изменить тактику лечения пациента и кратно улучшить прогноз заболевания. При этом изменения коснулись практически всех областей лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Исследование FLAURA впервые показало возможность применения осимертиниба в 1 линии терапии у больных с диссеминированным процессом. Новый на тот момент подход ассоциировался с достоверным улучшением медианы общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 38,6 и 17,2 мес. по сравнению с 31,8 мес. (ОР 0,80; p=0,046) и 8,5 мес. (ОР 0,46; p<0,001) в группе тирозинкиназных ингибиторов 1 поколения (эрлотиниб/гефитиниб) [1]. Волна успеха мотивировала инициацию целого ряда новых работ. Так, исследование ADAURA показало, что назначение осимертиниба в адъювантном режиме характеризовалось значимым увеличением 5-летней ОВ до 85% (при II-IIIa ст.) и 88% (при Ib-IIIa ст.) по сравнению с 73% и 78% в группе плацебо (ОР 0,49; p<0,001) [2]. Исследование LAURA, в свою очередь, продемонстрировало эффективность консолидирующей терапии осимертинибом после химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространенным НМРЛ по радикальной программе. Авторы показали, что подобный подход коррелирует с достоверным улучшением медианы ВБП до 39,1 мес. по сравнению с 5,6 мес. в группе плацебо (ОР 0,16; p<0,001), а показатель 3-летней ОВ в двух группах составляет, соответственно, 84% и 74% (ОР 0,81 при зрелости данных 20%) [3]. Несмотря на неоднозначные данные по общей выживаемости, малое число пациентов неазиатской популяции и пересечение соответствующих кривых ОР на графике forest-plot, данный протокол уже был зарегистрирован FDA 25 сентября 2024 года для общей популяции больных с чувствительными мутациями EGFR (рис.1) [4-5].

Казалось бы, «золотой стандарт» лечения пациентов с мутацией в гене EGFR найден. Однако 2024 год внес несколько весомых правок. Так, авторы FLAURA2 продемонстрировали, что первая линия лечения диссеминированного заболевания может быть интенсифицирована за счет добавления к осимертинибу платиносодержащей химиотерапии [6]. Исследование включало 557 пациентов и рандомизировало их в соотношении 1:1 на экспериментальную (4 введения осимертиниба + ХТ, далее поддерживающая терапия осимертинибом и пеметрекседом) и контрольную (осимертиниб) группы. Было показано, что комбинированный подход позволяет достоверно увеличить 2-летнюю ВБП до 57% по сравнению с 41% при монотерапии осимертинибом, а медиана ВБП в группах составляет 25,5 мес. против 16,7 мес. (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49-0,79; p<0,0001). При этом наибольшее расхождение кривых выживаемости отмечалось в группе с исходным поражением ЦНС до начала лечения – 24,9 мес. против 13,8 мес. (ОР 0,47; 95% ДИ 0,33-0,66). Для сравнения, в группе без метастазов в ЦНС медиана ВБП составила 27,6 мес. на фоне химиотаргетной терапии и 21,0 мес. при монотерапии осимертинибом (ОР 0,75; 95% ДИ 0,55-1,03) (рис.2). К сожалению, добавление к осимертинибу химиотерапии неизбежно сопровождалось ростом числа нежелательных явлений (НЯ) ≥3 ст. до 64% по сравнению с 27% в группе контроля, что послужило причиной преждевременной остановки лечения у 11% и 6% пациентов соответственно.

Новая опция была разработана и для пациентов с противопоказаниями к проведению платиносодержащей химиотерапии. Авторы исследования MARIPOSA сравнили эффективность применения в 1 линии осимертиниба (контрольная группа) и новой комбинации EGFR-ингибитора лазертиниба и MEK-ингибитора амивантамаба (экспериментальная группа) [7]. Анализируемая популяция была аналогична таковой в FLAURA2 и включила всего 1074 пациента с чувствительными мутациями EGFR. При медиане наблюдения в 22 месяца медиана выживаемости без прогрессирования в экспериментальной и контрольной группах составила, соответственно, 23,7 и 16,6 мес. (ОР 0,70; 95% ДИ 0,58-0,85; p<0,001) (рис.3A). При этом дополнительный анализ не выявил различий в эффективности монотерапии осимертинибом и лазертинибом (рис.3B). Оценка ОВ при проведении интервального анализа на 24 месяце наблюдения показала увеличение 2-летней выживаемости в экспериментальной группе до 74% по сравнению с 69% в группе контроля (ОР 0,80), однако данные пока не зрелые. Как и в исследовании FLAURA2, комбинированный подход ассоциировался с увеличением частоты НЯ ≥3 ст., составившей в двух группах 75% и 49%. Выраженная токсичность, высокая стоимость и сопоставимые с FLAURA2 отдаленные результаты были неоднозначно встречены онкологическим сообществом, однако протокол был одобрен FDA 20 августа 2024 года [8].

На основании вышеперечисленных работ можно уверенно сказать, что идентификация чувствительных мутаций EGFR как при локализованном, так и при распространенном опухолевом процессе на сегодняшний день является однозначным показанием для назначения ингибиторов 3 поколения, характеризующихся крайне высокими результатами лечения. Но остаются ли у таких пациентов эффективные опции для последующей терапии?

Ранее ретроспективный анализ из исследования Impower150 показал, что применение квадриплета АВСР (атезолизумаб, бевацизумаб, карбоплатин, паклитаксел) у пациентов, ранее получавших ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) I поколения, характеризовалось улучшением медианы ВБП до 9,7 мес. по сравнению с 6,1 мес. в группе тройной комбинации (карбоплатин, паклитаксел, бевацизумаб) (ОР 0,59), но сопровождалось развитием нежелательных явлений 3-4 ст. у 55,7% пациентов и аутоиммунных НЯ 1-2 ст. у 77,4% [9]. Несколько меньшую эффективность после терапии ИТК показала комбинации синтилимаба и ХТ в исследовании ORIENT-31 [10]. При медиане в 14,4-15,1 мес. медиана выживаемости без прогрессирования в комбинированной группе составила 5,5 мес. по сравнению с 4,3 мес. в группе ХТ. На момент проведения интервального анализа в июле 2022 года в группе комбинированного подхода было также отмечено увеличение медианы общей выживаемости до 20,5 мес. против 19,2 мес. в группе ХТ. Как можно заметить, исследование продемонстрировало достаточно скромные результаты лечения, в связи с чем в марте 2022 года FDA отказало в регистрации данной схемы, а наибольшую популярность на какое-то время приобрела четверная схема из исследования Impower150. Эффективность АВСР была также изучена в исследовании ATTLAS, включившем 228 пациентов с распространенным EGFR-/ALK-мут. НМРЛ, ранее получавших таргетное лечение [11].

