

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **24** ТОМ 15
2019

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ
И РАДИОЛОГИЯ №2

Оценка
иммунотерапевтических
методов у больных
раком шейки матки

20

Дополнительная
опция лекарственной
терапии
для предлеченных
пациентов
с прогрессирующим
колоректальным раком

32

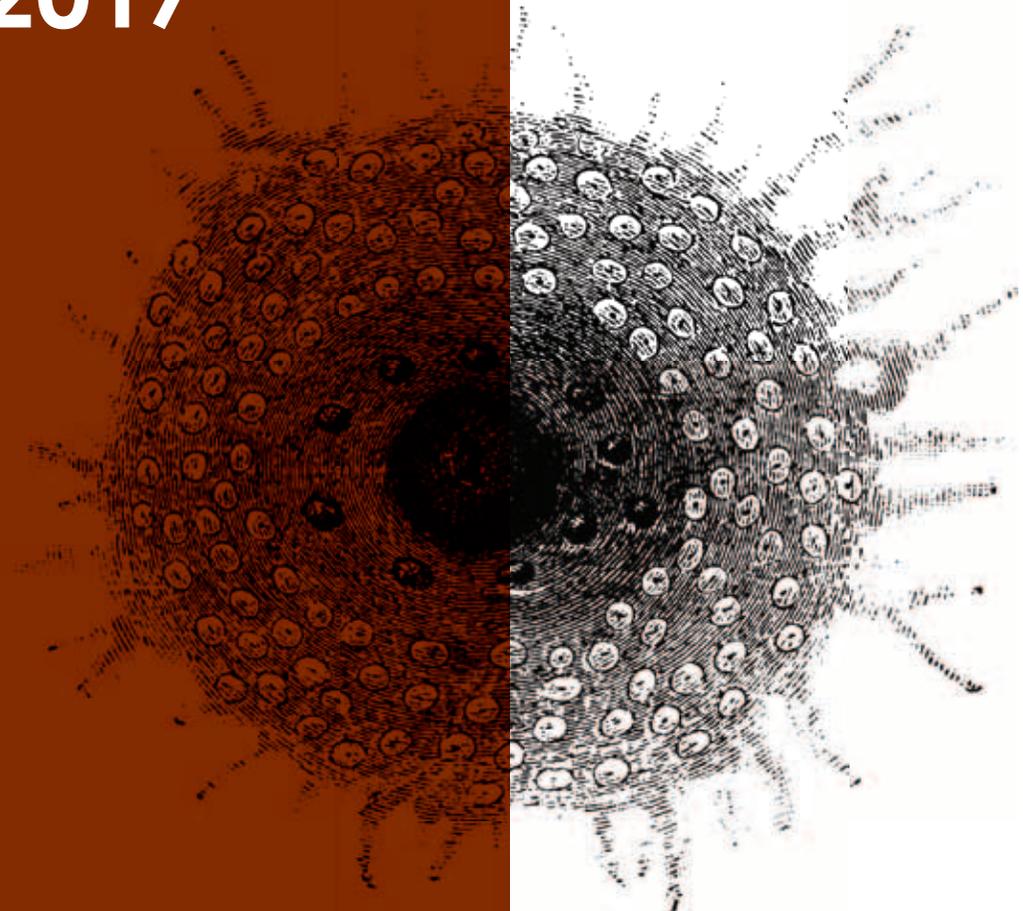
Пембролизумаб
и ниволумаб
во второй линии терапии
распространенного
немелкоклеточного
рака легкого:
фармакоэкономический
анализ

38



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала





ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 23–27 сентября / 2019

- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-регистру
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастер-классы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торакоабдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

Организаторы



ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



МНИОИ им. П.А.Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России



Научно-исследовательский институт
урологии им. Н.А. Лопаткина
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Медицинский радиологический
научный центр им. А.Ф. Цыба
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Ассоциация организаторов
здравоохранения
в онкологии

По вопросам участия обращайтесь: Юлия Протасова
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 146
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru

реклама

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 24.
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 24.
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Oncology, Hematology & Radiology’
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRHOVA, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRHOVA, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIKOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 10 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 10 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Эпидемиологические исследования

- С.В. ШАРОВ, М.Г. ЛЕОНОВ, Р.А. МУРАШКО,
Л.Г. ТЕСЛЕНКО, Л.Л. СТЕПАНОВА, С.А. ЯРГУНИН,
К.А. БАБАНСКАЯ
Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики
заболевания: опыт Краснодарского края 6
- Р.А. МУРАШКО, И.Б. УВАРОВ,
О.М. АСИПОВИЧ, А.О. СЕДЕЛЬНИКОВ
Результаты лечения пациентов
с гепатоцеллюлярным раком: опыт регионального
онкологического центра Краснодарского края 12
- М.Г. ЛЕОНОВ, Т.В. ШЕЛЯКИНА,
Х.У. АХМАТХАНОВ, К.А. БАБАНСКАЯ
Оценка онкоэпидемиологической ситуации и состояния
диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике 16

Обзор

- С.В. ХОХЛОВА
Иммунотерапия больных раком шейки матки 20

Клиническая практика

- М.Г. ЛЕОНОВ, О.В. ГОРЯШКО, Я.Х.-Б. ЕРШОВА
Нетипичный случай диагностики псевдоопухоли
молочной железы 28
- Д.Д. САКАЕВА, А.В. СУЛТАНБАЕВ,
Е.В. ПОПОВА, Н.В. СУЛТАНБАЕВА
Дополнительная опция лекарственной терапии
предлеченных пациентов с метастатическим
колоректальным раком препаратом регорафениб 32

Фармакоэкономический анализ

- Н.А. АВКСЕНТЬЕВ, М.Ю. ФРОЛОВ, А.С. МАКАРОВ
Фармакоэкономическое исследование применения
пембролизумаба и ниволумаба во второй линии терапии
распространенного немелкоклеточного рака легкого 38

Медицинский форум

- Иммунотерапия рака легкого 48

Contents

Epidemiological Studies

- S.V. SHAROV, M.G. LEONOV, R.A. MURASHKO,
L.G. TESLENKO, L.L. STEPANOVA, S.A. YARGUNIN,
K.A. BABANSKAYA
Skin Melanoma and Ways to Improve Early Diagnosis
of the Disease in Krasnodar Region 6
- R.A. MURASHKO, I.B. UVAROV,
O.M. ASIPOVITCH, A.O. SEDELNIKOV
Results of Treatment of Patients
with Hepatocellular Cancer: the Experience
of the Regional Cancer Center of Krasnodar Region 12
- M.G. LEONOV, T.V. SHELYAKINA,
Kh.U. AKHMATKHANOV, K.A. BABANSKAYA
Assessment of the Oncoepidemiological Situation and Conditions
of Cervical Cancer Diagnosis in the Chechen Republic 16

Review

- S.V. KHOKHLOVA
Immunotherapy of Patients with Cervical Cancer 20

Clinical Practice

- M.G. LEONOV, O.V. GORYASHKO, Ya.Kh.-B. YERSHOVA
Atypical Case of Diagnosis of the Breast
Pseudotumor 28
- D.D. SAKAYEVA, A.V. SULTANBAYEV,
Ye.V. POPOVA, N.V. SULTANBAYEVA
Optional Drug Therapy
of Pretreated Patients with Metastatic Colorectal
Cancer with the Drug Regorafenib 32

Pharmacoeconomic Analysis

- N.A. AVXENTYEV, M.Yu. FROLOV, A.S. MAKAROV
Pharmacoeconomic Study of Pembrolizumab
and Nivolumab in the Second Line of Therapy of Advanced
Non-Small Cell Lung Cancer 38

Medical Forum

- Lung Cancer Immunotherapy 48



XIX 19–21
СЕНТЯБРЯ
2019

КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

РОСТОВ-НА-ДОНУ



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- ◆ Междисциплинарная урология
- ◆ Новые технологии в урологии
- ◆ Инновации в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний
- ◆ Достижения лекарственной терапии в урологии
- ◆ Инновации в реконструктивной и пластической хирургии
- ◆ Визуализация в урологии
- ◆ Робот-ассистированная хирургия в урологии
- ◆ Клеточные технологии в урологии
- ◆ Диагностика и лечение МКБ
- ◆ Основные пути развития современной урологии

КОНТАКТЫ

По всем вопросам, касающимся подачи и содержания тезисов, вы можете обращаться к главному ученому секретарю РОУ, главному урологу Москвы, профессору

Дмитрию Юрьевичу Пушкарю
Телефон: +7 (499) 760-75-89
E-mail: congressrou-2019@mail.ru

По вопросам участия вы можете обращаться:

Шишкова Яна
Телефон: +7 (495) 646-01-55, доб. 210
E-mail: congress_rou@ctogroup.ru

Организаторы



Российское общество урологов



Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова



Ростовский государственный медицинский университет

При поддержке



Министерство здравоохранения РФ



Министерство здравоохранения Ростовской области



European Association of Urology

www.congress-rou.ru



¹ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

² Онкологический диспансер № 3, Новороссийск

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики заболевания: опыт Краснодарского края

С.В. Шаров, к.м.н.¹, М.Г. Леонов, д.м.н.², Р.А. Мурашко, к.м.н.¹, Л.Г. Тесленко, к.м.н.¹, Л.Л. Степанова, к.м.н.¹, С.А. Яргунин, к.м.н.¹, К.А. Бабанская³

Адрес для переписки: Сергей Викторович Шаров, dr_sch@mail.ru

Для цитирования: Шаров С.В., Леонов М.Г., Мурашко Р.А. и др. Меланома кожи и пути улучшения ранней диагностики заболевания: опыт Краснодарского края // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-6-11

Проведены анализ показателей распространенности меланомы кожи и выживаемости больных за 2009–2018 гг. и оценка деятельности онкологической службы Краснодарского края, направленной на активное выявление заболевания. Полученные результаты продемонстрировали эффективность онкопрофилактической и диагностической работы онкологической службы региона и высокий уровень ранней диагностики меланомы кожи среди населения.

Ключевые слова: меланома кожи, профилактика, ранняя диагностика, заболеваемость, смертность

Актуальность

Благодаря развитию медицинской науки, в частности в области онкологии, удалось улучшить прогноз жизни пациентов с меланомой кожи, в том числе с распространенными формами, как в мире, так и в России. Между тем многолетняя тенденция к росту заболеваемости сохраняется. В разных странах заболеваемость меланомой кожи неодинакова. Так, в Скандинавии она максимальная, в средиземноморских странах – минимальная. По данным международного интерактивного проекта Globocan (2012), стандартизованные показатели заболеваемости среди мужчин

и женщин Албании – 1,1 и от 0,8, в Боснии-Герцеговине – 2,0 и 1,8, Норвегии – до 19,0 (для лиц обоего пола), Дании – 14,4 и 22,1 на 100 тыс. населения соответственно. В Российской Федерации ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 10 тыс. человек, более 3600 умирают от нее [1]. Последнее время одним из основных триггеров развития меланомы считается увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетового спектра естественного солнечного света на кожу человека [2, 3]. Среди других факторов риска выделяют фототип кожи I–II, общее число доброкачественных меланоци-

тарных невусов на коже, наличие атипичных меланоцитарных невусов, а также увеличение числа случаев меланомы у близких родственников.

У больных прослеживается четкая связь между выживаемостью и стадией заболевания. Так, стойкое излечение после хирургического иссечения первичного очага опухоли на ранних стадиях приводит к клиническому выздоровлению только 70–80% пациентов, что объясняется рядом свойств опухоли [4, 3].

Ученые давно ведут поиск эффективных методов выявления ранних стадий болезни. Одним из таких методов является скрининг. Однако при меланоме кожи он не нашел широкого распространения. Скрининг был активно внедрен только в ряде стран с высоким уровнем заболеваемости данной патологией. Оказалось, что наиболее эффективны так называемые целевые скрининговые программы с включением только контингента населения, у которого риск меланомы кожи выше, чем в общей популяции. Речь идет о методе самообследования и физикальном врачебном осмотре кожи. Рациональная програм-



ма скрининга предусматривает формирование популяции высокого риска, обучение входящих в нее лиц методам и технике самообследования, проведение обследования врачами-онкологами в группе риска не реже двух раз в год.