Продолжение на стр. 21

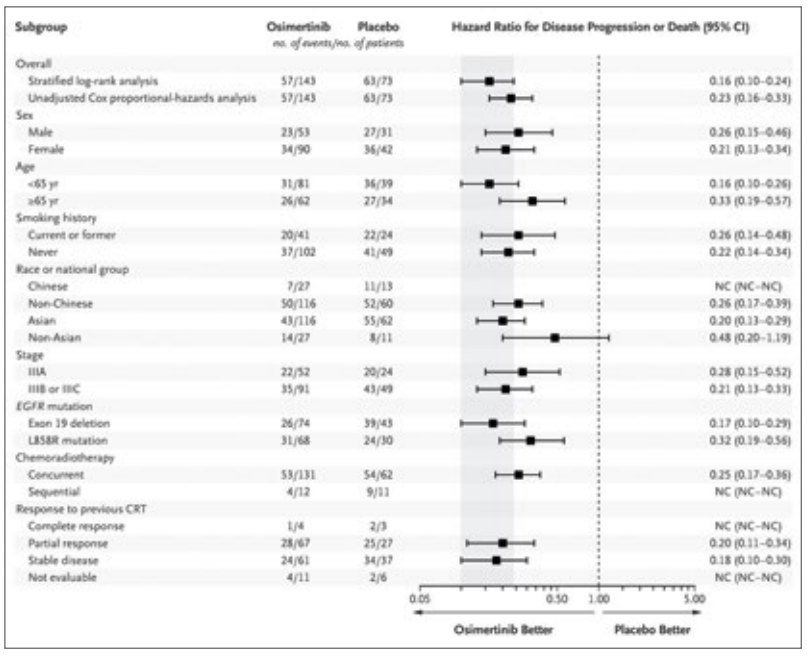


Рисунок 1. *Подгрупповой анализ исследования LAURA*

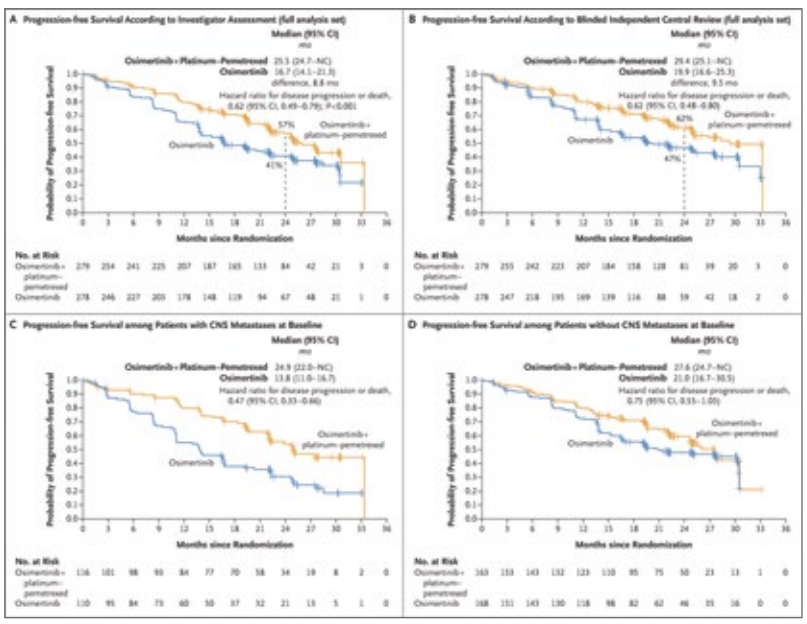


Рисунок 2. *Выживаемость без прогрессирования в исследовании FLAURA2*

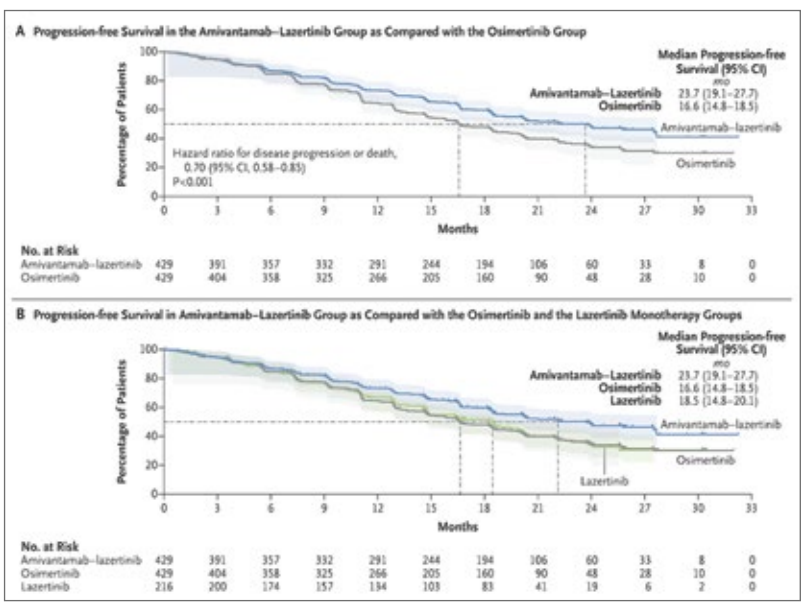


Рисунок 3. *Выживаемость без прогрессирования в исследовании MARIPOSA*

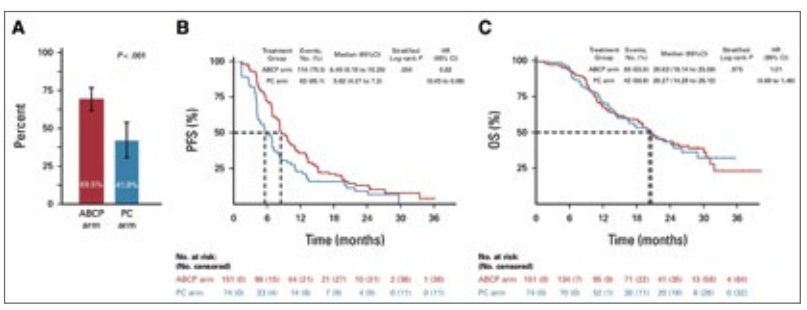


Рисунок 4. *Безрецидивная и общая выживаемость в исследовании ATTLAS*

Начало на стр. 20

Показатель медианы выживаемости без прогрессирования в группах АВСР и ХТ составил 8,48 и 5,62 мес. соответственно (ОР 0,62; p=0,004), однако общая выживаемость между группами статистически достоверно не различалась (20,63 и 20,27 мес.; p=0,975) (рис.4). Данные по токсичности соотносились с результатами Impower150.

Однако подгрупповой анализ ATTLAS подчеркнул ряд важных нюансов. Во-первых, значимый выигрыш определялся только у пациентов с метастазами в головном мозге (ГМ) и отсутствовал у больных без поражения ГМ (ОР 0,32 и 0,92). Во-вторых, комбинация АВРС демонстрировала сравнительно высокий эффект лишь у пациентов, ранее получавших ИТК 1-2 поколения, но не работала у больных после осимертиниба в 1 или 2-3 линиях, хоть данные результаты и могут быть обусловлены недостаточным количеством подобных больных в исследовании. Напротив, предикторами высокой эффективности служили приобретенная мутация T790M и статус PD-L1 >1% (определенный с помощью SP263) (рис.5). Полученная при подгрупповом анализе картина соответствует результатам исследования CheckMate 722, оценившего эффективность сочетанного применения ниволумаба и ХТ по сравнению с ХТ (медиана ВБП 5,6 и 5,4 мес.), в связи с чем детально описываться не будет [12].

Но даже квадриплет уже не является наиболее актуальным подходом к терапии 2 линии. Новым лидером и претендентом на звание стандарта стала комбинация МЕК-ингибитора амивантамаба и платиносодержащей химиотерапии, показавшая в исследовании MARIPOSA-2 достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования до 8,3 мес. по сравнению с 6,3 мес. в группе амивантамаб + лазертиниб + ХТ (ОР 0,44; p<0,001) и 4,2 мес. в группе ХТ (ОР 0,48; p<0,001) (рис.5) [13]. Помимо этого, комбинация характеризовалась прекрасным интракардиальным контролем заболевания (12,5, 12,8 и 8,3 мес.), но сопровождались значительным увеличением токсичности с частотой НЯ 3-4 ст. до 72% (ами-ХТ) и 92% (ами-лаз-ХТ) по сравнению с 48% (ХТ). Подгрупповой анализ показал, что комбинации амивантанаба и ХТ сохраняла свою эффективность во всех подгруппах и не зависела от возраста, наличия метастазов в головном мозге, типа мутации (Ex19del или L858R) или номера линии терапии. Данная схема незамедлительно получила регистрацию FDA и уже успела вытеснить комбинацию АВСР из клинических рекомендаций NCCN.

Таким образом, дальнейшее изучение новых препаратов и их комбинаций при лечении EGFR-мутированного немелкоклеточного рака легкого является крайне перспективным направлением онкологии. Отдельный интерес на данный момент представляет оценка возможности речелленджа осимертиниба у пациентов в последующих линиях. Литературные и клинические данные по этому вопросу крайне ограничены и представлены преимущественно работами дизайна case-report и небольшими ретроспективными анализами [14-15]. Так, в 2023 году Natalie F. и соавт. представили на ASCO свой опыт повторного назначения осимертиниба у 17 пациентов. Медиана количества линий терапии составила 4, а медиана длительности интервала от прекращения осимертиниба до его возобновления – 13,8 мес. Частичный ответ был достигнут у 13% пациентов, стабилизация – у 38%, а средняя длительность сохранения эффекта составила 7,5 мес., что демонстрирует потенциал подобного подхода [16]. Однако насколько он будет применим и необходим у широкой популяции больных с разными клинико-молекулярными характеристиками – вопрос, требующий рассмотрения уже в рамках более крупных и детальных работ.

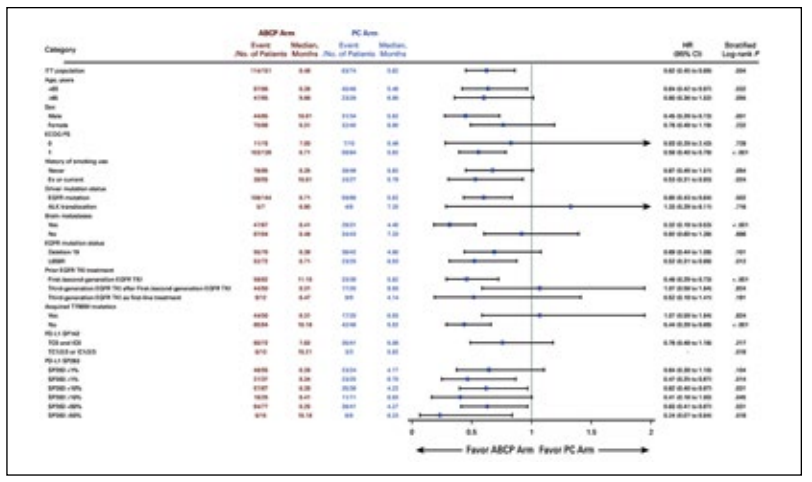


Рисунок 5. *Подгрупповой анализ исследования ATTLAS*

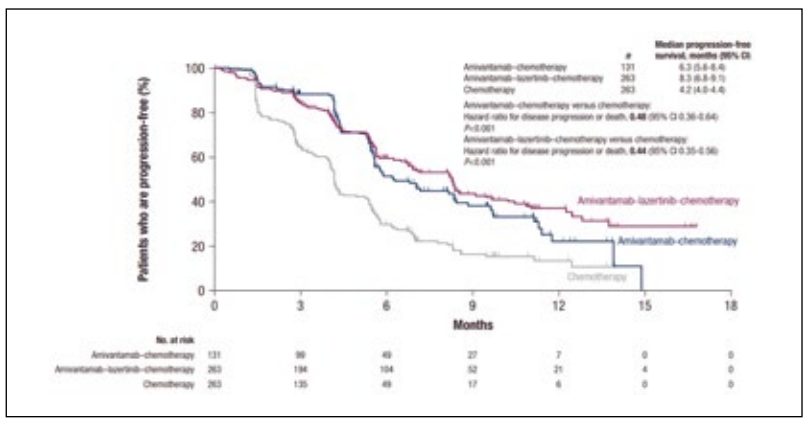


Рисунок 6. *Выживаемость без прогрессирования в MARIPOSA-2*

Источники:

1. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 378: 113-125.

2. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, et al.; ADAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2023 Jul 13; 389(2): 137-147. doi: 10.1056/NEJMoa2304594. Epub 2023 Jun 4. PMID: 37272535.

3. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, et al.; LAURA Trial Investigators. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2024 Aug 15; 391(7): 585-597. doi: 10.1056/NEJMoa2402614. Epub 2024 Jun 2. PMID: 38828946.

4. www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-osimertinib-locally-advanced-unresectable-stage-iii-non-small-cell-lung-cancer.

5. www.rosoncoweb.ru/news/oncology/2024/10/23.

6. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, et. al; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023 Nov 23; 389(21): 1935-1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37937763.

7. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, et. al; MARIPOSA Investigators. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EG.

8. www.onclive.com/view/fda-approves-first-line-amivantamab-plus-lazertinib-for-egfr-advanced-nsclc.

9. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et. al; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 Jun 14; 378(24): 2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29863955.

10. Lu S, Wu L, Jian H, Cheng Y, Wang Q, et. al. Sintilimab plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): second interim analysis from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2023 Jul; 11(7): 624-636. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00135-2. Epub 2023 May 5. PMID: 37156249.

11. Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, et. al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATTLAS, KCSG-LU19-04). J Clin Oncol. 2024 Apr 10; 42(11): 1241-1251. doi: 10.1200/JCO.23.01891. Epub 2023 Oct 20. Erratum in: J Clin Oncol. 2024 Aug 1; 42(22): 2725. doi: 10.1200/JCO.24.01092. PMID: 37861993; PMCID: PMC11095857.

12. Mok T, Nakagawa K, Park K, Ohe Y, Girard N, et.al. Nivolumab Plus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer After Disease Progression on Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Final Results of CheckMate 722. J Clin Oncol. 2024 Apr 10; 42(11): 1252-1264. doi: 10.1200/JCO.23.01017. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38252907; PMCID: PMC11095864.

13. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, et. al; MARIPOSA-2 Investigators. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. Ann Oncol. 2024 Jan; 35(1): 77-90. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.117. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37879444.

14. Ahn JH. Successful osimertinib retreatment after extremely early onset severe pneumonitis in first-line treatment of lung adenocarcinoma. Thorac Cancer. 2020 Sep; 11(9): 2713-2716. doi: 10.1111/1759-7714.13565. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32666714; PMCID: PMC7471046.

15. Dwyer LJ, Singhal N, Yu B, Kao S. Successful Osimertinib Rechallenge After Relapse Following Adjuvant Osimertinib: A Case Report. J Thorac Oncol. 2024 Apr; 19(4): 650-652. doi: 10.1016/j.jtho.2024.01.001. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38340108.

16. Natalie F. Uy, et al. Osimertinib rechallenge in advanced EGFR non-small cell lung cancer patients. JCO. 2023; 41: e21196-e21196. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e21196.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗОТЕЛИОМА ПЛЕВРЫ: ОСТАЛОСЬ ЛИ МЕСТО ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ?

Мезотелиома плевры (МП) является достаточно редким и крайне агрессивным онкологическим заболеванием, характеризующимся быстрым течением и поздней клинической манифестацией. Несмотря на активное изучение заболевания и появление большого разнообразия терапевтических и хирургических подходов, выработка лечебной тактики сложно поддается стандартизации, а непосредственные и отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными даже при локальных стадиях процесса.

Основными лечебными подходами при операбельной эпителиоидной МП (I-IIIa ст.) мезотелиоме остаются пеметрексед-содержащая химиотерапия, хирургические вмешательства разного объема и, в ряде случаев, адъювантная лучевая терапия («тримодальная терапия»). По литературным данным, подобный подход обеспечивает медиану общей выживаемости (ОВ), не превышающую 12-28 месяцев [1]. Но тут возникает вопрос, чем обусловлен подобный диапазон выживаемости и каким должен быть оптимальный объем хирургического вмешательства.

На данный момент известны 3 основные хирургические опции – экстраплевральная пневмонэктомия (ЭПП), декортикация плевры (ДП) и парциальная плеврэктомия (ПП). Применимость ЭПП в рамках тримодального подхода была впервые изучена в исследовании MARS еще в 2011 году, когда Treasure T. и соавт. показали негативное влияние данного объема на непосредственные и отдаленные результаты лечения [1]. Экстраплевральная пневмонэктомия была успешно выполнена лишь у 16 из 24 запланированных пациентов, а медиана общей выживаемости в группах с хирургией и без нее составила соответственно 14,4 мес. и 19,5 мес. (ОР 1,90; 95% ДИ 0,92-3,93; p=0,082) (рис.1). Адъювантная лучевая терапия была проведена у 8 пациентов, а показатель периоперационной смертности составил 12,5% (n=3). Подобные результаты привели к прекращению исследования и отказу от дальнейшего изучения данного подхода.

Но являются ли декортикация плевры и парциальная плеврэктомия более эффективными хирургическими вмешательствами?

Попытку ответить на данный вопрос предприняли авторы представленного в январе 2024 года ретроспективного исследования из референсного Национального

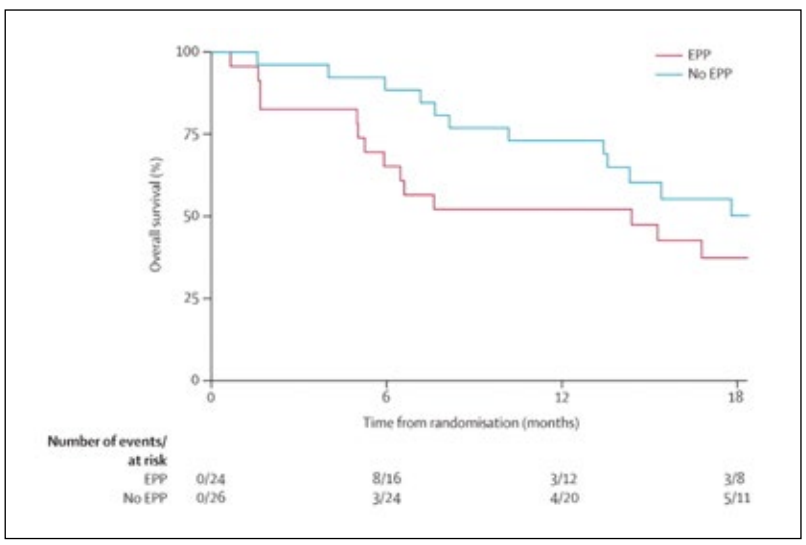


Рисунок 1. *Общая выживаемость в исследовании MARS*

института онкологии в Милане (Istituto Nazionale dei Tumori) [2]. Работа включила 243 пациента, которым в период с 2003 по 2020 гг. было проведено комбинированное/комплексное лечение с выполнением экстраплевральной пневмонэктомии (20,2%, n=49),

Продолжение на стр. 22

Начало на стр. 21

декортикации плевры (23,8%, n=58) или парциальной плеврэктомии (56,0%, n=136). Декортикация плевры оказалась наиболее эффективным подходом, обеспечивающим увеличение медианы ОВ до 28,8 мес. по сравнению с 14,5 мес. и 18,6 мес. в группах экстраплевральной пневмонэктомии и парциальной плеврэктомии соответственно, а показатель 10-летней общей выживаемости в трех группах составил 16%, 1,8% и 0% (p<0,001) (рис.2). Авторы не уточняют стадию заболевания включенных пациентов и частоту послеоперационных осложнений в исследуемых группах, однако демонстрируют достоверное улучшение онкологического прогноза при выполнении ДП, что соотносится с реальной клинической практикой в крупных профильных центрах.

Таким образом, список хирургических опций продолжает сужаться, и определяется претендент на звание «золотого стандарта» при мезотелиоме плевры. Однако уже хорошо известные результаты исследования MARS с медианой ОВ 19,5 мес. у пациентов без хирургического вмешательства невольно поднимают иной вопрос: насколько вообще необходимо хирургическое лечение при МП?

Возможным источником ответов для нас становится рандомизированное исследование MARS-2, промежуточные результаты которого были представлены в июне 2024 года [3]. Исследовательский протокол включил 335 пациентов и рандомизировал их в группы комбинированного лечения (ДП и периоперационная химиотерапия, n=169) и самостоятельной химиотерапии (n=166). У превалирующего числа пациентов распространенность заболевания соответствовала cT1-2 (65% в экспериментальной группе и 71% в контрольной группе) и N0 (72% в обеих группах), а лучевая терапия применялась у 19% и 18% соответственно. При медиане наблюдения в 22,4 мес. медиана общей выживаемости составила 19,3 мес. в группе комбинированного лечения и 24,8 мес. в группе самостоятельной химиотерапии (p=0,019), а отношение рисков (ОР) на момент 42 месяцев наблюдения (место пересечения кривых Каплана-Майера) – 1,28 (p=0,032) (рис.3A). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) между группами достоверно не различалась (10,6 и 11,0 мес.; ОР 0,90; p=0,33). В то же время, экспериментальная группа характеризовалась высокой частотой развития нежелательных явлений ≥3 ст. (318 против 169 в группе контроля, p<0,0001) и достоверным снижением качества жизни по данным шкалы EORTC HRQoL. Также авторы проанализировали влияние гистологического варианта на исход лечения. Было показано, что неэпителиоидные формы МП характеризовались худшими отдаленными результатами (p=0,049), которые также не улучшались при добавлении хирургического компонента (рис.3B).

Однако не все авторы сообщают о низкой эффективности хирургического лечения мезотелиомы плевры. Так, в 2017 году Friedberg JS и соавторы в ретроспективном анализе данных 73 пациентов с преимущественно местнораспространенным (III ст., 50%) и диссеминированным опухолевым процессом (39%) представили обратные результаты [4]. Было показано, что выполнение расширенной декортикации плевры с лимфодиссекцией и интраоперационной фотодинамической терапией (ФДТ) в общей популяции больных ассоциировалось с увеличением медианы ОВ и ВБП до 36 и 14 мес., а в подгруппе пациентов с N0 (26%, n=19) – до 87 и 27 мес. соответственно (рис.4). Помимо ФДТ, большей части пациентов проводилась предили послеоперационная пеметрексед-содержащая химиотерапия. Лечение характеризовалась приемлемым профилем безопасности с показателями 30- и 90-дневной летальности в 3% и 4% соответственно, а в структуре послеоперационных осложнений преобладали фибрилляция предсердий (28%), пневмония (28%), продленный сброс воздуха по дренажу (23%), тромбоз глубоких вен (23%) и дыхательная недостаточность, требующая выполнения трахеостомии (19%).

Таким образом, мы видим гетерогенную картину. С одной стороны, крупные проспективные рандомизированные исследования демонстрируют полную неэффективность практически любых хирургических вмешательств при локализованной мезотелиоме плевры. С другой же стороны, ретроспективный анализ данных показывает весьма заметное улучшение отдаленных результатов лечения при выполнении обычной или расширенной декортикации плевры даже при высокой распространенности процесса с медианой ОВ, приближающейся к 2-3 годам. Хватает ли у нас данных, чтобы вынести окончательный вердикт? Маловероятно. Но возможная разгадка может лежать и в сфере системной противоопухолевой терапии, в частности, в лице иммунотерапии. Так, применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба в исследовании CheckMate743 [5] приводило к увеличению медианы ОВ 18,1 мес. по сравнению с 14,1 мес. в группе стандартной химиотерапии, а сочетание пембролизумаба с ХТ в KEYNOTE-483 [6] ассоциировалось с увеличением медианы ОВ до 17,3 мес. по сравнению с 16,1 мес. в группе контроля. Однако данные препараты изучались только при неоперабельном или диссеминированном заболевании и не зарегистрированы у пациентов с «операбельным» процессом, в связи с чем единственным потенциальным способом улучшения прогноза таких больных является попытка интенсификации лечения за счет локального хирургического контроля. Возможно, в ближайшем будущем ингибиторы контрольных точек станут частью пред-/послеоперационной терапии (например, как при немелкоклеточном раке легкого или колоректальном раке) и укрепят хирургический метод в правах полноценного и эффективного метода лечения эпителиодной мезотелимы плевры. А до тех пор МП остается крайне неоднородным заболеванием, требующим индивидуального и мультидисциплинарного подхода к определению тактики для каждого конкретного пациента с применением всех средств, способных даже потенциально привести к улучшению отдаленных результатов лечения.

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул., д.25, стр.1, 2 этаж
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 11. 2024

Распространяется бесплатно.

При перепечатке материалов необходимо получить разрешение редакции.

Источники:

1. Treasure T, et al.; MARS trialists. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol. 2011 Aug; 12(8): 763-72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70149-8. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21723781; PMCID: PMC3148430.

2. Orlandi R, et al. Long-Term Survival Analysis of Pleural Mesothelioma Patients Undergoing Surgery: Brief Report From a Tertiary Referral Centre. Clin Lung Cancer. 2024 Jan; 25(1): e5-e10. doi: 10.1016/j.cllc.2023.10.010. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37980239.

3. Lim E, et al.; MARS 2 Investigators. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2024 Jun; 12(6): 457-466. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00119-X. Epub 2024 May 10. PMID: 38740044; PMCID: PMC11136673.

4. Friedberg JS, et al. Extended Pleurectomy-Decortication-Based Treatment for Advanced Stage Epithelial Mesothelioma Yielding a Median Survival of Nearly Three Years. Ann Thorac Surg. 2017 Mar; 103(3): 912-919. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.08.071. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27825687; PMCID: PMC5568093.

5. Peters S, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol. 2022 May; 33(5): 488-499. doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.074. Epub 2022 Feb 3.

6. Chu Q, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023 Dec 16; 402 (10419): 2295-2306. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01613-6. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37931632.