Вследствие высокого уровня заболеваемости и низкого уровня выживаемости при выявлении заболевания на поздних стадиях ранняя диагностика, совмещенная с эффективным лечением меланомы кожи, остается одной из актуальных задач здравоохранения Краснодарского края [5]. Координация мероприятий по профилактике злокачественных заболеваний – первоочередная задача региональной онкологической службы. Под руководством администрации Краснодарского края с 2011 г. в регионе реализуется проект «Кубань против рака». Он предусматривает комплекс мероприятий, направленных на профилактику и раннюю диагностику злокачественных новообразований, в том числе кожи. Однако организация раннего выявления опухолей должна стать прерогативой не специализированной онкологической службы, а общей лечебной сети. Несмотря на визуальную доступность, выявление меланомы кожи ста-

дий 0–II для специалистов общей лечебной сети в отсутствие опыта – задача непростая. В неспециализированных лечебных учреждениях правильный диагноз ставят лишь в 25% случаев.

Сказанное подтверждает высокую медико-социальную значимость проблемы меланомы кожи в Краснодарском крае и необходимость формирования системы эффективных мероприятий, направленных на улучшение ее ранней диагностики.

Цель исследования – изучить динамику основных показателей, касающихся эпидемиологической ситуации, диагностирования меланомы кожи в Краснодарском крае, эффективности онкопрофилактических мероприятий в выявлении заболевания.

Материал и методы

Объектом изучения стали все пациенты с меланомой кожи, впервые выявленной в Краснодарском крае за период 2009–2018 гг., пациенты с меланомой кожи, обнаруженной в ходе мероприятий, проводимых в рамках онкопрофилактического проекта «Кубань против рака». Мониторинг статистических показателей работы онкологической службы Краснодарского края за 2009–2018 гг. (заболеваемость и смертность

пациентов с меланомой кожи (грубый и стандартизованный показатели), запущенность, ранняя выявляемость, одногодичная летальность, морфологическая верификация, активная выявляемость) осуществлялся с помощью автоматизированной информационно-аналитической системы Популяционного ракового регистра Краснодарского края (ПРРКК). Кроме того, использовались данные официальных форм федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» (с 2016 г. эта форма объединена с формой № 7).

В целях мониторинга уровня подготовки медицинских сотрудников организаций первичного медико-санитарного звена в вопросах ранней диагностики и профилактики меланомы кожи сотрудниками Клинического онкологического диспансера № 1 (КОД № 1) проведено анонимное анкетирование – базовое (в 2015 г.) и текущее (в 2018 г.). В 2015 г. в анкетировании приняли участие 108 специалистов: 98 врачей общей лечебной сети (68 терапевтов, 30 дерматовенерологов) и десять средних медицинских работников смотровых

Таблица 1. Динамика заболеваемости меланомой кожи в Краснодарском крае и Российской Федерации в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Показатели	Год										% прироста к 2009 г.
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
<i>Краснодарский край</i>											
Заболеваемость (грубый показатель):	6,7	8,9	8,2	8,1	8,0	8,8	10,2	8,6	9,9	9,9	47,8
■ мужчины	5,2	7,0	6,2	7,1	7,1	8,3	9,0	7,8	8,9	8,9	71,2
■ женщины	8,1	10,5	9,9	9,0	8,8	9,3	11,2	9,3	10,7	10,8	33,3
Заболеваемость (стандартизованный показатель, мировой стандарт):	4,6	6,0	5,4	5,3	5,0	5,4	6,3	5,4	6,1	6,0	30,4
■ мужчины	4,0	5,3	4,5	5,1	4,9	5,7	6,1	5,3	6,1	6,1	52,5
■ женщины	5,2	6,6	6,2	5,5	5,2	5,3	6,6	5,6	6,2	6,0	15,4
<i>Российская Федерация</i>											
Заболеваемость (грубый показатель):	5,7	5,9	6,1	6,1	6,3	6,5	7,0	7,1	7,6	–	33,3
■ мужчины	4,6	4,7	5,0	5,0	5,1	5,3	5,9	6,0	6,4	–	39,1
■ женщины	6,5	7,0	7,0	7,0	7,3	7,6	8,0	8,1	8,7	–	33,8
Заболеваемость (стандартизованный показатель, мировой стандарт):	3,8	4,0	4,0	4,0	4,0	4,1	4,4	4,5	4,7	–	23,7
■ мужчины	3,6	3,6	3,8	3,8	3,8	3,9	4,2	4,3	4,5	–	25,0
■ женщины	4,0	4,3	4,2	4,2	4,3	4,4	4,6	4,7	4,9	–	22,5



Таблица 2. Динамика смертности от меланомы кожи в Краснодарском крае и Российской Федерации в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Показатели	Год										% прироста к 2009 г.
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Краснодарский край											
Смертность (грубый показатель):	2,4	2,7	2,6	2,3	2,4	2,9	2,7	2,7	2,4	2,7	12,5
■ мужчины	2,1	2,5	2,3	2,1	2,4	3,7	3,0	2,6	2,6	2,6	20,8
■ женщины	2,6	2,9	3,0	2,4	2,3	2,2	2,5	2,7	2,2	2,8	7,7
Смертность (стандартизованный показатель, мировой стандарт):	1,5	1,7	1,7	1,4	1,5	1,7	1,6	1,5	1,4	1,4	-6,7
■ мужчины	1,5	1,9	1,6	1,5	1,7	2,5	2,1	1,7	1,7	1,5	0
■ женщины	1,5	1,7	1,7	1,3	1,3	1,2	1,3	1,4	1,1	1,4	-6,7
Российская Федерация											
Смертность (грубый показатель):	2,3	2,5	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5	2,5	–	8,7
■ мужчины	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	2,5	2,6	–	8,3
■ женщины	2,3	2,5	2,4	2,4	2,4	2,5	2,6	2,5	2,5	–	8,7
Смертность (стандартизованный показатель, мировой стандарт):	1,5	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	–	0
■ мужчины	1,8	1,9	1,8	1,8	1,8	1,8	1,7	1,8	1,8	–	0
■ женщины	1,3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3	–	0

кабинетов восьми медицинских организаций муниципальных образований края. В 2018 г. в анкетировании участвовали 103 человека: 92 врача общей лечебной сети (64 терапевта, 28 дерматовенерологов) и 11 средних медицинских работников восьми медицинских организаций муниципальных образований края. Анкета содержала 18 вопросов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В Краснодарском крае за период с 2009 по 2018 г. увеличился показатель заболеваемости меланомой кожи (табл. 1). В регионе в 2018 г. впервые выявлено 554 случая заболевания. По данным ПРПК, в 2018 г. удельный вес мужчин с меланомой кожи среди больных злокачественными новообразованиями составил 1,9%, женщин – 2,3% (в 2009 г. – 1,3 и 1,9% соответственно). Среднегодовой темп прироста заболеваемости (стандартизованный показатель, мировой стандарт) за рассматриваемый

период достиг 3,8%. Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи отмечались в 2015 и 2017 гг. С 2009 по 2018 г. стандартизованный показатель заболеваемости у мужчин увеличился с 4,0 до 6,1 на 100 тыс. (в 1,5 раза), у женщин – с 5,2 до 6,0 на 100 тыс. В настоящее время заболеваемость меланомой кожи занимает 14-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в крае.

При анализе половозрастных показателей заболеваемости меланомой кожи установлено, что пики имели место в 2009 г. у мужчин и женщин в возрасте 50–59 и 70–74 лет, в 2018 г. – в возрасте 50–59 и 60–69 лет. В детском возрасте случаи заболеваемости меланомой кожи единичны. У лиц обоего пола в возрасте 80 лет и старше показатель значительно снижается. Наиболее высокий прирост заболеваемости меланомой кожи в 2018 г. по сравнению с 2009 г. пришелся на возраст 65–69 лет – на 157,6% и 75–79 лет – на 175%. Тем не менее меланома, хотя и не превышает 10,4% в структуре всех

форм онкопатологии кожи, отвечает за 66% летальных исходов в группе злокачественных опухолей кожи. Причина этого феномена в том, что в отличие от базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи меланома в большей степени представляет собой агрессивную злокачественную опухоль, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но и развитие отдаленных метастазов. В 2018 г. в структуре смертности от злокачественных новообразований доля меланомы кожи у мужчин составила 1,1%, у женщин – 1,4%. По сравнению с 2011 г. эти показатели возросли на 10,0% у мужчин и на 7,7% у женщин ($p \leq 0,05$).

В Краснодарском крае в 2018 г. от меланомы умер 151 пациент. Стандартизованный показатель смертности для мужчин – 1,6, для женщин – 1,3 на 100 тыс. Последние годы отмечается стабилизация грубого и стандартизованного показателей смертности от меланомы кожи среди населения края (аналогично среднероссийскому показателю) (табл. 2).



С 2007 г. краевые врачи-онкологи ежегодно участвуют в масштабном проекте «Евромеланома». Во всех онкологических диспансерах края проходят дни открытых дверей. За 11 лет в ходе таких мероприятий выявлено 16 случаев истинной меланомы кожи. С 2008 г. в районах края по субботам организуются массовые профилактические мероприятия «Дни здоровья», направленные на повышение мотивации населения к ведению здорового образа жизни и максимально раннее выявление симптомов социально значимых заболеваний, включая онкологические.

Целью масштабного проекта «Онкопатруль» (2011–2016 гг.) стало оказание специализированной медицинской помощи жителям отдаленных населенных пунктов с целью раннего выявления опухолевых заболеваний и снижения смертности от онкопатологии. За шесть лет обследовано свыше 200 тыс. человек, в том числе врачами-дерматоонкологами – 53 тыс. Выявлено 109 случаев меланомы кожи.

С 2017 г. в крае реализуется масштабный онкопрофилактический проект «Кубань против рака», состоящий из трех частей – образовательной, информационной и медицинско-консультативной. Образовательная часть проекта предполагает обучение специалистов первичного медико-санитарного звена, направленное на повышение компетентности в вопросах диагностики злокачественных новообразований. Работа ведется по нескольким направлениям:

- ✓ тематические образовательные интернет-семинары, вебинары для врачей первичного звена с целью выработки у них онкологической настороженности;
- ✓ научно-практические конференции;
- ✓ внедрение методических рекомендаций;
- ✓ стажировка работников смотровых кабинетов в онкологических диспансерах.

В 2018 г. главный онколог Краснодарского края провел четыре

дистанционных обучающих семинара для врачей медицинских организаций всех муниципальных образований края, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов и др.). В медицинских организациях, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь, проводятся ежемесячные семинары с использованием материалов КОД № 1 с целью повышения уровня знаний в вопросах раннего выявления предраковых заболеваний и злокачественных новообразований. В 2018 г. стажировку в онкологических диспансерах края прошли 93 работника смотровых кабинетов.

Лица с предопухолевыми заболеваниями должны находиться под наблюдением врачей-дерматоневрологов. Как известно, на фоне пигментных невусов в половине случаев развивается меланома кожи. У пациентов, у которых насчитывается от 11 до 25 родинок размером более 5 мм, риск развития меланомы в 1,5 раза выше, чем у тех, у кого менее десяти родинок. Пациентов групп риска целесообразно обучать навыкам самообследования. Каждое пигментное образование у лиц старше 30 лет должно вызывать подозрение на меланому и тщательно изучаться. При осмотре все пигментные новообразования кожи осматриваются по одной из общепринятых систем (ABCDE, ФИГАРО и др.). К обязательным методам диагностики меланомы кожи относятся физикальный осмотр, дерматоскопия, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование всех групп лимфоузлов, морфологическая верификация. При использовании любого хирургического метода, в том числе электрокоагуляции, лазерной вапоризации и криодеструкции, при пигментных образованиях кожи и слизистых оболочек обязательно проводится гистологическое исследование удаленных тканей. По результатам базового анкетирования (2015 г.), из опрошенных

медицинских работников только 13 (12%) смогли назвать примерные цифры заболеваемости и смертности от меланомы кожи в крае и своем муниципальном образовании. Статистику ранней выявляемости, запущенности, активной диагностики заболевания не знал никто. Этиологические факторы развития меланомы правильно указали 45 (41,6%) респондентов. Все признаки меланомы (по системе ABCDE) перечислили девять (8,3%) опрошенных, три-четыре признака – 19 (17,6%), один-два признака – 77 (71,3%). Трое (2,8%) затруднились ответить. Предопухолевые заболевания кожи смогли назвать 47 (43,5%) человек. Исчерпывающую информацию о стадиях меланомы представили 49 (45,4%) специалистов. Методы диагностики перечислили 32 (29,6%) респондента.