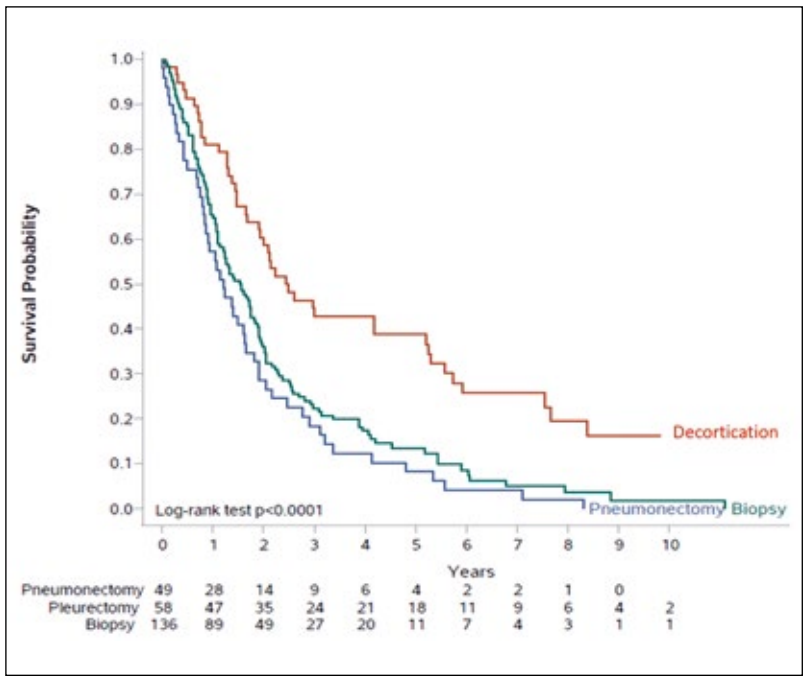


Рисунок 2. *Общая выживаемость по данным Национального института онкологии, г. Милан*

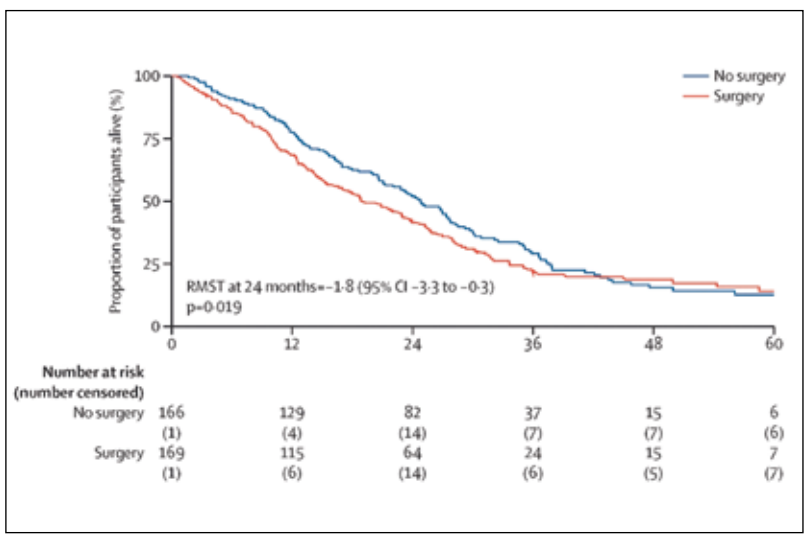


Рисунок 3A. *Общая выживаемость в исследовании MARS-2*

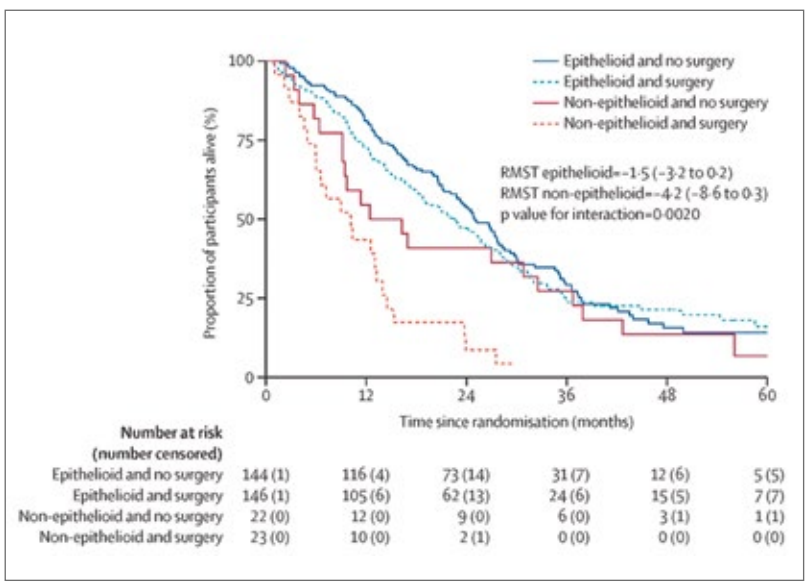


Рисунок 3B. *Общая выживаемость при разных гистологических вариантах МП в MARS-2*

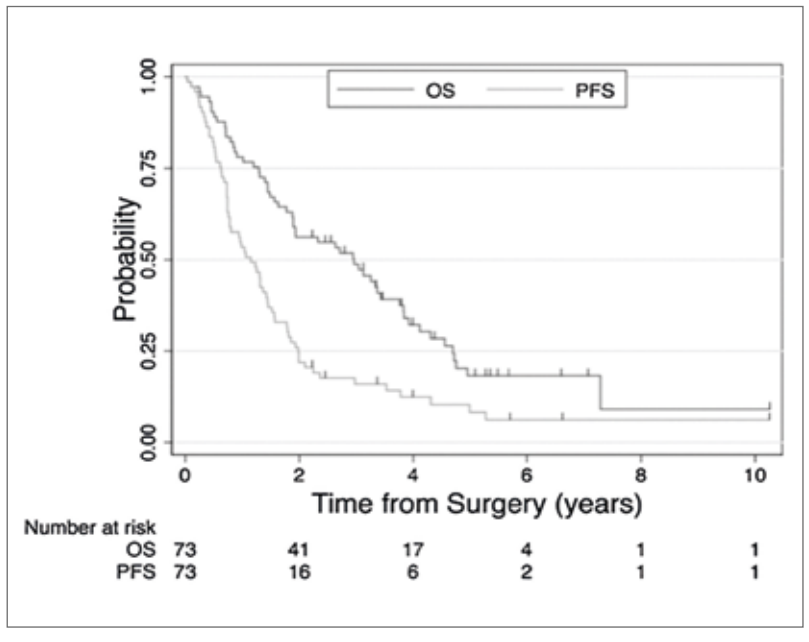


Рисунок 4. *Общая и безрецидивная выживаемость в исследовании Friedberg JS*

«А ВОТ БЫЛ У МЕНЯ СЛУЧАЙ…» ИЛИ «ОХОТНИЧЬИ» ЗАПИСКИ ОНКОЛОГОВ

МИНИИНВАЗИВНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ПИЩЕВОДА ИЗ КОМБИНИРОВАННОГО ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО И ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА В РАМКАХ ЛЕЧЕБНОЙ СХЕМЫ CROSS У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РАКОМ





Агафонов Иван Александрович
Торакальный хирург хирургического отделения №3 ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер», Владимир

Шейко Андрей Владимирович
Заведующий радиотерапевтическим отделением №2, врач-радиотерапевт, ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер», Владимир

Миниинвазивная эзофагэктомия (МИЭ) – собирательное понятие, объединяющее разнородные группы операций по экстирпации или субтотальной резекции пищевода с использованием малотравматичных методик. При таких операциях осуществляется доступ в брюшную и плевральную полость. В литературе к миниинвазивным эзофагэктомиям причисляют как операции с использованием одного миниинвазивного и другого классического доступа (лапароскопия + торакотомия или лапаротомия + торакоскопия), так и операции, выполненные из синхронных миниинвазивных доступов (лапароскопия + торакоскопия) [1]. Разнородность группы МИЭ и отсутствие общепринятой терминологии делают затруднительным проведение корректных сравнительных мультицентровых исследований миниинвазивных и традиционных методик оперативного вмешательства.

Существующие метаанализы указывают на ряд преимуществ МИЭ над традиционной операцией. К ним относятся снижение внутрибольничной летальности, снижение выраженности послеоперационной боли, снижение частоты легочных осложнений и сердечных аритмий, снижение интраоперационной кровопотери, укорочение срока пребывания больных в палатах интенсивной терапии, ранняя активизация и более быстрая реабилитация больных [1-5]. Также не вызывает сомнений хороший косметический эффект. К недостаткам МИЭ относят увеличение продолжительности операции 349 (290-380) минут (против 319 (255-375) минут открытых операций), сложность освоения методики [1,2,4]. Онкологическая радикальность не имеет существенных различий в обеих группах. Так, количество удаляемых лимфатических узлов при МИЭ и традиционной операции существенно не различается (20,4±3,8 и 21,1±4,3 соответственно). Показатели безрецидивной и общей выживаемости также не имеют статистически значимых различий [6-9]. Существенных отличий в частоте возникновения несостоятельности анастомозов и некроза желудочного трансплантата также не отмечено [10-13]. На частоту несостоятельности эзофагогастроанастомоза наибольшее влияние оказывает способ выполнения самого анастомоза и состояние кровоснабжения анастомозируемых органов. Влияние же способа доступа (торакоскопия или торакотомия) на частоту несостоятельности сомнительно. Частота несостоятельностей эзофагогастроанастомоза остается постоянной на протяжении многих лет и варьирует от 10% до 25% при расположении анастомоза в плевральной полости [10,12,13] и 13-15% при локализации анастомоза на шее [9,11,12]. Летальность в данной группе пациентов достигает 60%. При этом ряд авторов, описывающих низкую частоту несостоятельности анастомоза [14,15], указывают на важность формирования двухрядного эзофагогастроанастомоза полностью ручным способом или при помощи дополнительного укрытия механического шва узловыми швами. Также важную роль играет укрытие механического шва желудочного стебля.

Миниинвазивные методики хирургического лечения кардиоэзофагеального рака не так широко описаны в литературе. Исследование Zhang и соавт., опубликованное в 2023 году, продемонстрировало низкую частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений, высокую безопасность и широкий диапазон лимфодиссекции. Примечательно, что проведенная неоадъювантная химиолучевая терапия или иммунотерапия не оказали статистически значимого влияния на количество удаленных лимфатических узлов, продолжительность операции и интраоперационную кровопотерю (p>0,05) [16].