По результатам текущего анкетирования (2018 г.), из опрошенных медицинских работников 53 (51,5%) озвучили приблизительные цифры заболеваемости и смертности от меланомы кожи в крае и муниципальном образовании. Статистические показатели ранней выявляемости, запущенности, активной диагностики заболевания в крае и своем муниципальном образовании смогли привести 44 (40,7%) человека. Этиологические факторы возникновения правильно указали 95 (92,2%) опрошенных. Все признаки меланомы (по системе ABCDE) перечислили 29 (28,2%) респондентов, три-четыре признака – 45 (43,6%), один-два признака – 29 (28,1%). Предопухолевые заболевания кожи назвали 57 (55,3%) респондентов. О стадиях меланомы кожи информирован 61 (59,2%) специалист, о методах диагностики – 62 (60,2%).

Информационная часть проекта (распространение листовок и буклетов в местах массового скопления населения, размещение на улицах плакатов, баннеров, социальная реклама, информационная поддержка в средствах массовой информации и интер-

Онкология



Таблица 3. Удельный вес числа больных, поставленных на учет с III–IV стадией меланомы кожи, в Краснодарском крае и Российской Федерации в 2009–2018 гг., %

Регион	Год										% убьили к 2009 г.
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Краснодарский край	19,0	22,9	21,7	20,5	16,5	19,9	20,2	15,6	12,5	15,3	-19,5
Российская Федерация	28,6	28,3	25,8	24,5	23,8	22,2	21,3	18,9	19,0	–	-33,6

нет-пространстве) направлена на предоставление широким слоям населения, в том числе лицам в возрасте старше 50 лет, информации, объясняющей целесообразность проведения онкопрофилактических мероприятий и формирования ответственного отношения к здоровью.

Медицинская консультативная часть включает консультативный прием всех желающих, прежде всего целевой аудитории (лица старше 50 лет, пациенты, не посещающие врачей, имеющие хронические заболевания), врачами-онкологами и проведение дополнительных методов обследования. В рамках проекта осуществляются ежемесячные выездные субботние акции бригад врачей-онкологов КОД № 1, еженедельные выезды «Онкопоиск» в сельские населенные пункты, ежегодные акции «Недели мужского и женского здоровья», тематические дни открытых дверей в онкологических диспансерах края.

Как известно, индикаторами качества профилактической работы являются доступность, преемственность, оптимальность, результативность. Профилактические осмотры в КОД № 1 отвечают основным требованиям к их проведению. Речь идет о технической простоте, обеспечении четкой преемственности между этапами скрининга и последующим углубленным дообследованием и лечением больных. Профилактические осмотры осуществляют преимущественно среди неорганизованного населения. Такой метод ранней диагностики стал своеобразным механизмом психологического самоотбора лиц высокого онко-

логического риска по принципу самоорганизации. В ходе акций медицинские работники осматривают кожные покровы. При подозрении на онкопатологию пациента направляют в онкологический диспансер для уточняющей диагностики. За период 2017–2018 гг. с целью выявления злокачественных новообразований кожи в рамках акции осмотрено 89 484 пациента (20 444 (33%) женщины, 60 040 (67%) мужчин). Выявлено 12 (0,013%) случаев меланомы кожи. По стадиям распределение было следующим: два случая меланомы стадии I, девять – стадии II, одна – стадии III. Таким образом, доля выявленной на ранней стадии меланомы составила 91,7%. По состоянию на 1 января 2019 г. все пациенты живы, девять прошли курс радикального лечения, трое продолжают лечение.

В Краснодарском крае базой для проведения осмотров с целью ранней диагностики злокачественных новообразований и предопухолевых заболеваний кожи являются смотровые кабинеты. В 2018 г. осмотр прошли 1 131 946 человек (677 433 (59,8%) женщины, 454 513 (40,2%) мужчин). В раннем выявлении меланомы ведущая роль принадлежит участковым терапевтам и дерматовенерологам. В 2018 г. в крае 876 425 человек прошли диспансеризацию определенных групп взрослого населения. В рамках диспансеризации все лица проходят осмотр с целью выявления предраковых заболеваний и подозрений на онкопатологию визуально обозримых локализаций. Всего в 2018 г. активно выявлено 152 случая меланомы кожи. Это 31,3% всех случаев

впервые выявленной меланомы. За 2009–2018 гг. показатель активной выявляемости данной патологии увеличился в 3,9 раза (с 8,0 до 31,3%; $p \leq 0,05$). Уровень морфологической верификации за 2009–2018 гг. остался достаточно высоким, в 2018 г. он составил 100% всех случаев выявленной меланомы кожи. Пациенты с подозрением на онкопатологию кожи направляются к врачу-онкологу.

В 2018 г. у 84,7% пациентов выявлена меланома стадий I–II, у 6,7% – стадии III, у 8,6% – стадии IV (табл. 3). Показатель запущенности – один из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети. Он особенно актуален для меланомы кожи, которая в силу локализации относится к визуально обозримым опухолям. По сравнению с 2009 г. в 2018 г. доля больных меланомой кожи, выявленной на запущенных стадиях (III–IV), сократилась до 15,3%. Обращает на себя внимание и снижение одногодичной летальности с 11,4% в 2009 г. до 8,6% в 2018 г.

Выводы

В Краснодарском крае с 2009 по 2018 г. отмечалась тенденция к росту заболеваемости меланомой кожи.

Заболеваемость меланомой кожи в крае выше, чем в среднем по стране, что может быть обусловлено наличием повышенного уровня инсоляции, значительной долей населения старшего возраста, улучшением выявляемости в результате активной онкопрофилактической работы.

Женщины заболевают меланомой кожи в 1,4 раза чаще, чем мужчины.

Большой прирост грубого показателя заболеваемости по сравнению со стандартизованным отражает тенденцию к «постарению» населения с увеличением риска развития злокачественных новообразований, в том числе кожи, в старших возрастных группах.

Онкология



Это подтверждается и преобладанием среди впервые заболевших меланомой кожи лиц старшей возрастной группы.

В течение последних лет наблюдается стабилизация грубого и стандартизованного показателей смертности от меланомы кожи среди населения края (аналогично среднероссийскому показателю).

В Краснодарском крае в течение последних лет реализуется ряд проектов, направленных на раннюю диагностику онкологических заболеваний, в том числе злокачественных новообразований кожи (выездные акции, дни открытых дверей), а также проводится системная работа по массовым онкопрофилактическим осмотрам (в смотровых кабинетах, в рамках диспансеризации).

Анкетирование среди медицинских работников общей лечебной сети с целью изучения уровня подготовки в вопросах ранней диагностики и профилактики ме-

ланомы кожи показало повышение уровня знаний в отношении сигнальных признаков меланомы и факторов риска. Между тем значительная часть медработников имеет слабую профессиональную подготовку по вопросам стадирования, статистических показателей, тактики ведения пациентов при подозрении на меланому кожи. Это необходимо учесть при разработке мероприятий образовательной части онкопрофилактического проекта «Кубань против рака».

Динамика основных показателей, отражающих организацию медицинской помощи при меланоме, за 2009–2018 гг. свидетельствует об улучшении диагностики. Показатель ранней выявляемости увеличился на 4,5%, показатель запущенности снизился на 19,5%, одногодичной летальности – на 24,6%. Зафиксированы прирост активной выявляемости (в 3,9 раза) и высокий уровень морфологической верификации (100%).

Необходимо совершенствовать профилактику и раннюю диагностику меланомы кожи. Для дальнейшего улучшения ранней диагностики и снижения смертности от данной патологии в средствах массовой информации следует освещать рекламно-информационные проекты по вопросам раннего выявления онкологических заболеваний и повышения приверженности лечению. Имеются в виду создание программ, рубрик, сюжетов, графических вставок на региональном телевидении, публикация информационных статей в печатных и электронных средствах массовой информации, ведение групп в социальных сетях, работа в тематических блогах. Важно внедрять в рутинную практику врачей-дерматоонкологов теледерматоскопию, создавать мотивирующую основу для специалистов первичного медико-санитарного звена (например, стимулирующие выплаты за случаи ранней диагностики). ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира // Российский онкологический журнал. 2016. Т. 21. № 1–2. С. 11–17.
3. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение // РМЖ. 2003. Т. 11. № 11. С. 658–665.
4. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш., Сафин И.Р. и др. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи. М.: Практическая медицина, 2010.
5. Шаров С.В., Яргунин С.А., Тесленко Л.Г. Особенности диагностики и выживаемость пациентов с меланомой кожи в Краснодарском крае // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7. № 3. С. 151–152.

Skin Melanoma and Ways to Improve Early Diagnosis of the Disease in Krasnodar Region

S.V. Sharov, PhD¹, M.G. Leonov, MD², R.A. Murashko, PhD¹, L.G. Teslenko, PhD¹, L.L. Stepanova, PhD¹, S.A. Yargunin, PhD¹, K.A. Babanskaya³

¹ Clinical Oncology Center № 1, Krasnodar

² Oncology Center № 3, Novorossiysk

³ Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Sergey V. Sharov, dr_sch@mail.ru

To assess the effectiveness of oncoprophylactic and diagnostic work of the Oncology service of the Krasnodar region, the analysis of the prevalence of melanoma of the skin, the activity of the oncological service for the active detection of the disease among the population and survival rates of patients with melanoma of the skin for a 10-year period from 2009 to 2018. The study showed a high level of early diagnosis of melanoma of the skin among the population of the Krasnodar region.

Key words: melanoma of skin, prevention, early diagnosis, morbidity, mortality

Онкология



¹ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Результаты лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком: опыт регионального онкологического центра Краснодарского края

Р.А. Мурашко^{1,2}, И.Б. Уваров^{1,2}, О.М. Асипович¹, А.О. Седельников¹

Адрес для переписки: Иван Борисович Уваров, Uvarovivan@yandex.ru

Для цитирования: Мурашко Р.А., Уваров И.Б., Асипович О.М., Седельников А.О. Результаты лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком: опыт регионального онкологического центра Краснодарского края // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-12-15

Оптимальная лечебная тактика при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) предполагает использование на ранней стадии методов локального воздействия (хирургическое лечение), в случае распространенной формы ГЦР – методов интервенционной радиологии (трансартериальная химиоэмболизация) и системной таргетной терапии. Представляется перспективной комбинация локального лечения и трансартериальной химиоэмболизации с системной таргетной терапией.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, трансартериальная химиоэмболизация, таргетная терапия

Введение

Согласно результатам эпидемиологических исследований и данным за 2012–2016 гг., в Краснодарском крае наблюдается рост числа заболевших и показателей заболеваемости раком печени (табл. 1) [1, 2]. Аналогичная динамика характерна в целом для Российской Федерации: за период 2012–2016 гг. заболеваемость раком печени увеличилась на 25%. В структуре злокачественных новообразований в Краснодарском крае в 2016 г. на долю рака печени приходилось 1,6%. Показатель смертности в отношении указанной патологии также имеет устойчивую тенденцию к росту. Обращает на себя внимание увеличение удельного веса числа

больных, выявленных на IV стадии заболевания: в 2012 г. – 55,8%, в 2016 г. – 70,2%. Показатель одногодичной летальности в случае рака печени самый высокий по всем онкологическим заболеваниям и демонстрирует тенденцию к росту (в 2012 г. – 76,8%, в 2016 г. – 80,6%). В реальных клинических условиях специальное лечение получают не более 10% пациентов, обратившихся в онкологические учреждения регионов России по поводу рака печени [3]. Это обусловлено распространенностью опухолевого процесса либо декомпенсацией функции печени. Современная стратегия лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) предполагает хирургическое вмешательство

(резекция, трансплантация печени) или использование методов локальной деструкции при локализованных формах ГЦР. При распространенных формах применяются трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и таргетная терапия [4].

На сегодняшний день в РФ отсутствует достоверная статистика, касающаяся распространенности и эффективности методов локального контроля и системной терапии при ГЦР [5]. Поэтому мы провели анализ результатов лечения пациентов с ГЦР в условиях клинической практики регионального онкологического центра Краснодарского края (Клинический онкологический диспансер № 1).

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ лечения 94 пациентов с ГЦР, получавших специальное лечение в Клиническом онкологическом диспансере г. Краснодара в 2008–2017 гг. (табл. 2). Хирургическое лечение получили 42 пациента, ТАХЭ – 22, таргетную терапию препаратом сорафениб – 23, ТАХЭ и таргетную терапию – семь пациентов.

Выбор метода лечения базировался на стратегии лечения ГЦР согласно Барселонской клинической классификации BCLC (Barcelona Clinic



Liver Cancer) [6]. Диагноз и степень распространенности оценивали методом лучевой диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография). У большинства пациентов (90,4%) диагноз установлен морфологически путем биопсии печени под УЗ-навигацией, лапароскопической биопсии либо открытой биопсии при лапаротомии. Для оценки степени выраженности цирроза печени использовали классификацию Чайлда – Пью, для стадирования ГЦР – классификацию BCLC. В группе хирургического лечения изучали уровень и характер осложнений, послеоперационную летальность. В группе ТАХЭ и таргетной терапии эффективность оценивали по критериям RECIST (для опухолевого поражения печени при циррозе). Для оценки отдаленных исходов лечения вычисляли медиану общей выживаемости (ОВ). Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета Statistica 6.0. Для сравнительного анализа качественных признаков использовали критерий хи-квадрат. Медиану выживаемости оценивали методом Каплана – Майера. Уровень статистической значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Хирургическое лечение

Оперированные пациенты были разделены на группы в зависимости от степени цирроза печени. В первую группу вошли девять пациентов с ГЦР нецирротической стадии, во вторую – 22 пациента с циррозом печени класса А по шкале Чайлда – Пью, в третью – 11 больных циррозом печени класса В по шкале Чайлда – Пью. Согласно классификации BCLC, большинство пациентов имели стадию А (раннюю). Размер опухолевого узла варьировался от 25,0 до 130,0 мм, средний размер опухоли составил $56,3 \pm 29,2$ мм. 36 (85,7%) имели одиночный узел. Характер выполненных вмешательств представлен следующим образом: правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ) выполнена в восьми случаях, левосторонняя

Таблица 1. Динамика эпидемиологических показателей первичного рака печени в Краснодарском крае за 2012–2016 гг.

Показатель	Год				
	2012	2013	2014	2015	2016
Заболеваемость (абс.)	375	398	367	407	413
Заболеваемость на 100 тыс. населения	7,1	7,4	6,8	7,4	7,5
Смертность (абс.)	528	536	498	613	667
Смертность на 100 тыс. населения	10,0	10,0	9,2	11,2	12,2
Количество выявленных пациентов (%) со стадией:					
I	0,4	1,6	1,4	0,7	2,2
II	7,1	9,2	9,2	8,4	9,0
III	19,5	19,1	26,2	23,5	17,9
IV	55,8	56,7	61,3	66,7	70,2
Количество больных с неустановленной стадией (%)	17,2	13,4	1,8	1,0	0,6
Количество пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом (%)	32,6	36,3	44,0	40,7	46,2
Летальность на первом году от момента установления диагноза (%)	76,8	82,5	77,3	63,7	80,6

гемигепатэктомия (ЛГГЭ) – в трех, сегментэктомия (анатомические резекции сегментов) – в семи, атипичные (неанатомические) резекции – в 24 случаях. Послеоперационные осложнения различного характера развились в целом по группе у 14 (33,3%) пациентов. Как показал анализ частоты осложнений, в первой группе у одного (11,1%) пациента наблюдался желчный свищ после ПГГЭ. У пациентов с ГЦР на фоне цирроза (суммарно 33 пациента второй и третьей групп) осложнения зафиксированы в 13 (39,4%) случаях ($p = 0,211$). При анализе отдельно по группам осложнения выявлены у пяти (22,7%) пациентов второй группы и восьми (72,7%) – третьей группы. Различия между первой и второй группами статистически незначимы ($p = 0,809$). В то же время между первой и третьей ($p = 0,006$), а также между второй и третьей группами ($p = 0,006$) различия статистически достоверны. То есть в группе пациентов с циррозом печени класса В по шкале Чайлда – Пью частота послеоперационных осложнений была достоверно выше, чем у пациентов с нецирротической печенью и циррозом класса А по шкале Чайлда – Пью. Во второй группе (цирроз класса А) отмечались такие осложнения, как печеночная недостаточность, асцит, пневмония, желчный свищ, абсцесс (по одному случаю). В третьей

группе печеночная недостаточность имела место в трех случаях, почечная недостаточность – в двух, асцит – в четырех. Зарегистрировано также по одному случаю послеоперационного кровотечения, желчного свища, абсцесса (у некоторых пациентов имелось сочетание осложнений).

Таким образом, у пациентов с циррозом количественно и качественно преобладали осложнения, связанные с исходным нарушением функции гепатоцитов. В третьей группе зафиксирован один (2,4%) летальный исход – в целом на всех оперированных (по группе – 9,1%; $p_{I-III} = 0,354$; $p_{II-III} = 0,151$). Оценка отдаленных результатов хирургического лечения ГЦР также показала зависимость от степени выраженности цирроза. Медиана ОВ в целом для группы хирургического лечения составила 36,2 месяца. Медиана ОВ в первой группе составила 52,4 месяца, в группе с циррозом в целом (вторая и третья группы) – 33,1 месяца ($p = 0,032$). Во второй группе (цирроз класса А по шкале Чайлда – Пью) медиана ОВ достигла 47,0 месяца (разница с первой группой статистически не достоверна), в третьей группе (цирроз класса В по шкале Чайлда – Пью) – 22,2 месяца (разница с первой и второй группами статистически значима; $p < 0,05$ в обоих сравниваемых парах).



Таблица 2. Характеристика пациентов, получавших специальное лечение (n = 94)

Показатель	Хирургическое лечение (n = 42)	ТАХЭ (n = 22)	Таргетная терапия сорафенибом (n = 23)	ТАХЭ + сорафениб (n = 7)
Пол:				
■ мужской, абс. (%)	26 (61,9)	16 (72,7)	18 (78,3)	6 (85,7)
■ женский, абс. (%)	16 (38,1)	6 (27,3)	5 (21,7)	1 (14,3)
Средний возраст, лет	62,8	62,4	56,8	52,5
Цирроз печени:				
■ есть, абс. (%)	33 (78,6)	20 (90,9)	19 (82,6)	6 (85,7)
■ нет, абс. (%)	9 (21,4)	2 (9,1)	4 (17,4)	1 (14,3)
Стадия цирроза по шкале Чайлда – Пью:				
■ А, абс. (%)	22 (66,7)	14 (63,6)	7 (36,8)	3 (50,0)
■ В, абс. (%)	11 (33,3)	6 (36,4)	10 (52,6)	3 (50,0)
■ С, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	2 (10,6)	0 (0)
Вирусный гепатит:				
■ В, абс. (%)	13 (30,9)	10 (45,5)	7 (30,4)	1 (14,3)
■ С, абс. (%)	18 (42,9)	9 (40,9)	9 (39,2)	4 (57,1)
■ нет, абс. (%)	11 (26,2)	3 (13,6)	7 (30,4)	2 (28,6)
Стадия по BCLC:				
■ А, абс. (%)	36 (85,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
■ В, абс. (%)	6 (14,3)	22 (100)	5 (21,7)	7 (100)
■ С, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	18 (78,3)	0 (0)
Максимальный размер опухоли, см	5,6 ± 2,9	8,6 ± 3,9	8,3 ± 3,8	9,1 ± 4,4
Количество узлов:				
■ 1, абс. (%)	36 (85,7)	3 (13,6)	7 (30,4)	2 (28,6)
■ 2–3, абс. (%)	6 (14,3)	11 (50,0)	4 (17,5)	3 (42,8)
■ 4–6, абс. (%)	0 (0)	6 (27,3)	5 (21,7)	1 (14,3)
■ ≥ 7, абс. (%)	0 (0)	2 (9,1)	7 (30,4)	1 (14,3)
Локализация:				
■ в одной доле, абс. (%)	39 (92,9)	15 (68,2)	12 (52,2)	6 (85,7)
■ билобарно, абс. (%)	3 (7,1)	7 (31,8)	11 (47,8)	1 (14,3)
Морфологическая верификация, абс. (%)	33 (78,6)	22 (100)	23 (100)	7 (100)
Асцит:				
■ есть, абс. (%)	3 (7,1)	7 (31,8)	12 (52,2)	3 (42,9)
■ нет, абс. (%)	39 (92,9)	15 (68,2)	11 (47,8)	4 (57,1)
Портальная гипертензия, клинические проявления:				
■ есть, абс. (%)	2 (4,8)	13 (59,1)	9 (39,1)	2 (28,6)
■ нет, абс. (%)	40 (95,2)	9 (40,9)	14 (60,9)	5 (71,4)
Средний уровень билирубина тотального, мкмоль/л (min – max)	12,5 ± 8,2 (2,9–34,9)	17,6 ± 11,4 (5,3–49,5)	14,9 ± 10,1 (6,0–45,3)	15,5 ± 11,1 (5,0–48,3)
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	42,0 ± 25,2	47,0 ± 27,7	42,5 ± 21,6	41,5 ± 30,7
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	68,1 ± 30,9	77,2 ± 32,9	77,3 ± 29,2	72,5 ± 36,7
Средний уровень альбумина плазмы, г/л	41,4 ± 9,2	36,4 ± 5,4	39,2 ± 7,8	40,2 ± 15,4
Альфа-фетопротеин:				
■ < 400 нг/мл, абс. (%)	28 (66,7)	10 (45,5)	9 (39,1)	2 (28,6)
■ ≥ 400 нг/мл, абс. (%)	14 (33,3)	12 (54,5)	13 (60,9)	5 (71,4)

Трансартериальная химиоэмболизация
Согласно классификации BCLC, все пациенты имели стадию В (промежуточную). У 22 (86,4%) пациентов наблюдались множественные узлы, размеры которых варьировались от 2,7 до 8,3 см (средний 8,6 ± 3,9 см). У трех (13,6%) пациентов отмечался одиночный узел большого диаметра. Его размеры и локализация на фоне цирроза печени не позволили выполнить резекцию или радиочастотную абляцию. Количество курсов ТАХЭ варьировалось от одного до пяти, всего у 22 пациентов выполнено 46 процедур ТАХЭ (десяти пациентам проведен один курс, четырем – два курса, пяти – три курса, двум – четыре курса, одному пациенту – пять курсов). В качестве эмболизирующей составляющей использовались липиодол 5,0–10,0 мл (во всех случаях) и микросферы (насыщаемые и ненасыщаемые от 100 до 500 мкм). В качестве химиопрепарата применяли доксорубин в дозе 100 мг. В раннем периоде после ТАХЭ у всех пациентов отмечался в той или иной степени выраженный постэмболизационный синдром (ПЭС), основными проявлениями которого были тошнота, рвота, фебрильная температура в течение 1–3 суток, боли в правом подреберье (интенсивность от слабой до умеренной). Лабораторно установлены умеренно выраженный лейкоцитоз, повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), билирубина, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. ПЭС купировали во всех случаях консервативными мероприятиями. Осложнение со стороны пункции бедренной артерии отмечалось у одного (2,2%) пациента (гематома купирована консервативно). Ответ опухоли на лечение по критериям RECIST распределился следующим образом: полного ответа не зарегистрировано ни в одном случае, частичный ответ – у семи (31,8%) пациентов, стабилизация – у 13 (59,1%), прогрессирование – у двух (9,1%) больных. Медиана ОВ составила 16,1 месяца, одногодичная выживаемость – 61,1 ± 12,1%, пятилетняя выживаемость не достигнута.



Таргетная терапия

Таргетная терапия мультикиназным ингибитором сорафениб проведена 23 (78,3%) пациентам с ГЦР стадии С и пяти (21,7%) пациентам со стадией В по BCLC. Сорафениб больным со стадией В назначали при наличии противопоказаний к локальным методам лечения. Большинство пациентов (82,6%) имели ГЦР на фоне цирроза печени, в основном (69,6%) вирусной этиологии. Всем больным терапия сорафенибом назначалась в стандартной дозе 800 мг/сут. В целом по группе медиана до прогрессирования составила 6,3 месяца, медиана ОВ – 9,3 месяца. Одногодичная выживаемость достигнута в 18,2% случаев. Переносимость терапии у большинства пациентов была удовлетворительной. Среди явлений токсичности отмечались диарея (три (13,0%) случая), ладонно-подошвенный синдром (два (8,7%) пациента), астенизация (два (8,7%) пациента), кожная сыпь (один (4,3%) случай). Данные

токсические эффекты были скорректированы без редукции дозы сорафениба. У двух (8,7%) пациентов отмечалась артериальная гипертензия, слабо поддающаяся медикаментозной коррекции, что потребовало редукции дозы сорафениба до 400 мг/сут.

Таргетная терапия у пациентов после ТАХЭ

Семь пациентов, получавших таргетную терапию сорафенибом после одного или нескольких курсов ТАХЭ, имели стадию В по классификации BCLC. Показанием к назначению системного лечения служило прогрессирование заболевания после курсов ТАХЭ. При этом своевременный отказ от продолжения ТАХЭ и раннее начало системной терапии позволили достичь хороших результатов в этой группе пациентов. Медиана до прогрессирования составила 18,9 месяца, медиана ОВ – 29,9 месяца. Небольшое количество наблюдений и отсутствие системного подхода

пока не позволяют сформулировать окончательные выводы по назначению терапии сорафенибом при неэффективности ТАХЭ или прогрессировании заболевания после локального лечения пациентов со стадией В по классификации BCLC. Тем не менее полученные результаты ОВ говорят о перспективности работы в данном направлении.