Клинический случай

Пациент 57 лет, мужчина, болен с мая 2024 года, когда появилось затруднение прохождения твердой пищи по пищеводу. Обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства с жалобами на дисфагию и загрудинные боли (в анамнезе – острый инфаркт миокарда от марта 2024 года). Обследован. При фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) выявлено образование нижней трети пищевода, выполнена биопсия опухоли. Гистологически – плоскоклеточная карцинома. Направлен в Онкологический диспансер г. Владимир (ОКОД) в июне 2024 года. Консультированы гистологические препараты. Гистология: низкодифференцированная плоскоклеточная неороговевающая карцинома пищевода. Консультированы данные компьютерной томографии (КТ): выявлены КТ-признаки рака кардиоэзофагеального перехода; аденопатия супрапилорического лимфоузла – больше данных за метастаз. При повторной ФЭГДС в ОКОД выявлена эндоскопическая картина рака кардиоэзофагеального перехода с переходом на нижнюю треть пищевода (на уровне кардиоэзофагеального перехода по задней стенке – опухолевый процесс со смешанной формой роста с инфильтрацией слизистой оболочки и с изъязвлением полигональной формы, края процесса бугристо гипертрофированы, в дне изъязвления детрит, размеры процесса 2,0×2,5 см, не нарушает проходимость; проксимальный полюс опухоли на 1 см выше Z-линии, дистальный полюс процесса расположен на уровне верхнего края желудочных складок). С целью уточнения распространенности первичной опухоли и регионарного метастазирования выполнена ПЭТ-КТ: поражение регионарных лимфоузлов (3 узла чревной группы) остается сомнительным. В июле 2024 года

Продолжение на стр. 24

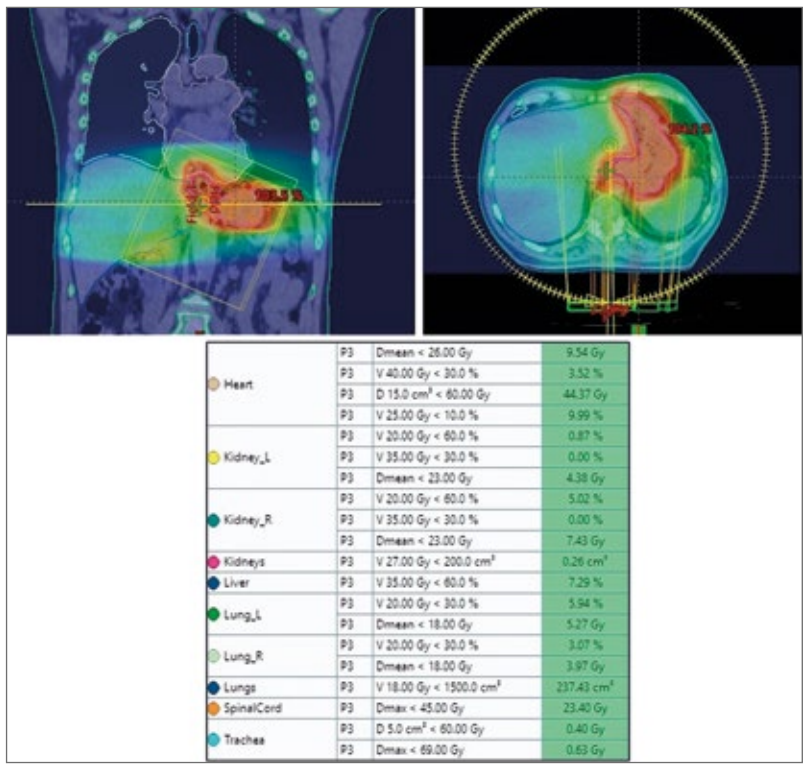


Рисунок 1. *Дозиметрический план ротационной объемно-модулированной конформной дистанционной лучевой терапии (VMAT) в РОД = 1,8 Гр до СОД = 45 Гр (вверху) и выполненные дозные ограничения на органы риска (внизу)*

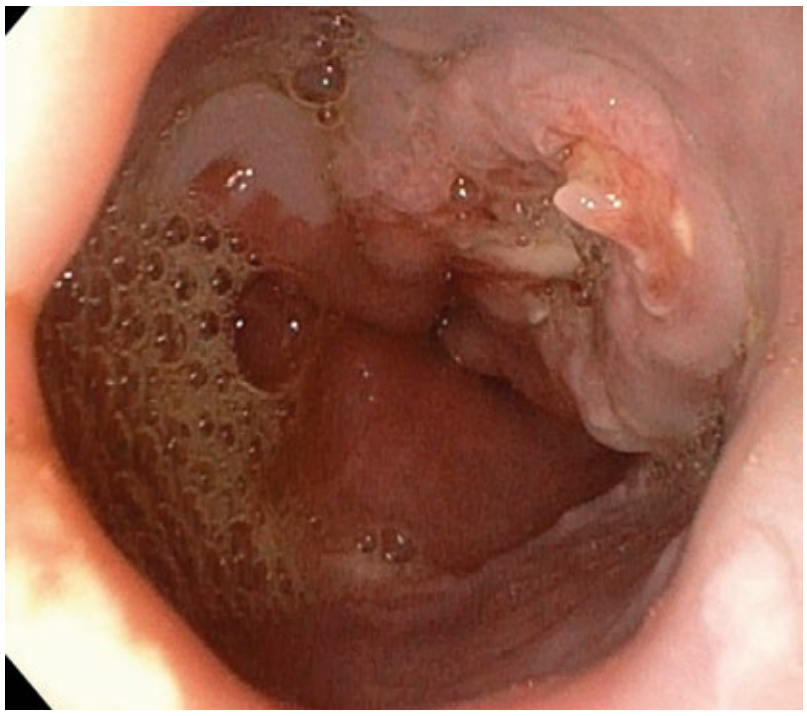


Рисунок 2. *Эндофото пищевода до ХЛТ*

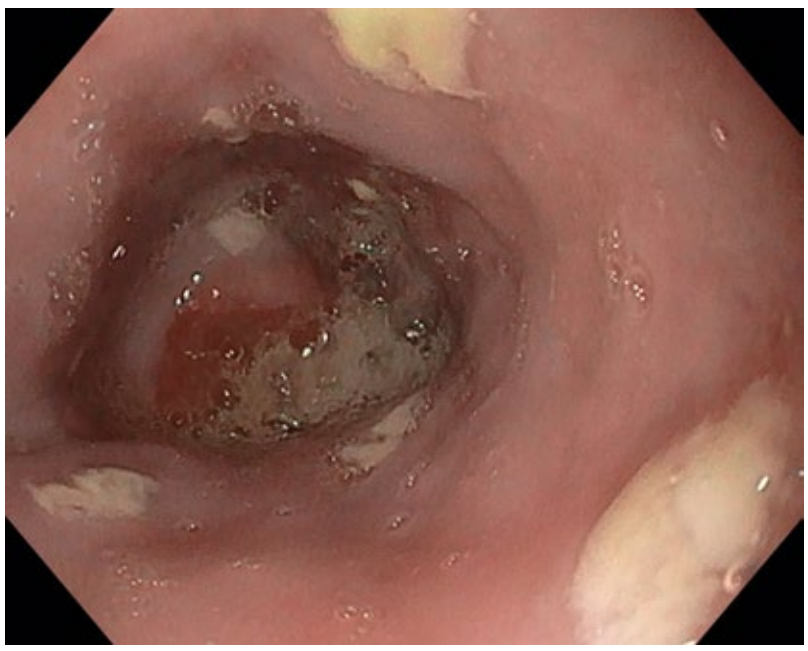


Рисунок 3. *Эндофото пищевода после ХЛТ. Клинически – полный ответ*

Начало на стр. 23

осмотрен на онкологическом консилиуме ОКОД. Поставлен диагноз: кардиоэзофагеальный рак T3N1M0, стадия III. Сопутствующие заболевания: ИБС, ПИКС (ОИМ от марта 2024 г.). ЧКВ: КАГ, БАП, стентирование ПМЖВ от марта 2024 г. НМК 1-2 ст. НТК 1 ст. Гипертоническая болезнь III ст. АГ 3 ст. Риск 4. ХОБЛ. Эмфизема. ДН0. ЖКБ. Запланировано неоадъювантное химиолучевое лечение (ХЛТ): лучевая терапия (ЛТ) на область первичной опухоли и метастатически измененные лимфоузлы до суммарной очаговой дозы (СОД) 44-46 Гр совместно с полихимиотерапией (ПХТ) паклитакселом 50 мг/м2 и карбоплатином AUC2 в/в 1 раз в неделю; хирургическое лечение через 6-8 недель после ХЛТ.

В июле-августе 2024 года пациенту проведена ХЛТ в объеме ЛТ до СОД 45 Гр и 5 курсов ПХТ паклитакселом и карбоплатином.

При дальнейшем контрольном обследовании по данным КТ и ФЭГДС признаков неопластического процесса в зоне первичной опухоли и в зоне чревных лимфоузлов не определялось.

Повторно осмотрен на онкологическом консилиуме ОКОД. Принято решение об оперативном лечении на втором этапе в объеме миниинвазивной субтотальной резекции пищевода с лимфаденэктомией 2S и пластикой желудочным стеблем по Льюису из комбинированного лапароскопического и торакоскопического доступа.

Операция выполнена в сентябре 2024 года после предоперационной инфузионной подготовки и перевода пациента на низкомолекулярные гепарины в течение 5 дней.

Ход и технические особенности операции

Лапароскопический этап выполнен в положении пациента на спине. Продолжительность этапа – 130 минут. Тотальная внутривенная анестезия. Карбоксиперитонеум 12 мм рт.ст. Расстановка троакаров показана на рисунке 4.

На первом этапе выполнено рассечение желудочно-ободочной связки от уровня привратника до ворот селезенки дистальнее желудочно-сальниковой дуги. При этом постоянно осуществлялся визуальный контроль ее целостности. Визуализация сосудистой дуги в толще связки местами была затруднена, поэтому плоскость рассечения всегда проходила вблизи поперечной ободочной кишки. Левые желудочно-сальниковые сосуды рассечены без клипирования в воротах селезенки биполярным скальпелем. Аналогичным образом рассечена желудочно-селезеночная связка с короткими сосудами. Осуществлен доступ в заднее средостение с приобщением паракардиальных и параэзофагеальных лимфатических узлов к препарату. Выполнена систематическая лимфодиссекция чревных лимфоузлов из 12a, 7, 8, 9 групп, при этом сохранена правая желудочная артерия. Левая желудочная артерия и вена клипированы у основания и пересечены. Забрюшинная клетчатка с клетчаткой малого сальника приобщены к препарату, окончательно мобилизована задняя стенка желудка и пищевода. Произведена двусторонняя круротомия и сагиттальная диафрагмотомия. Нижняя треть пищевода мобилизована циркулярно в средостении до уровня нижних легочных вен. От уровня угла желудка выполнено частичное формирование будущего желудочного стебля путем продольного рассечения желудка вдоль малой кривизны до уровня субкардии эндоскопическим сшивающим аппаратом. Брюшная полость дренирована одним дренажем.

Торакальный этап выполнен в положении пациента на животе в prone position. Продолжительность – 250 минут. Карбокситоракс 5 мм рт.ст. Расстановка троакаров показана на рисунке 5.