Заключение

В Краснодарском крае приблизительно 70% пациентов с ГЦР обращаются за помощью, когда опухолевый процесс достигает IV стадии. Оптимальная лечебная тактика при ГЦР включает применение методов локального воздействия (хирургическое лечение) на ранней стадии, методов интервенционной радиологии (ТАХЭ) и системной таргетной терапии в случае распространенной формы ГЦР. Представляется перспективным сочетание методов локального лечения и ТАХЭ с системной таргетной терапией. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Мурашко Р.А., Тесленко Л.Г., Степанова Л.Л. и др. Онкологическая служба Краснодарского края за 5 лет (2012–2016 гг.). Краснодар, 2017.
3. Петкау В.В., Тарханов А.А., Киселев Е.А. Результаты лечения пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области // Современная онкология. 2017. Т. 19. № 1. С. 75–79.
4. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Чистякова О.В. Гепатоцеллюлярный рак – стратегия лечения // Анналы хирургии. 2015. № 5. С. 18–23.
5. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема // Медицинский совет. 2016. № 10. С. 10–18.
6. Bruix J., Reig M., Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 4. P. 835–853.

Results of Treatment of Patients with Hepatocellular Cancer: the Experience of the Regional Cancer Center of Krasnodar Region

R.A. Murashko^{1,2}, I.B. Uvarov^{1,2}, O.M. Asipovitch¹, A.O. Sedelnikov¹

¹ Clinical Oncology Center № 1, Krasnodar

² Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Ivan B. Uvarov, Uvarovivan@yandex.ru

The optimal treatment strategy for hepatocellular cancer (HCR) assumes the use of local exposure methods (surgical treatment) at an early stage, in the case of the common form of HCR – methods of interventional radiology (transarterial chemoembolization) and systemic targeted therapy. The combination of local treatment and transarterial chemoembolization with systemic targeted therapy seems a promising one.

Key words: hepatocellular cancer, transarterial chemoembolization, targeted therapy

Онкология



¹ Онкологический диспансер № 3, Новороссийск

² Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

³ Республиканский онкологический диспансер, Грозный

⁴ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Оценка онкоэпидемиологической ситуации и состояния диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике

М.Г. Леонов, д.м.н.¹, Т.В. Шелякина, д.м.н., проф.²,
Х.У. Ахматханов³, К.А. Бабанская⁴

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Для цитирования: Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Ахматханов Х.У., Бабанская К.А. Оценка онкоэпидемиологической ситуации и состояния диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 16–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-16-19

Проведен анализ онкоэпидемиологической ситуации и диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике за десять лет (2007–2016 гг.). Установлен низкий уровень активного диагностирования злокачественных новообразований шейки матки. Даны научно обоснованные рекомендации по разработке национальной программы профилактики рака шейки матки в Чеченской Республике.

Ключевые слова: рак шейки матки, профилактика, ранняя диагностика, заболеваемость, смертность

Как известно, злокачественные новообразования занимают ведущее место в структуре причин заболеваемости и смертности населения в мире. Ежегодно в мире регистрируется свыше 14 млн новых случаев злокачественных новообразований и более 10 млн летальных исходов. С учетом тенденции к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний прогнозируется увеличение в ближайшем будущем смертности от злокачественных новообразований. В связи с этим сегодня перед здравоохранением стоит сложная задача – противодействовать этой общемировой тенденции [1–3]. Результаты анализа динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями, выявляемости, диагностики и смертности поз-

волят разработать и внедрить региональную комплексную научно обоснованную целевую программу, предусматривающую профилактику и раннюю диагностику злокачественных новообразований шейки матки, направленную на снижение уровня заболеваемости, инвалидизации и смертности [4–6].

Борьба с онкологическими заболеваниями предполагает проведение ряда взаимосвязанных мероприятий: оценку онкоэпидемиологической ситуации как в целом, так и по отдельным локализациям, первичную и вторичную (активная, скрининг) профилактику, своевременную диагностику, лечение, последующее наблюдение и восстановление трудоспособности пациентов. Несмотря на развитие медицинской науки,

в онкологии остаются нерешенными ряд проблем:

- недостаточность эффективных профилактических стратегий борьбы с факторами риска либо воздействия на предопухолевые поражения;
- отсутствие оптимальных методов раннего выявления клинически значимых локализованных опухолей для их последующего радикального лечения;
- нехватка малотравматичных и эффективных методов лечения раннего рака.

Цель исследования – оценить онкоэпидемиологическую ситуацию и состояние диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике как основные составляющие национальной программы профилактики заболевания.

Материал и методы

Изучены показатели заболеваемости и проанализирован уровень диагностики рака шейки матки женского населения Чеченской Республики за десять лет (2007–2016 гг.) в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (код С53). Материалами для исследования послужили извещения о больном с впервые установленным диагнозом рака или другого злокачест-



венного новообразования (форма № 090/у). Используются данные официальных форм федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» (с 2016 г. объединена с формой № 7). На основании этой информации проведен комплексный анализ частоты распространения, возрастной выявляемости и состояния диагностики заболевания (морфологическая верификация, постадийная и активная диагностика, запущенность и др.).

Результаты и обсуждение

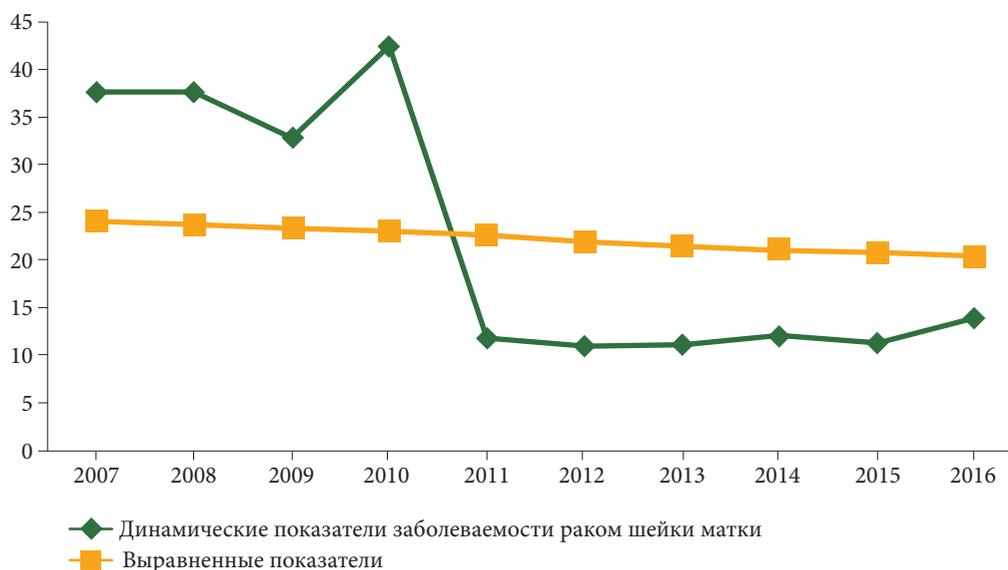
В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Чеченской Республики в 2016 г. первое место занимал рак легкого – 16,4%, второе – рак молочной железы – 14,6%, третье – рак толстой кишки – 9,1%, четвертое – рак желудка – 7,4%, пятое – рак кожи – 7,2%, шестое – рак шейки матки – 4,1%. В Российской Федерации рак шейки матки входит в число прочих онкологических заболеваний.

В 2007–2016 гг. показатель заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике (табл. 1, рисунок) снизился с 25,72 на 100 тыс. женского населения до 12,62 – 50,9% (грубый показатель) и с 34,78 до 14,00 – 59,7% (стандартизованный показатель). В среднем за десять лет показатели составили 17,27 и 21,99 на 100 тыс. женского населения соответственно. В Российской Федерации, наоборот, за указанный период грубый показатель увеличился с 17,58 в 2007 г. до 26,87 в 2016 г., стандартизованный – с 12,48 до 21,87 на 100 тыс. женского населения – +24,4 и +23,8% соответственно.

В 2007 г. грубый и стандартизованный показатели заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике превышали аналогичные показатели во всех регионах Южного федерального округа (25,72 и 34,78 на 100 тыс. женского населения соответственно). В 2016 г. (Чеченская Республика вошла в состав Северо-Кавказско-

Таблица 1. Сравнительная оценка динамики показателей заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике и Российской Федерации за 2007–2016 гг. (на 100 тыс. женского населения)

Год	Чеченская Республика		Российская Федерация	
	Грубый показатель	Стандартизованный показатель	Грубый показатель	Стандартизованный показатель
2007	25,72	34,78	17,58	12,48
2008	26,59	37,69	18,10	12,84
2009	28,47	32,95	18,82	13,40
2010	30,75	42,57	17,17	10,71
2011	10,37	11,94	19,30	13,70
2012	8,23	11,15	19,56	13,90
2013	9,13	11,21	20,02	14,17
2014	10,71	12,15	20,57	14,47
2015	10,11	11,34	21,27	15,01
2016	12,62	14,00	21,87	15,45
Средний за десять лет	17,27	21,99	16,62	13,90
Прирост/убыль, %	-50,9	-59,7	+24,4	+23,8



Выравненные показатели заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике (2007–2016 гг.)

го федерального округа) эти показатели снизились в два раза (25,72 и 12,62 и 34,78 ± 3,12 и 14 ± 1,53 соответственно). При этом стандартизованные показатели превысили грубые.

Сравним среднегодовую заболеваемость раком шейки матки в Чеченской Республике и Российской Федерации по пятилетиям (2007–2011 и 2012–2016 гг.). В первом пятилетии (2007–2011 гг.) грубый и стандартизованный показатели в Чеченской Республике превышали таковые в Российской Федерации (24,33 и 31,98 и 18,62

и 13,2 соответственно), во втором пятилетии (2012–2016 гг.), наоборот, были несколько ниже (10,16 и 11,97 и 16,62 и 13,90). В Чеченской Республике показатель заболеваемости раком шейки матки в среднем за десять лет превысил российский: грубый – на 3,9% (17,27 на 100 тыс. женского населения и 16,62 соответственно), стандартизованный – на 58,2% (21,99 и 13,90 соответственно).

Данные литературы свидетельствуют о том, что причина развития опухолей – хроническое и долговременное действие так



Таблица 2. Удельный вес морфологической верификации диагноза рака шейки матки в Чеченской Республике и Российской Федерации в 2007–2017 гг., %

Регион	Год										Среднее за 10 лет	Прирост к 2007 г., %
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
Чеченская Республика	97,5	96,0	94,0	90,5	70,1	100,0	100,0	93,2	100,0	100,0	94,1	-3,5
Российская Федерация	59,1	61,3	97,6	97,4	97,0	98,2	97,7	98,0	98,3	98,4	90,3	+52,8

Таблица 3. Выявляемость рака шейки матки в зависимости от стадии процесса в Чеченской Республике в 2007–2016 гг., %

Год	Выявлено при профилактических осмотрах в % к впервые зарегистрированным	Стадия процесса		
		I–II	III	IV
2007	19,5	25,4	40,3	33,3
2008	25,0	28,0	45,2	26,8
2009	27,7	23,4	45,7	31,0
2010	27,4	23,4	45,8	30,8
2011	47,1	47,1	47,1	5,9
2012	49,1	41,9	36,4	21,8
2013	33,9	53,2	38,7	8,1
2014	0,0	60,8	35,1	4,1
2015	4,2	66,2	31,0	2,8
2016	5,6	53,3	37,8	8,9

называемых промотирующих агентов, которые часто имеют решающее значение в канцерогенезе. Это объясняется увеличением продолжительности экспозиции к канцерогенным агентам [7]. Из сказанного следует, что возрастной фактор играет определенную роль в развитии опухоли.

Как продемонстрировал анализ распределения частоты заболеваемости раком шейки матки по пятилетним возрастным группам в среднем за три года (2014–2016 гг.), самый высокий уровень в возрасте от 40–44 до 50–59 лет (17,6–16,2% соответственно). Максимальный пик пришелся на возраст 50–54 года – 22,0%. Впервые это заболевание (0,37%) отмечалось в возрасте 20–24 года, затем в возрасте 30–34 лет (1,4%). Резкое снижение уровня заболеваемости раком шейки матки отмечалось в возрастной группе 70–74 года – с 2,1 до 0,8% и в возрастной группе 85 лет и старше. При сопоставлении возрастных показателей заболеваемости раком шейки матки в Чеченской Республике и Краснодарском крае оказалось, что в Чеченской

Республике в возрастных группах 40–49 лет и 50–59 лет показатели выше (30,4 и 38,2%), чем в аналогичных группах в Краснодарском крае (25,6 и 33,7%). В группах 70 лет и старше ситуация обратная. Показатели в Краснодарском крае выше, чем в Чеченской Республике, – 12,6 и 5,4% соответственно. Такое различие в уровне возрастной заболеваемости обусловлено стрессом в период военных действий в Чеченской Республике.

Рост показателей смертности от рака шейки матки за 2007–2016 гг. в Чеченской Республике был выше, чем в РФ (грубые показатели – на 19,3 и 3,7%, стандартизованные – на 12,8 и 2,9% соответственно). Аналитическое выравнивание динамического ряда этих показателей в Чеченской Республике выявило тенденцию к их снижению в 2016 г. Особенно это выражено при сопоставлении с аналогичными кривыми по Российской Федерации.

При изучении состояния диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике установлено, что уровень морфологической верификации злокачественных новообра-

зований в 2016 г. составил 100,0% и был выше, чем в Российской Федерации (98,4%). За десять лет 2007–2016 гг. этот показатель в Чеченской Республике увеличился на 3,5%. Уровень морфологической диагностики возрос на 52,8% (с 59,1% в 2007 г. до 98,4% в 2016 г.), однако существенно отстает от такового в Российской Федерации (табл. 2).

Как известно, основным параметром, определяющим прогноз онкологического заболевания, является стадия, установленная при первичном диагностировании опухолевого процесса. Уровень ранней диагностики злокачественных новообразований шейки матки в Чеченской Республике в 2016 г. составил 53,3%, что ниже среднероссийского показателя на 18,8% (65,6%). За 2007–2016 гг. показатель ранней диагностики злокачественных новообразований шейки матки в Чеченской Республике увеличился в 2,1 раза (с 25,4% в 2007 г. до 53,3% в 2016 г.). Высокий уровень ранней диагностики злокачественных новообразований шейки матки в республике регистрировался с 2011 по 2016 г. (47,1, 41,9, 53,2, 60,8, 66,2 и 53,3% соответственно) (табл. 3).

Показатель уровня диагностики злокачественных новообразований шейки матки стадии IV в республике в 2016 г. составил 8,9%, что ниже среднероссийского на 4,3% (9,3%). По сравнению с 2007 г. показатель уменьшился в 3,7 раза (с 33,3% в 2007 г. до 8,9% в 2016 г.). В Российской Федерации за аналогичный период показатель увеличился на 8,1% (с 8,6% в 2011 г. до 9,3% в 2016 г.).

Показатель общей запущенности (стадии III–IV) рака шейки матки в 2016 г. в республике превышал среднероссийский в 1,4 раза (46,7



и 32,8% соответственно). Показатель запущенности в 2/3 районов был выше среднереспубликанского. Показатель одногодичной летальности при раке шейки матки в 2016 г. в Чеченской Республике составил 12,7%, средний за десять лет – 20,8%. Показатель республиканской одногодичной летальности был ниже среднероссийского на 17,7% (14,6%). Однако в среднем за десять лет (2007–2016 гг.) данный показатель в Чеченской Республике превысил российский – 20,8 и 17,0%. Соотношение показателей одногодичной летальности и запущенности характеризует уровень несоответствия между долей пациентов с опухолевым процессом стадии IV и фактической запущенностью. Это свидетельствует об ошибках, допускаемых при определении распространенности стадии первичного опухолевого процесса, связанных с занижением стадии заболевания. Несмотря на то что индекс соотношения показателей одногодичной летальности и запущенности рака

шейки матки в Чеченской Республике и Российской Федерации свидетельствует о занижении стадии заболевания при установлении диагноза, в Чеченской Республике при определении стадии опухолевого процесса недооценивали его распространенность у больных раком шейки на протяжении восьми лет (за исключением 2009 и 2010 гг.). При этом максимальное занижение стадии заболевания зафиксировано в 2013, 2014 и 2015 гг. – в 3,6, 4,3, 4,4 раза соответственно. В Российской Федерации в течение всех анализируемых лет подобное явление отмечалось только в 2011 г. – в 2,0 раза. Однако занижение стадии заболевания в Российской Федерации было не таким значительным, как в Чеченской Республике (в среднем за десять лет в 1,8 и 2 раза соответственно).

Заключение

Проведенный анализ онкоэпидемиологической ситуации и диагностики рака шейки матки в Чеченской Республике за

2007–2016 гг. свидетельствует о необходимости разработки национальной программы профилактики данного заболевания. Для этого необходимо создать республиканский канцер-регистр, который обеспечит полноценный учет выявленных больных и мониторинг их излечения. Увеличение уровня диагностики предраковой патологии и злокачественных новообразований шейки матки на ранних (I–II) стадиях напрямую связано с повышением уровня знаний в вопросах онкологической настороженности и ранней диагностики онкогинекологической патологии врачами общей лечебной сети, средними медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов и смотровых кабинетов. К проведению комплексных профилактических осмотров женского населения в отдаленных сельских районах республики необходимо привлекать специалистов из республиканского онкологического диспансера. ☺

Литература

1. Онкогеронтология. Руководство для врачей / под ред. В.Н. Анисимова, А.М. Беляева. СПб.: Издательство АННМО «Вопросы онкологии», 2017.
2. Рак у пожилых / под ред. В.Н. Анисимова, В.М. Моисеенко, К.П. Хансона. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004.
3. Рак шейки матки / под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эко-Вектор, 2018.
4. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
5. Леонов М.Г., Шелякина Т.В. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. М.: Вузовская книга, 2012.
6. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Чернов С.Н. Современные организационные формы профилактики рака шейки матки // Онкогинекология. 2013. № 3. С. 35–41.
7. Шелякина Т.В. Оптимизация эффективности организационных форм профилактики рака легкого: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1994.

Assessment of the Oncoepidemiological Situation and Conditions of Cervical Cancer Diagnosis in the Chechen Republic

M.G. Leonov, MD¹, T.V. Shelyakina, MD, Prof.², Kh.U. Akhmatkhanov³, K.A. Babanskaya⁴

¹ Oncology Clinic № 3, Novorossiysk

² Rostov Scientific Research Institute of Oncology

³ Republican Oncology Center, Grozny

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Mikhail G. Leonov, novonko@yandex.ru

Conducted the analysis of the oncoepidemiological situation and diagnosis of cervical cancer in the Chechen Republic for ten years (2007–2016). The low level of active diagnosis of malignant neoplasm of the cervix has been established. Provided the scientific recommendations for the development of the national program for the cervical cancer prevention in the Chechen Republic.

Key words: cervical cancer, prevention, early diagnosis, morbidity, mortality

Онкология



Иммунотерапия больных раком шейки матки

С.В. Хохлова, д.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Викторовна Хохлова, SVKhokhlova@mail.ru

Для цитирования: Хохлова С.В. Иммуноterapia больных раком шейки матки // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-20-26

*В статье проанализированы результаты ряда исследований, посвященных оценке иммунотерапевтических методов у больных раком шейки матки. Показана эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек, рекомбинантной вакцины *Listeria monocytogenes* и адаптивной Т-клеточной терапии.*

Ключевые слова: рак шейки матки, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, рекомбинантная вакцина *Listeria monocytogenes*, адаптивная Т-клеточная терапия

Рак шейки матки – одна из самых распространенных онкогинекологических опухолей у женщин. Ежегодно в мире регистрируется более чем 569 847 новых случаев рака шейки матки, умирают свыше 311 365 женщин [1].

Около 70% случаев рака шейки матки регистрируется в развивающихся странах в местнораспространенной или метастатической форме, что вносит весомый вклад в высокую смертность от данной патологии. Пятилетняя выживаемость при локальных формах рака шейки матки, требующих либо хирургического лечения, либо химиолучевой терапии, достигает 75–85% [2–4].

К сожалению, пятилетняя выживаемость при метастатическом и рецидивирующем раке шейки

матки не превышает 15%. Стандартным подходом к лечению больных с такими формами рака является платиносодержащая химиотерапия. Ее эффективность составляет около 20–26%, продолжительность жизни – 12–13 месяцев [2–9].

В исследовании GOG 240 2014 г. бевацизумаб, добавленный к химиотерапии первой линии при рецидивирующем или метастатическом раке шейки матки, продемонстрировал эффективность в 36–48% случаев. На фоне применения препарата выживаемость увеличилась до 17 месяцев [10]. В то же время результаты второй линии химиотерапии остаются неудовлетворительными. Иммуноонкология возникла как потенциальная новая стратегия для улучшения результатов ле-

чения пациентов со злокачественными новообразованиями. Стратегии, включающие в себя адаптивную Т-клеточную терапию и ингибирование иммунных контрольных точек, продемонстрировали многообещающие результаты у больных, резистентных к ранее проведенной терапии [11, 12].

Рак шейки матки – прямое следствие инфекции, вызванной специфическим онкогенным вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го подтипов [13–15]. Большинство женщин излечиваются, но длительное персистенция вируса приводит к синтезу онкопротеинов E6 и E7, инактивирующих p53 и pRB [16]. Эти онкопротеины изменяют клеточный цикл и провоцируют возникновение и рост опухоли [16]. Т-клетки играют центральную роль в контроле вирусных инфекций и предотвращении вирус-ассоциированных опухолей. Возникновение иммунного ответа на опухолевые и вирусные антигены зависит от их антигенпрезентации дендритными клетками и образования антигенспецифических Т-клеток. Эти шаги регулируются комплексом активирующих и ингибирующих сигналов (рисунок) [17].

Т-клетки распознают инфицированные клетки и классически

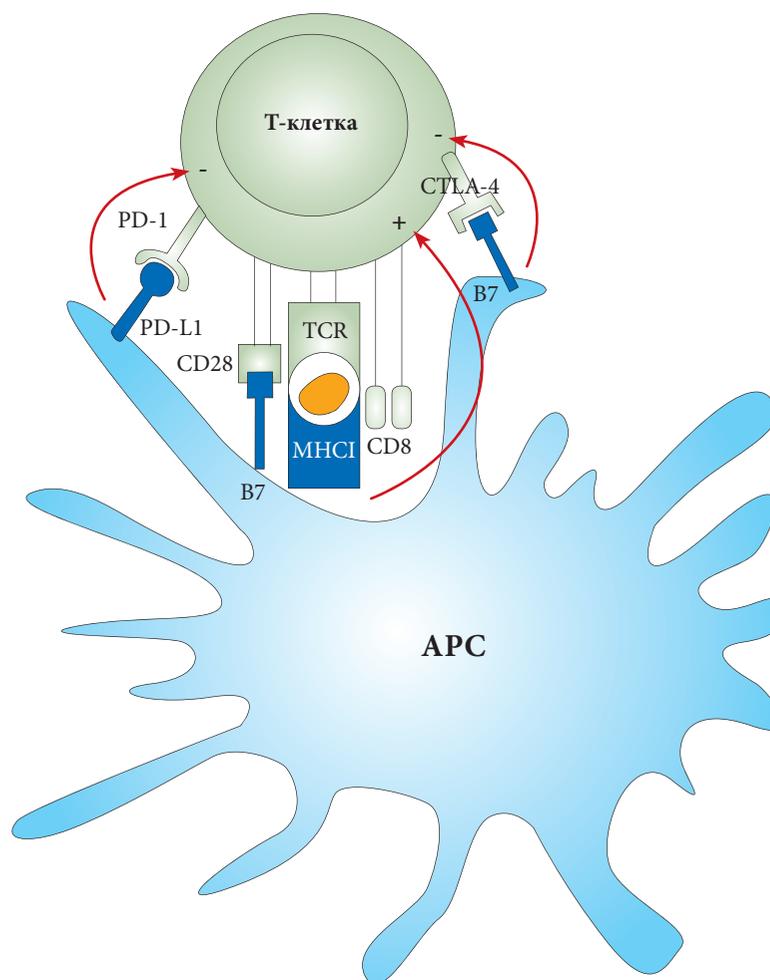
активируются через три четко определенных сигнала:

- 1) взаимодействие рецепторов Т-клеток и пептидных эпитопов опухолево-ассоциированных антигенов, связанных с большим комплексом гистосовместимости антигенпрезентирующих клеток (APCs; дендритные клетки, макрофаги, клетки Лангерганса, В-клетки);
- 2) костимуляция за счет взаимодействия между лигандами на APC и их родственных рецепторов на Т-клетках;
- 3) воспалительные цитокиновые сигналы [18].