Рассечена медиастинальная плевра по переходной складке вдоль корня легкого от уровня диафрагмы до дуги непарной вены, далее – в обратном направлении вдоль переднего края нисходящей ветви непарной вены до диафрагмы. Выполнена мобилизация передней полуокружности пищевода от перикарда, обоих главных бронхов, бифуркации трахеи в блоке с клетчаткой средостения и лимфоузлами. Пищеводные артерии пересечены биполярным скальпелем. Пересечена после клипирования дуга непарной вены, выполнена лимфодиссекция нижней группы паратрахеальных узлов. Мобилизована задняя полуокружность пищевода от предпозвоночной фасции и аорты с приобщением клетчатки и лимфоузлов к препарату. Удаление грудного протока и диссекция вдоль возвратных нервов не выполнялись, так как процесс располагался низко и не было клинических данных о вторичном поражении медиастинальных лимфоузлов. На уровне на 1 см выше дуги непарной вены пищевод пересечен холодными эндоножницами. Мобилизованный желудок перемещен в плевральную полость. На желудок от уровня ранее сформированного степлерного шва в направлении дна дважды наложен эндоскопический сшивающий аппарат с кассетами 60 мм, окончательно сформирован желудочный стебель, препарат отсечен. Желудочный стебель без натяжения подведен к культе пищевода.

Техника наложения интракорпорального ручного эзофагогастроанастомоза

Использована нить Полипропилен 2/0 на атравматической игле на все слои. Между стенкой желудочного стебля в области дна и задней стенкой культи пищевода наложены три узловых шва с использованием методики формирования скользящего самозатягивающегося узла, таким образом, сформирован задний наружный ряд анастомоза. Отступя 0,5 см от линии швов, при помощи коагуляционного крючка сформировано отверстие в желудочном стебле в поперечном направлении длиной 1,5 см. Наложен обвивной непрерывный шов через все слои стенки желудка и пищевода, сформирован циркулярный внутренний ряд швов. При этом в желудочный стебель проведен назогастральный зонд 12F. Наружный передний ряд анастомоза сформирован при помощи четырех П-образных швов. Аппаратный шов желудочного стебля погружен непрерывным обвивным швом. Жизнеспособность анастомозируемых краев желудка и пищевода оценивалась по визуальным критериям: цвет, кровотечение.

Плевральная полость дренирована одним дренажем через нижний передний порт. Препарат извлечен через расширенный до миниторакотомии верхний передний порт.

Общая продолжительность операции – 380 минут, кровопотеря – не более 50 мл.

Послеоперационный период

Пациент экстубирован в течение 30 минут после операции, находился в палате интенсивной терапии двое суток с целью наблюдения по коморбидному фону. На третьи сутки был переведен в отделение, был удален дренаж из брюшной полости, пациент вертикализирован. Перистальтика определялась, отходили газы. Выполнена рентгеноскопия пищевода, желудка. Проходимость и герметичность анастомоза удовлетворительные. Определялось отсутствие эвакуации контраста в двенадцатиперстную кишку по причине формирования пилороспазма.

Несмотря на наличие пилороспазма, пациенту был разрешен прием воды перорально. На следующий день разрешена жидкая пища с постепенным расширением диеты. Жалоб на распирание в области грудной клетки или живота пациент не предъявлял, тошноты и рвоты не было. Пациент чувствовал себя удовлетворительно, самостоятельно активно передвигался по коридору. На четвертые сутки появился стул.

На пятые сутки выполнена контрольная рентгеноскопия, выявлено умеренное расширение желудочного стебля, при этом появилась своевременная эвакуация в двенадцатиперстную кишку – разрешение пилороспазма.

Плевральный дренаж был удален только на двенадцатые сутки по причине повышенной плевральной экссудации: от 400 мл в сутки после операции, 200 мл к восьмым суткам и до 80 мл к двенадцатым суткам. Длительная экссудация могла быть обусловлена объемом выполненной лимфодиссекции.

На двенадцатые сутки выполнена обзорная рентгенограмма легких, патологических отклонений не выявлено, толщина стебля удовлетворительная.

Лабораторные анализы оставались в пределах нормы. Самочувствие пациента было удовлетворительным. Жалоб на питание пациент не предъявлял. Был выписан под диспансерное наблюдение на 16 сутки.

Продолжение на стр. 25



Рисунок 4. *Вид пациента до операции. Схема расстановки портов: 1) 10 мм параумбиликально для камеры, 2) 6 мм в правом мезогастрии для хирурга, 3) 12 мм в правом подреберье для хирурга, 4) 5 мм субксифоидально для печеночного ретрактора, 5) 6 мм в левом мезогастрии для ассистента*



Рисунок 5. *Вид пациента после операции. Схема расстановки портов: 1) 10 мм в 7 межреберье по лопаточной линии для камеры (расширен до миниторакотомии в конце операции), 2) 12 мм в 9 межреберье между паравертебральной и лопаточной линиями для хирурга, 3) 6 мм в 10 межреберье по паравертебральной линии для хирурга, 4) 6 мм в 6 межреберье между паравертебральной и лопаточной линиями для хирурга*

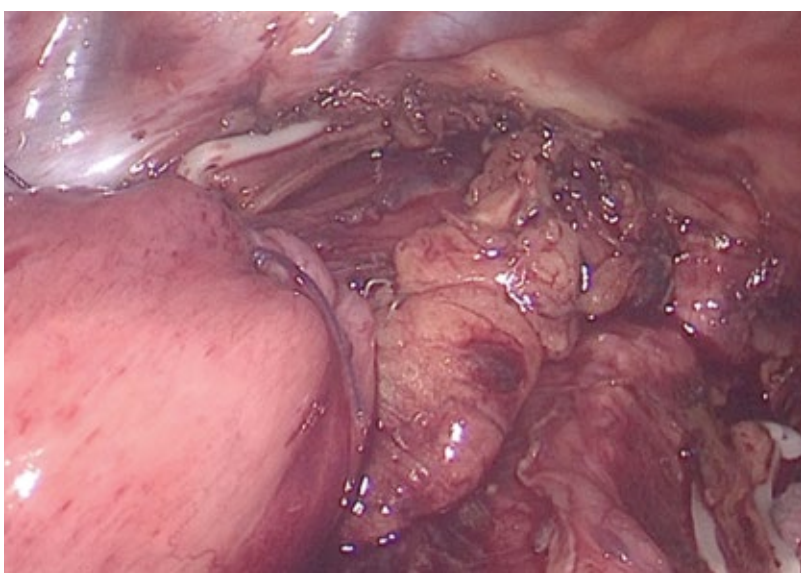


Рисунок 6. *Конечный вид сформированного анастомоза*

Начало на стр. 24

Результаты патоморфологического исследования

Гистологическое заключение по операционному материалу: в пищеводе и желудке опухолевый рост не определяется, что можно расценивать как терапевтический патоморфоз опухоли IV ст.; 12 лимфоузлов (внутригрудные, чревные) и края резекции (пищевод, желудок) без опухолевого роста.

Недостатки выполненной операции:

• Техническая сложность выполнения, сложность освоения операции в эндовидеохирургическом варианте
• Необходимость использования дорогостоящих расходных материалов: биполярные скальпели, кассеты сшивающих аппаратов
• Большая длительность, что связано с первым опытом выполнения подобного оперативного вмешательства в условиях ОКОД и выбором самого сложного варианта реконструктивного этапа: ручной интракорпоральный анастомоз, дополнительное укрытие линии механического шва желудочного стебля. Данный вариант выбран с целью повышения надежности анастомоза в ущерб времени операции
• Сложность визуализации желудочно-сальниковой дуги при мобилизации большой кривизны желудка в условиях лапароскопии, невозможность использования трансиллюминации как в открытой хирургии, связанная с этим опасность повреждения питающего стебель сосуда
• Невозможность интраоперационного выполнения пилороклазии, что обусловило формирование транзиторного пилороспазма в послеоперационном периоде
• Невозможность тактильного контроля трудно визуализируемых зон операции
• Необходимость использования карбокситоракса, что вызывало эпизоды гиперкапнии во время операции.

Преимущества выполненной операции:

• Малая травматичность операции (отсутствие лапаротомии и торакотомии) и связанный с ней более легкий и быстрый восстановительный период для пациента: возможность ранней активизации, раннее налаживание питания
• Низкий уровень послеоперационной боли, отсутствие необходимости в длительном использовании наркотических анальгетиков
Повышенная детализация анатомических структур в условиях мониторного увеличения изображения, более прецизионная техника диссекции тканей, лимфодиссекции, бескровность мобилизационного этапа
• Отличный косметический эффект

Заключение

Мультидисциплинарный подход к комплексному лечению такого грозного заболевания, как кардиоэзофагеальный рак, в данном случае позволил выполнить оперативное лечение пациента в условиях полного ответа опухоли на неоадъювантное химиолучевое лечение, что позволяет отнести данного пациента в группу благоприятного прогноза. Миниинвазивная торако- и лапароскопическая субтотальная резекция пищевода может активно внедряться и применяться в крупных оснащенных центрах как безопасная и надежная методика.

Источники:

1. Zhou C, Zhang L, Wang H, et al. Superiority of Minimally Invasive Oesophagectomy in Reducing In-Hospital Mortality of Patients with Resectable Oesophageal Cancer: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015; 10(7): e0132889. Published: 2015 Jul 21. doi:10.1371/journal.pone.0132889.
2. Yerokun BA, Sun Z, Yang CJ, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Population-Based Analysis. Ann Thorac Surg. 2016; 102(2): 416-423. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.02.078.
3. Tapias LF, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Outcomes With Open and Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy After Neoadjuvant Therapy. Ann Thorac Surg. 2016; 101(3): 1097-1103. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.09.062.
4. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2016; 14(1): 304. Published 2016 Dec 8. doi:10.1186/s12957-016-1062-7.
5. Siaw-Acheampong K, Kamarajah SK, Gujjuri R, Bundred JR, Singh P, Griffiths EA. Minimally invasive techniques for transthoracic oesophagectomy for oesophageal cancer: systematic review and network meta-analysis. BJS Open. 2020; 4(5): 787-803. doi:10.1002/bjs5.50330.
6. Хатьков И.Е., Израилов Р.Е., Домрачев С.А., Кононец П.В., Васнев О.С., Кошкин М.А. Тораколапароскопические одномоментные операции на пищеводе: результаты лечения 14 больных. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014; 10: 45-51.
7. Хатьков И.Е., Израилов Р.Е., Домрачев С.А., Кононец П.В., Кошкин М.А. Тораколапароскопическая экстирпация пищевода с одномоментной эзофагоколопластикой. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 9: 87-90.
8. Левченко Е.В., Канаев С.В., Тюряева Е.И., Дворецкий С.Ю., Щербаков А.М., Комаров И.В., Хандогин Н.В., Иванцов А.О., Шабатуров Л.Ю. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода. Вопросы онкологии. 2016; Том 62, №2, С.302-309.
9. Ye B, Zhong CX, Yang Y, et al. Lymph node dissection in esophageal carcinoma: Minimally invasive esophagectomy vs open surgery. World J Gastroenterol. 2016; 22(19): 4750-4756. doi:10.3748/wjg.v22.i19.4750.
10. Sarela AI, Tolan DJ, Harris K, Dexter SP, Sue-Ling HM. Anastomotic leakage after esophagectomy for cancer: a mortality-free experience. J Am Coll Surg. 2008; 206(3): 516-523. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.09.016.
11. Turkyilmaz A, Eroglu A, Aydin Y, Tekinbas C, Muharrem Erol M, Karaoglanoglu N. The management of esophagogastric anastomotic leak after esophagectomy for esophageal carcinoma. Dis Esophagus. 2009; 22(2): 119-126. doi:10.1111/j.1442-2050.2008.00866.x.
12. Urschel JD. Esophagogastrostomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: a review. Am J Surg. 1995; 169(6): 634-640. doi:10.1016/s0002-9610(99)80238-4.
13. Whooley BP, Law S, Alexandrou A, Murthy SC, Wong J. Critical appraisal of the significance of intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy for cancer. Am J Surg. 2001; 181(3): 198-203. doi:10.1016/s0002-9610(01)00559-1.
14. Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, Alexander JR, Bartolucci AA. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. Chest. 2004; 126(4): 1187-1194. doi:10.1378/chest.126.4.1187.
15. Оскретков В.И., Гурьянов А.А., Ганков В.А., и др. Эндохирургия доброкачественных заболеваний и повреждений пищевода (с комментарием). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016; 10: 21-26. https://doi.org/10.17116/hirurgia20161021-26.
16. Zhang XF, Wang Z, Liu WX, Li F, He J, Zhang F, Zhang MY, Qi L, Li Y. Thoracoscopic laparoscopy-assisted Ivor-Lewis resection of esophagogastric junction cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2023 Apr 23; 45(4): 368-374. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20220920-00641. PMID: 37078219.