Участие Т-клеток в ВПЧ-инфекции подтверждено результатами ряда исследований, показавшими регресс ВПЧ-индуцированных папиллом и увеличение частоты связанных с ВПЧ злокачественных новообразований при иммунодепрессии и иммунодефицитных состояниях [19, 20]. Развитие инвазивного рака при ВПЧ-инфекции зависит от приобретения иммунодепрессивных состояний (или иммунного истощения) в микроокружении опухоли, которые стимулируют уклонение опухоли от иммунного ответа.

Механизмы иммунного ингибирования

CTLA-4 – рецептор, который экспрессируется активированными Т-лимфоцитами и противодействует костимуляторному пути, вызванному CD28 (рисунок) [21]. Хотя CTLA-4 и CD28 разделяют один и тот же лиганд (CD80/CD86), CTLA-4 имеет значительно большую аффинность связывания и предпочтительно связывается с CD80/CD86, что приводит к инактивации иммунного ответа [22]. Блокирование этого механизма доказало свою терапевтическую эффективность при нескольких злокачественных новообразованиях [23]. Блокада CTLA-4 может оказывать противоопухолевое действие через усиленную Т-клеточно-опосредованную цитотоксичность и усиленную пролиферацию Т-клеток и прямое ингибирующее действие



Системная активация иммунного ответа

на иммуносупрессор FOXP3 регуляторных Т-клеток (Tregs) [24]. PD-1 (D279), ключевой компонент иммунной регуляторной системы, экспрессируется на активированных Т-клетках и относится к семейству CD28 Т-клеточных костимуляторных рецепторов. В случае когда PD-1 связан со своими лигандами, PD-L1 и PD-L2, которые могут быть экспрессированы на опухолевых клетках, разных APCs и лимфоцитах в микроокружении опухоли, активация Т-клеток ингибируется. Хотя путь CTLA-4 – CD80/86 (B7) имеет решающее значение для инициации иммунной реакции и регулирует раннюю активацию первичных Т-клеток и Т-клеток памяти, путь PD-1/PD-L1 представляется доминирующим в эф-

фекторной фазе иммунного ответа (рисунок) [25–27].

Установлено, что PD-L1 гиперэкспрессируется в 20–50% случаев злокачественных новообразований и может быть использован в качестве потенциальной терапевтической мишени [28]. PD-L1 можно обнаружить как на опухолевых, так и на опухоль-инфильтрирующих иммунных клетках. Уровень экспрессии коррелирует с плохим клиническим ответом [29–33]. Ингибиторы PD-L1 способны восстанавливать функцию Т-клеток, блокируя взаимодействие PD-L1 с PD-1 и CD80 на поверхности Т-клеток. Кроме того, анти-PD-L1 поддерживает взаимодействие PD-1/PD-L2. Это может быть важно для поддержания иммунного гомеостаза и потенци-



ально профилировать развитие аутоиммунного ответа [34]. В клиническом исследовании с участием 115 больных раком шейки матки экспрессия PD-L1 и PD-L2 отмечалась в 19 и 29% опухолей соответственно. Кроме того, PD-1 экспрессировался в более чем 50% опухоль-инфильтрирующих CD8+ Т-клеток и CD4+ FOXP3+ Т-клеток независимо от экспрессии опухолью PD-L1/L2.

Экспрессия PD-L1 не коррелировала с общей выживаемостью. Тем не менее анализ подгруппы выявил улучшение выживаемости у пациенток с преобладанием инфильтрирующих регуляторных Т-клеток, когда опухоль была PD-L1-позитивной ($p=0,033$) [35]. Напротив, в исследовании Лейденского университета безрецидивная выживаемость ($p=0,022$) и специфическая выживаемость без прогрессирования ($p=0,046$) у пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки и экспрессией PD-L1 были значительно ниже, чем у больных с экспрессией PD-L1 в маргинальной зоне, то есть в зоне соприкосновения опухолевой ткани и стромы [36]. PD-L1-позитивные иммунные клетки находились в основном в окружении метастазов в лимфатических узлах [36, 37].

Лучевая терапия, иммунная система и абскопальный эффект

Традиционно считается, что ионизирующее излучение действует как иммунодепрессант и оказывает цитотоксическое антимитотическое действие на опухолевые клетки через повреждение ДНК [38, 39]. Однако R.H. Mole [40] в 1950-х гг. описал иммуномодулирующее воздействие радиации через абскопальный эффект. Данные современной литературы показывают, что излучение вызывает иммуномодулирующее действие, изменяя микроокружение опухоли и активируя воспалительный каскад. В ряде исследований продемонстрирован абскопальный эффект лучевой терапии (ЛТ) при ее добавлении к иммунотерапии.

Вероятно, ЛТ индуцирует высвобождение неоантигенов, стимулирующих противоопухолевый иммунный ответ [41]. Лучевая терапия увеличивает плотность TIL (тумор-инфильтрирующих лимфоцитов), индуцируя хемокины, цитокины, изменяет в сосудистой сети опухоли молекулы адгезии, которые облегчают возвращение Т-клеток и инфильтрацию опухоли [41–43].

Лучевая терапия также влияет на миграцию дендритных клеток и перекрестную презентацию опухолевых антигенов, что приводит к активации и пролиферации Т-клеток [43–46]. Высвобождение антигена усиливается за счет активации дендритных клеток через высвобождение белков теплового шока и ускоренного созревания дендритных клеток, миграции и фагоцитоза через передачу кальцетрикулинового сигнала [39, 47]. Эффектор-ные Т-клетки соединяются с хемокинами, такими как CXCL-16, которые способны через ангиогенные агенты нормализовать сосудистую сеть опухоли, увеличить инфильтрацию лимфоцитов, ограничить гипоксию, улучшить созревание дендритных клеток, уменьшить количество регуляторных Т-клеток и временно увеличить перфузию, что может привести к оптимальному микроокружению опухоли для максимальной эффективности ЛТ. Более того, синергетический эффект ЛТ и иммунотерапии против опухолевых клеток проявляется как локально, так и системно [48, 49].

Оптимальные результаты иммунотерапии могут быть получены при мультимодальном подходе к лечению, включающем двойной механизм действия – блокирование контрольных точек иммунного ответа и ЛТ для преодоления механизмов резистентности. По некоторым данным, ЛТ увеличивает экспрессию PD-L1, тем самым создавая мишень для ингибиторов PD-1/PD-L1 в качестве стратегии комбинированного лечения с ЛТ [41, 50, 51]. ЛТ в со-

четании с ингибиторами CTLA-4 продемонстрировала эффективность после прогрессирования на одних ингибиторах CTLA-4.

Клинические исследования иммунотерапии

Анти-CTLA-4-препараты

Ипилимумаб – человеческое моноклональное антитело IgG1k, специфичное для CTLA-4 на поверхности активированных Т-клеток и Tregs. Ипилимумаб изучали в I и II фазах у пациенток с рецидивами рака шейки матки. I фаза (шесть пациенток) предусматривала использование препарата в дозе 3 мг/кг в течение четырех циклов каждый 21-й день. После этого 32 пациентки получали ипилимумаб 10 мг/кг каждый 21-й день, четыре цикла, затем четыре цикла поддерживающей терапии каждые 12 недель. Первичной конечной точкой оценки эффективности служил объективный ответ [56]. Токсичность была контролируемой: диарея 3-й степени и выше зарегистрирована в четырех случаях, колит – в одном. Других видов токсичности не зафиксировано [56]. У одной из 34 пациенток отмечался частичный ответ, у десяти – стабилизация заболевания, у 23 – прогрессирование заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,5 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,1–3,2 месяца), медиана общей выживаемости – 8,5 месяца (95% ДИ 3,6 месяца – не достигнуто) [52]. Видимо, активностью монотерапии ипилимумабом ограничена. В целях увеличения эффективности в настоящее время проводится ряд исследований комбинации ипилимумаба и других агентов. Проводится I фаза исследования GOG 9929 по оценке безопасности и переносимости химиолучевой терапии и ипилимумаба у пациенток с местнораспространенным раком шейки матки, позитивными лимфоузлами. Сначала больные получают стандартную химиолучевую терапию, затем четыре последовательных цикла



ипилимумаба каждые три недели. Первичными конечными точками оценки эффективности являются безопасность, переносимость и определение максимально переносимой дозы ипилимумаба после ЛТ расширенным полем. Вторичными конечными точками служат выживаемость без прогрессирования, выявление причин отмены препарата и исследования, включающие экспрессию PD-1 и оценку количества и характеристик Т-клеток, специфичных для ВПЧ-подтипа.

На конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) в 2017 г. были представлены результаты исследования, в котором максимальная переносимая доза составила 10 мг/кг, токсичность была управляемой у 10% пациенток (2/19) и не потребовала назначения сопутствующей терапии [53]. Двенадцатимесячная общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования достигли 90 и 81% соответственно. Кроме того, химиолучевая терапия и последовательное введение ипилимумаба увеличили экспрессию PD-1.

Анти-PD-1- и анти-PD-L1-терапия

Ингибиторы PD-1 продемонстрировали противоопухолевую активность и в настоящее время находятся в стадии клинических исследований при многих злокачественных заболеваниях [54].

В июне 2018 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) разрешило к использованию пембролизумаб при раке шейки матки с экспрессией PD-L1 на основании результатов исследования KEYNOTE-158, в котором пембролизумаб назначали пациенткам с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки [11], и исследованием KEYNOTE-028, в котором оценивали эффективность пембролизумаба у пациенток с прогрессирующими солидными

ми опухолями и PD-L1-позитивным статусом (включая больных раком шейки матки) [55].

В KEYNOTE-158 участвовало 98 пациенток со статусом ECOG 0 или 1, которые получали пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые три недели до 24 месяцев, или прогрессирования заболевания, или непереносимой токсичности, или смерти. PD-L1 – позитивный статус, определяемый как экспрессия PD-L1 \geq 1%, отмечался у 83% пациенток. Токсичность была приемлемой, нежелательные явления 3–4-й степени имели место у 11% пациенток [11]. При медиане наблюдения 10,3 месяца объективный ответ наблюдался в 13% случаев, у трех пациенток зафиксирован полный ответ, у десяти – частичная регрессия опухоли, у 17 – стабилизация заболевания с контролем роста опухоли 31%. Почти у 70% пациенток (девять из 13) с объективным ответом продолжительность ответа превысила девять месяцев [11]. Ответы отмечались только у пациенток с позитивным PD-L1-статусом. Экспрессию PD-L1 определяли иммуногистохимическим методом, утвержденным в качестве диагностического метода. Несмотря на невысокую частоту достижения объективного ответа на лечение, продолжительность ответа в группе пациенток с многократно проведенным предварительным лечением весьма обнадеживающая.

В исследовании KEYNOTE-028 в когорте больных раком шейки матки (24 пациентки с распространенными стадиями и PD-L1-положительным статусом (экспрессия \geq 1%)) получали пембролизумаб 10 мг/кг внутривенно каждые две недели до 24 месяцев [55]. Ответ оценивали каждые два месяца в течение шести месяцев и каждые три месяца по истечении указанного периода. Объективный ответ был первичной конечной точкой оценки эффективности лечения. При отсечении данных на медиане наблюдения 11 месяцев объектив-

ный ответ составил 17% в этой сильно предлеченной группе больных, частичный ответ зарегистрирован у четырех (17%) пациенток, стабилизация заболевания – у трех (13%). У пяти (21%) больных отмечались нежелательные явления 3-й степени, но ни у одной пациентки не зафиксирована токсичность 4–5-й степени. Таким образом, пембролизумаб продемонстрировал многообещающие клинические результаты с приемлемым профилем токсичности у пациенток с общим плохим прогнозом и ограниченными терапевтическими возможностями.

В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на дальнейшее улучшение полученных результатов, комбинации анти-PD-1 и традиционных системных цитостатиков и ЛТ. Результаты исследования CheckMate 358 I/II фазы изучения ниволумаба при раке шейки матки были представлены на ASCO-2017 [56]. Пациентки с рецидивом или метастатическим раком шейки матки с более чем двумя предшествующими линиями терапии получали ниволумаб 240 мг внутривенно каждые две недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [56]. Среди 19 больных раком шейки матки общий ответ достигнут в 26,3% случаев независимо от экспрессии PD-L1 с уровнем контроля заболевания 68% [56].

Комбинации анти-PD-1- и анти-PD-L1-препаратов с разными таргетными и химиотерапевтическими препаратами

С учетом ограниченной активности ингибиторов PD-1 или PD-L1 при раке шейки матки в монорежиме проводится ряд исследований различных комбинаций как в первой линии терапии, так и в более поздних линиях.