Рисунок 7. *Рентгеноскопия пищевода на 3 сутки. Пилороспазм*

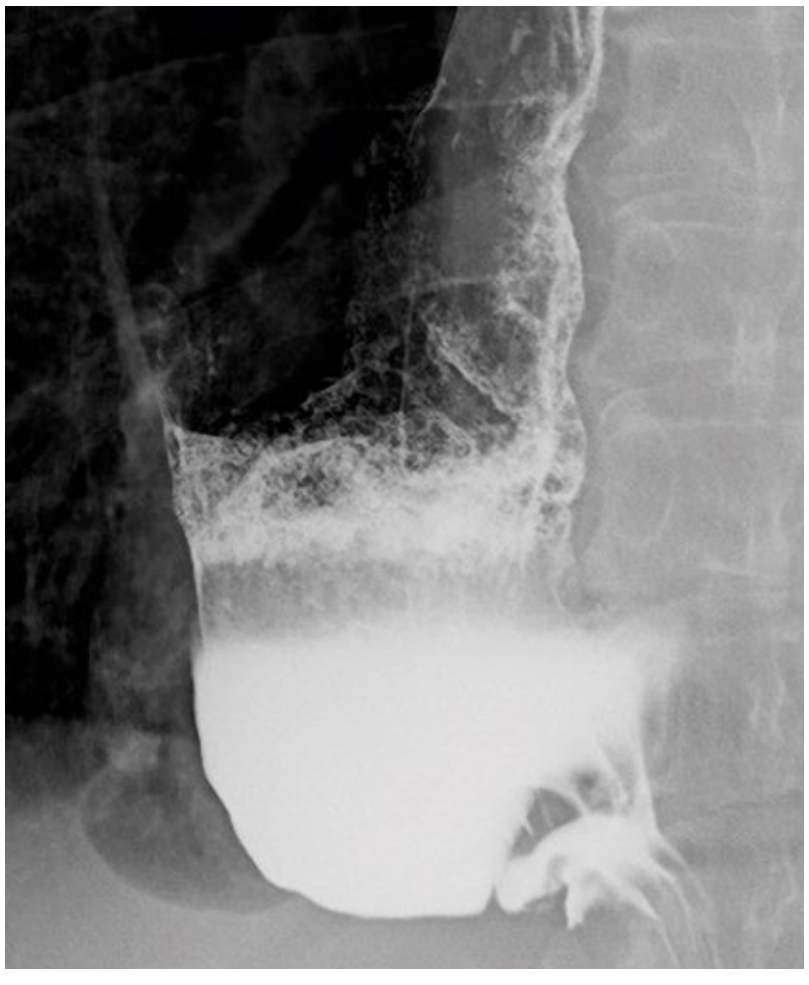


Рисунок 8. *Рентгеноскопия пищевода на 5 сутки. Разрешение пилороспазма*

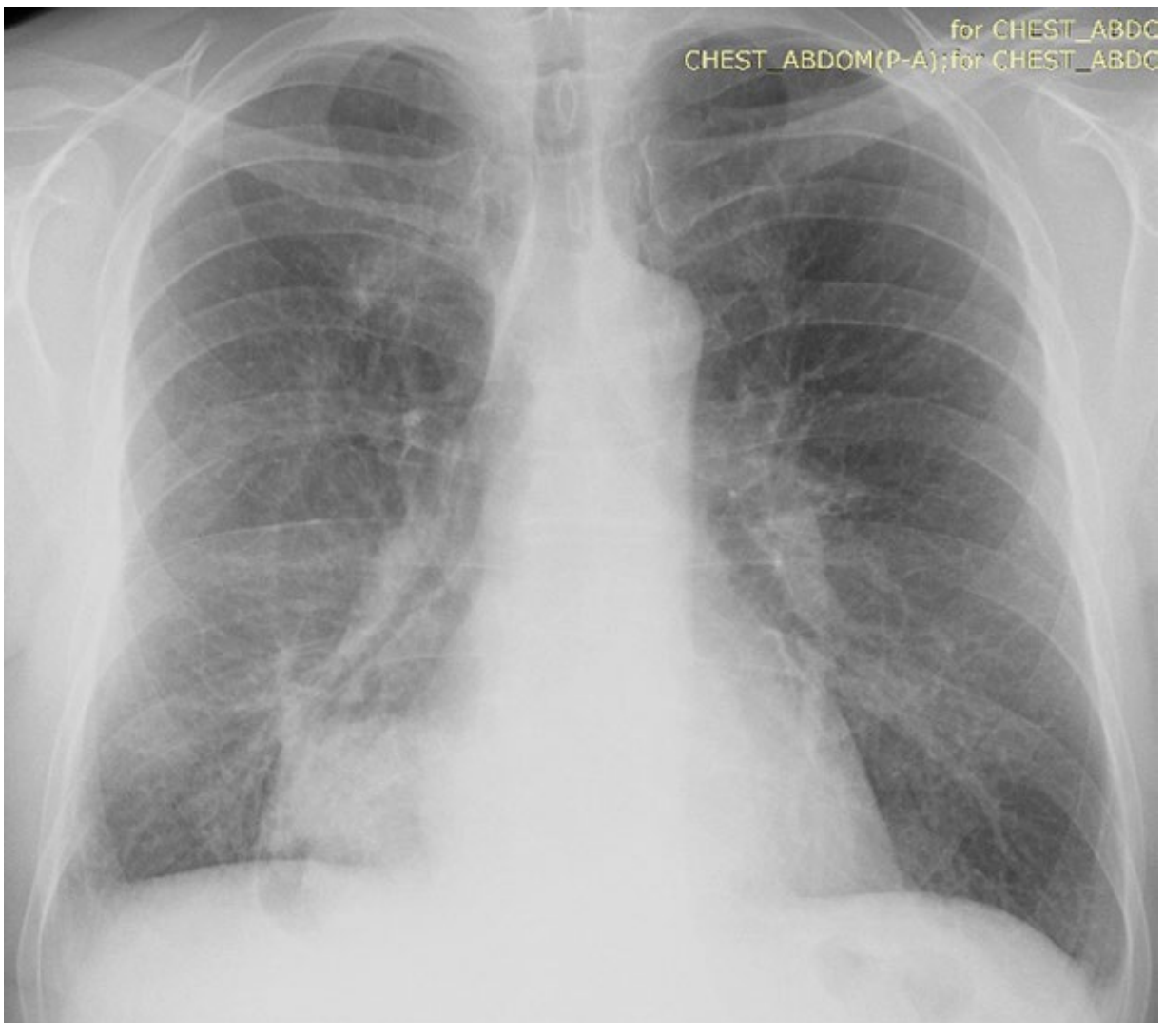


Рисунок 8. *Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки на 12 сутки*



Кстанди
энзалутамид

ЗДЕСЬ И СЕЙЧАС нанесите удар по мГЧРПЖ с препаратом КСТАНДИ



- ✓ Нанесите удар в первой линии с препаратом **КСТАНДИ**, который достоверно улучшает **4-летнюю выживаемость** у мужчин с мГЧРПЖ[1,2]
  - **7 из 10** пациентов с мГЧРПЖ **живы** через 4 года[2]
  - **КСТАНДИ** снижает риск смерти на **34%** по сравнению с плацебо и АДТ[2]
- ✓ Более **1 000 000 пациентов** во всем мире получали терапию препаратом **КСТАНДИ****[6]
- ✓ **КСТАНДИ** – единственный* зарегистрированный в РФ антиандроген, увеличивающий продолжительность жизни пациентов с тремя типами РПЖ: мГЧРПЖ, нмКРРПЖ, мКРРПЖ[1-5]



ОХЛП доступна по представленному QR-коду

*По данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на май 2024 года.
**Рассчитано на основе данных о продажах в мире и данных по применению в условиях реальной клинической практики.

РПЖ=рак предстательной железы;
мГЧРПЖ=метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы;
нмКРРПЖ=неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы;
мКРРПЖ=метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Литература:

1. Общая характеристика лекарственного препарата Кстанди (ЛП-№(002449)-(РГ-RU) от 31.05.2023) доступна на информационном портале Евразийского экономического союза http://eec.eaeunion.org/
2. Armstrong AJ et al., J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616-1622.
3. Sternberg CN et al., N. Engl J. Med. 2020 Jun 4; 382 (23): 2197-2206.
4. Armstrong AJ et al., Eur Urol. 2020 Sep;78(3):347-357.
5. Scher HI et al., N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
6. https://www.astellas.com/en/news/27731

astellas

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ:
ООО «Астеллас Фарма Продакшен», 109147, Россия, г. Москва,
ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

EAF-MAT-RU-XTD-2024-MAY-0012-BORGES-0119

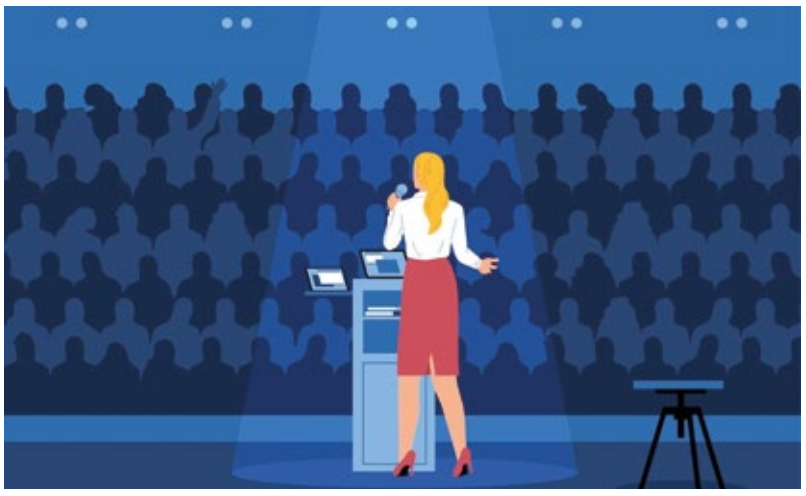
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТО, ЧТО НИКОГДА НЕ БУДЕТ ЛИШНИМ: 10 ПРАВИЛ ХОРОШИХ ПРЕЗЕНТАЦИЙ ОТ ФИЛИПА БОРНА

В течение всего года регулярно участвуем в различных научно-практических мероприятиях, слышим и видим множество презентаций на разные темы, качество подачи которых порой варьирует весьма значительно. Хорошо структурированная, логичная, выдержанная по времени и нескучно представленная презентация может сразу принести докладчику славу хорошего лектора и обеспечить приглашения на другие мероприятия. Меж тем есть ряд несложных правил подачи материала, которыми, увы, многие пренебрегают.



В преддверии XXVIII Российского онкологического конгресса представляем вам 10 подобных правил от Филипа Борна – австралийского биоинформатика, писателя-документалиста, бизнесмена. В свое время он был первым заместителем директора по науке о данных в Национальном институте здравоохранения, участвовал в написании многих учебников и является экспертом во многих областях. Его статьи высоко цитируются, индекс Хирша превышает 80, а число его презентаций не поддается исчислению. На эту его заметку неоднократно ссылаются многие известные ученые с мировым именем.



Правило 1: Говорите с аудиторией

Мы не имеем в виду стоять лицом к аудитории, хотя установление зрительного контакта с как можно большим количеством людей во время выступления важно, поскольку это добавляет уровень интимности и комфортности презентации. Мы имеем в виду подготовку презентаций, которые обращаются к целевой аудитории. Убедитесь, что вы знаете, кто ваша аудитория – каковы их прошлое и уровень знаний материала, который вы представляете, и что они надеются получить от презентации?

Правило 2: Меньше – значит больше

Распространенная ошибка неопытных докладчиков – пытаться сказать слишком много. Они чувствуют необходимость показать себя, продемонстрировав аудитории, что они много знают. В результате основное сообщение часто блекнет, а ценное время для вопросов сокращается. Ваши знания предмета лучше всего выражаются через четкую и лаконичную презентацию, которая является отчасти провокационной и приводит к диалогу с аудиторией, делая ее более активной. Если к вам нет вопросов, то вы не соблюдали другие правила: а) скорее всего, ваша презентация была непонятной или, наоборот, банальной; б) побочным эффектом слишком большого количества материала является то, что вы говорите слишком быстро, а это еще один ингредиент потерянного сообщения.

Правило 3: Говорите только тогда, когда вам уже есть что сказать

Исследование никогда не идет так быстро, как нам хотелось бы. Помните, что время аудитории драгоценно и не следует злоупотреблять представлением неинтересного и сырого предварительного материала.

Правило 4: Сделайте вывод обязательным

Хорошим правилом, по-видимому, является то, что если вы спросите члена аудитории через неделю о вашей презентации, он должен вспомнить три пункта. Если это ключевые пункты, которые вы пытались донести, то вы проделали хорошую работу. Если они могут вспомнить любые три пункта, но не ключевые пункты, то ваш акцент был неправильным. Очевидно, что будет означать, если слушатели не смогут вспомнить три любых пункта!

Правило 5: Будьте логичны

Думайте о презентации как об истории. Есть логический поток – четкое начало, середина и конец. Вы выстраиваете сцену (начало), вы рассказываете историю (середина), и у вас есть финал (конец), где главное сообщение четко и понятно представлено на слайде.

Правило 6: Представьте, что трибуна – это сцена

Презентации должны быть развлекательными, но не переусердствуйте в этом, знайте свои пределы. Если вы не юморист по своей природе, не пытайтесь быть таковым. Если вы не умеете рассказывать анекдоты, не пытайтесь делать это, и так далее.

Правило 7: Репетируйте и контролируйте время презентации

Это особенно важно для неопытных докладчиков. Чем больше вы практикуетесь, тем меньше вероятность, что вы отклонитесь от сути презентации. Визуальные подсказки могут здесь помочь. Чем больше репетиций, тем лучше будет звучать ваш доклад. Хорошо бы впервые представить его вашим коллегам, которые будут добрее и мягче, но все же укажут на очевидные несоответствия.





Правило 8: Используйте визуальные материалы экономно, но эффективно

У докладчиков разные стили презентации. Некоторые могут увлечь аудиторию без визуальных материалов (редко); другим требуются визуальные подсказки, и порой они могут не иметь возможности хорошо представить определенную тему без соответствующих визуальных материалов, таких как графики и диаграммы. Полезное практическое правило для нас: если у вас больше одного слайда на каждую минуту доклада – значит, у вас их слишком много, и вы выйдете за рамки времени. Одни слайды, конечно, будут быстрыми, другие – более длинным, и потребуется время, чтобы донести сообщение; Правило 7 поможет. Избегайте чтения визуального материала, если вы не хотите явно подчеркнуть мысль, аудитория тоже может прочитать! Визуальное должно поддерживать то, что вы говорите, либо для акцента, либо для подтверждения сказанного. Наконец, не перегружайте презентацию. Сделайте пункты немногочисленными и ясными.

Правило 9: Просмотрите аудио и/или видео ваших презентаций

Нет ничего более эффективного, чем прослушивание и просмотр презентации, которую вы сделали. Все промахи и шероховатости станут очевидными. Упорно работайте над тем, чтобы избавиться от плохих привычек в речи, это важно для докладчика.

Правило 10: Выражайте соответствующие благодарности

Люди любят, когда их признают за их вклад. Наличие множества лишних и беспричинных благодарностей унижает людей, которые действительно работали над темой. Если вы игнорируете Правило 7, то вы не сможете надлежащим образом выразить признательность людям и организациям, поскольку у вас не хватит времени. Часто бывает уместно выражать признательность людям в начале или в момент их вклада.

В качестве предостережения: увы, даже следуя Десяти простым правилам (или, возможно, думая, что мы следуем им), блестящий результат презентации не всегда гарантирован. Взаимодействие между аудиторией и докладчиком трудно предсказать, хотя глубина вопросов и возможность дальнейшего обсуждения – это отличные индикаторы. Иногда вы уверены, что презентация пройдет хорошо, а потом чувствуете обратное. Иногда вы опасаетесь, как воспримет вас аудитория, и в итоге уходите в легкой эйфории от своего же доклада. Такова жизнь.

Источник: *Bourne PE. Ten simple rules for making good oral presentations. PLoS Comput Biol. 2007 Apr 27; 3(4): e77. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030077. PMID: 17500596; PMCID: PMC1857815.*



Мастерство терапии

для больших возможностей

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: Итулси. **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ:** Действующее вещество: палбоциклиб. Итулси, 75 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 75 мг палбоциклиба. Итулси, 100 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 100 мг палбоциклиба. Итулси, 125 мг, капсулы. Каждая капсула содержит 125 мг палбоциклиба. **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Капсулы. **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ. Показания к применению:** Препарат Итулси показан для лечения местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) в комбинации с: – ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии или – фулвестрантом у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение препаратом Итулси необходимо начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в применении противоопухолевых лекарственных препаратов. Препарат Итулси следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя принимать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). Ингибитор ароматазы в сочетании с палбоциклибом следует применять в соответствии с режимом дозирования, указанным в инструкции по медицинскому применению конкретного препарата. Фулвестрант в сочетании с палбоциклибом следует применять в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15, 29-й день и далее 1 раз в месяц. Перед началом и во время комбинированной терапии препаратом Итулси и ингибитором ароматазы/фулвестрантом женщинам в пре- или перименопаузе необходимо назначать агонисты лютеинизирующего гормон-высвобождающего фактора (ЛГРГ) в соответствии с локальной клинической практикой (см. раздел 4.4 ОХЛП). Мужчинам, получающим комбинированную терапию препаратом Итулси и ингибитором ароматазы, рекомендуется назначать агонисты ЛГРГ в соответствии с локальной клинической практикой. **Пропуск дозы:** При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Итулси рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в ОХЛП (см. разделы 4.4 и 4.8 ОХЛП). **Особые группы пациентов:** Для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая доза препарата Итулси у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью) составляет 75 мг один раз в сутки по схеме 3/1 (см. раздел 5.2 ОХЛП). Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина ≥ 15 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Доступных данных по применению препарата у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, недостаточно для предоставления каких-либо рекомендаций по дозированию препарата у данной группы пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2 ОХЛП). Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2 ОХЛП). Безопасность и эффективность препарата Итулси у детей и подростков в возрасте 18 лет и младше не установлены. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к палбоциклибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 ОХЛП. Необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось). Беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось). Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Препарат Итулси следует применять с осторожностью: у пациентов с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени; у пациентов с тяжелым нарушением функции почек; у женщин в пре- или перименопаузе; при нейтропении (см. раздел 4.4 ОХЛП). **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия:** Следует избегать совместного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел 4.5 ОХЛП). **Фертильность, беременность и лактация:** Палбоциклиб не рекомендуется применять у беременных женщин и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции. Способность палбоциклиба проникать в женское грудное молоко не установлена. Пациентки, принимающие палбоциклиб, не должны кормить грудью. **Нежелательные реакции:** Самыми частыми нежелательными лекарственными явлениями любой степени тяжести у пациентов, получавших палбоциклиб в клинических исследованиях, были нейтропения, лейкопения, инфекции, утомляемость, тошнота, анемия, стоматит, алопеция и диарея (полный перечень нежелательных реакций, отмеченных в ходе клинических исследований, представлен в разделе 4.8 ОХЛП). **Передозировка:** Антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Итулси должна включать общую поддерживающую терапию. **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Фармакодинамические свойства: Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы циклин-зависимых киназ (CDK). Код АТХ: L01EF01. **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Срок годности:** 3 года **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Особые меры предосторожности при хранении:** Хранить при температуре ниже 30 °С. **Регистрационный документ:** ЕАЭС РУ ЛП-N°(000570)-(РГ-RU) от 14.02.2022 См. полную информацию о препарате в следующих утвержденных документах: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Итулси от 21.12.2023. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Итулси от 21.12.2023.

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

Служба медицинской информации
Medinfo.russia@pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

PP-PLB-RUS-0442
05.04.2024