Одно из исследований II фазы посвящено изучению атезолизумаба в сочетании с бевализумабом у пациенток с рецидивирующей

Онкология



щим или метастатическим раком шейки матки с первичной конечной точкой оценки эффективности лечения в виде объективного ответа. Еще одно рандомизированное исследование II фазы посвящено сравнительной оценке эффективности монотерапии доксорубицином и монотерапии атезолизумабом и комбинации доксорубицина и атезолизумаба при рецидиве рака шейки матки. В настоящее время проводится исследование III фазы GOG 3016, анти-PD-1 (REGN2810). В нем участвуют пациентки с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки. Исследователи сравнивают общую выживаемость между группами. Кроме того, в ряде исследований изучают ингибиторы PD-1 и ингибиторы PD-L1 в качестве терапии первой линии при раке шейки матки. I фаза исследования PARAYA предполагает одновременное применение пембролизумаба, ЛТ и цисплатина у больных раком шейки матки со стадиями IB–IVA.

Рекомбинантная вакцина *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes является бета-гемолитической, грамположительной, факультативной внутриклеточной бактерией, используемой для изучения клеточного иммунитета [57]. *Listeria* поражает антигенпрезентирующие клетки, вследствие чего происходит их репликация в цито-

плазме хозяина через деградацию фагосомной мембраны. P. Basu и соавт. недавно опубликовали результаты II фазы исследования ADXS11-001 ± цисплатин у 109 больных раком шейки матки, которые ранее получили химиотерапию, ЛТ или химиолучевую терапию. Пациентки были рандомизированы на группы – три или четыре дозы ADXS11-001 и химиотерапии цисплатином (40 мг/м²). Медианы общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и объективный ответ в группах были сопоставимы. Тем не менее 12- и 18-месячные показатели общей выживаемости составили 30,9 против 38,9 и 23,6 против 25,9% соответственно. Токсичность от легкой до умеренной степени не была связана с проводимым лечением [58].

В аналогичном исследовании II фазы GOG 0265 50 пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки получали три дозы ADXS11-001 с 12-месячной общей выживаемостью 38% [59]. Хотя активность ADXS11-001 как отдельного агента невысока, комбинации с другими препаратами, в том числе с химиотерапией или ЛТ, могут быть оправданны.

Адаптивная Т-клеточная терапия при раке шейки матки

В исследовании S. Stevanović и соавт. [12] участвовали пациентки с метастазами ВПЧ-поло-

жительного рака шейки матки, ранее получавшие химиотерапию на основе платины или химиолучевую терапию. Больным назначали однократную инфузию опухоль-инфильтрирующих Т-клеток, направленных на ВПЧ Е6 и Е7. Из девяти пациенток у трех зафиксирован ответ (один частичный, два полных). Продолжительность полного ответа составила не менее 15 и 22 месяцев.

Выводы

Иммунотерапия является перспективным направлением в лечении больных раком шейки матки. У большинства больных заболевание вызвано ВПЧ-инфекцией высокого риска, кодирующей два определенных опухоль-специфических вирусных антигена Е6 и Е7, которые экспрессируются в каждой раковой клетке. Иммунотерапевтические варианты лечения, в том числе ингибиторы иммунных контрольных точек, рекомбинантная вакцина *Listeria monocytogenes* и адаптивная Т-клеточная терапия, демонстрируют многообещающие результаты. Дальнейшие исследования позволят расширить понимание роли иммунной системы в прогрессировании рака шейки матки, определить оптимальные сроки иммунотерапии и, возможно, выявить новые иммуномодулирующие мишени для реализации иммунного ответа. ☺

Литература

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
2. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 15. P. 1154–1161.
3. Morris M., Eifel P.J., Lu J. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 15. P. 1137–1143.
4. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 15. P. 1144–1153.
5. Hreshchyshyn M.M., Aron B.S., Boronow R.C. et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1979. Vol. 5. № 3. P. 317–322.
6. Stehman F.B., Ali S., Keys H.M. et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage IB cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 197. № 5. P. 503.e1–6.
7. Vale C.L., Tierney J.F., Davidson S.E. et al. Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a Royal College of Radiologists' audit // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2010. Vol. 22. № 7. P. 590–601.



8. *Varia M.A., Bundy B.N., Deppe G. et al.* Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42. № 5. P. 1015–1023.
9. *Randall L.M., Monk B.J., Darcy K.M. et al.* Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2009. Vol. 112. № 3. P. 583–589.
10. *Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. et al.* Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 8. P. 734–743.
11. *Chung H.C., Schellens J.H., Delord J.P. et al.* Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36. Suppl. Abstr. 5522.
12. *Stevanović S., Draper L.M., Langhan M.M. et al.* Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 14. P. 1543–1550.
13. *Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al.* Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 88. № 1. P. 63–73.
14. *Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S. et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 6. P. 518–527.
15. *Cogliano V., Baan R., Straif K. et al.* Carcinogenicity of human papillomaviruses // *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. № 4. P. 204.
16. *Münger K., Howley P.M.* Human papillomavirus immortalization and transformation functions // *Virus Res.* 2002. Vol. 89. № 2. P. 213–228.
17. *Sanclément G., Gill D.K.* Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2002. Vol. 16. № 3. P. 231–240.
18. *Eskander R.N., Tewari K.S.* Immunotherapy: an evolving paradigm in the treatment of advanced cervical cancer // *Clin. Ther.* 2015. Vol. 37. № 1. P. 20–38.
19. *Carson S.* Human papillomavirus infection update: impact on women's health // *Nurse Pract.* 1997. Vol. 22. № 4. P. 24–25, 28–30, 35–37.
20. *Mueller N.* Overview of the epidemiology of malignancy in immune deficiency // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1999. Vol. 21. Suppl. 1. P. S5–10.
21. *Su T.H., Chang T.Y., Lee Y.J. et al.* CTLA-4 gene and susceptibility to human papillomavirus-16-associated cervical squamous cell carcinoma in Taiwanese women // *Carcinogenesis.* 2007. Vol. 28. № 6. P. 1237–1240.
22. *Greenfield E.A., Nguyen K.A., Kuchroo V.K.* CD28/B7 costimulation: a review // *Crit. Rev. Immunol.* 1998. Vol. 18. № 5. P. 389–418.
23. *Kazemi T., Younesi V., Jadidi-Niaragh F., Yousefi M.* Immunotherapeutic approaches for cancer therapy: an updated review // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2016. Vol. 44. № 3. P. 769–779.
24. *Romano E., Kusio-Kobialka M., Foukas P.G. et al.* Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112. № 19. P. 6140–6145.
25. *Butte M.J., Keir M.E., Phamduy T.B. et al.* Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses // *Immunity.* 2007. Vol. 27. № 1. P. 111–122.
26. *Tsushima F., Yao S., Shin T. et al.* Interaction between B7-H1 and PD-1 determines initiation and reversal of T-cell anergy // *Blood.* 2007. Vol. 110. № 1. P. 180–185.
27. *Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M.* Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2012. Vol. 24. № 2. P. 207–212.
28. *Chen D.S., Mellman I.* Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle // *Immunity.* 2013. Vol. 39. P. 1–10.
29. *Ghebeh H., Mohammed S., Al-Omair A. et al.* The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors // *Neoplasia.* 2006. Vol. 8. № 3. P. 190–198.
30. *Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M. et al.* Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. № 9. P. 3360–3365.
31. *Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al.* Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 7. P. 3381–3385.
32. *Wu C., Zhu Y., Jiang J. et al.* Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance // *Acta Histochem.* 2006. Vol. 108. № 1. P. 19–24.
33. *Ohigashi Y., Sho M., Yamada Y. et al.* Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 8. P. 2947–2953.
34. *Akbari O., Stock P., Singh A.K. et al.* PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions // *Mucosal. Immunol.* 2010. Vol. 3. № 1. P. 81–91.
35. *Karim R., Jordanova E.S., Piersma S.J. et al.* Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. № 20. P. 6341–6347.
36. *Heeren A.M., Punt S., Bleeker M.C. et al.* Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix // *Mod. Pathol.* 2016. Vol. 29. № 7. P. 753–763.
37. *Chen Z., Pang N., Du R. et al.* Elevated expression of programmed death-1 and programmed death ligand-1 negatively regulates immune response against cervical cancer cells // *Mediators Inflamm.* 2016.
38. *Demaria S., Bhardwaj N., McBride W.H., Formenti S.C.* Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived

ОНКОЛОГИЯ

- partnership // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 63. № 3. P. 655–666.
39. Levy A., Chargari C., Cheminant M. et al. Radiation therapy and immunotherapy: implications for a combined cancer treatment // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Vol. 85. № 3. P. 278–287.
 40. Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? // *Br. J. Radiol.* 1953. Vol. 26. № 305. P. 234–241.
 41. Ngwa W., Irabor O.C., Schoenfeld J.D. et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect // *Nat. Rev. Cancer.* 2018. Vol. 18. № 5. P. 313–322.
 42. Hallahan D., Kuchibhotla J., Wyble C. Cell adhesion molecules mediate radiation-induced leukocyte adhesion to the vascular endothelium // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. P. 5150–5155.
 43. Sharabi A.B., Lim M., DeWeese T.L., Drake C.G. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 13. P. e498–509.
 44. Chung T.D., Mauceri H.J., Hallahan D.E. et al. Tumor necrosis factor-alpha-based gene therapy enhances radiation cytotoxicity in human prostate cancer // *Cancer Gene Ther.* 1998. Vol. 5. № 6. P. 344–349.
 45. Mauceri H.J., Hanna N.N., Wayne J.D. et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene therapy targeted by ionizing radiation selectively damages tumor vasculature // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. № 19. P. 4311–4314.
 46. Twyman-Saint Victor C., Rech A.J., Maity A. et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer // *Nature.* 2015. Vol. 520. № 7547. P. 373–377.
 47. Hatfield P., Merrick A., Harrington K. et al. Radiation-induced cell death and dendritic cells: potential for cancer immunotherapy? // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2005. Vol. 17. № 1. P. 1–11.
 48. Boon T., Coulie P.G., van den Eynde B.J., van der Bruggen P. Human T cell responses against melanoma // *Annu. Rev. Immunol.* 2006. Vol. 24. P. 175–208.
 49. Wong P., Houghton P., Kirsch D.G. et al. Combining targeted agents with modern radiotherapy in soft tissue sarcomas // *J. Natl. Cancer Inst.* 2014. Vol. 106. № 11.
 50. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G. et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. № 19. P. 5458–5468.
 51. Deng L., Liang H., Burnette B. et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. № 2. P. 687–695.
 52. Lheureux S., Butler M.O., Clarke B. et al. Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4. № 7. P. e173776.
 53. Mayadev J., Brady W.E., Lin Y.G. et al. A phase I study of sequential ipilimumab in the definitive treatment of node positive cervical cancer: GOG 9929 // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 5526.
 54. Adachi K., Tamada K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy // *Cancer Sci.* 2015. Vol. 106. № 8. P. 945–950.
 55. Frenel J.S., le Tourneau C., O'Neil B. et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. № 36. P. 4035–4041.
 56. Hollebecque A., Meyer T., Moore K.N. et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 5504.
 57. Wallecha A., Carroll K.D., Maciag P.C. et al. Multiple effector mechanisms induced by recombinant *Listeria monocytogenes* anticancer immunotherapeutics // *Adv. Appl. Microbiol.* 2009. Vol. 66. P. 1–27.
 58. Basu P., Mehta A., Jain M. et al. A Randomized phase 2 study of ADXS11-001 *Listeria monocytogenes* – listeriolysin O immunotherapy with or without cisplatin in treatment of advanced cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018. Vol. 28. № 4. P. 764–772.
 59. Huh W.K., Dizon D.S., Powell M.A. et al. ADXS11-001 immunotherapy in squamous or non-squamous persistent/recurrent metastatic cervical cancer: results from stage I of the phase II GOG/NRG0265 study // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. Suppl. 15. Abstr. 5516.

Immunotherapy of Patients with Cervical Cancer

S.V. Khokhlova, MD, PhD

V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Contact person: Svetlana V. Khokhlova, SVKhokhloa@mail.ru

*The article analyzes the results of a number of studies on the evaluation of immunotherapeutic methods in patients with cervical cancer. Shown the effectiveness of immune checkpoint inhibitors, recombinant vaccine *Listeria monocytogenes* and adaptive T-cell therapy.*

Key words: cervical cancer, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, recombinant vaccine *Listeria monocytogenes*, adaptive T-cell therapy

XXII Национальный конгресс с международным участием

«ТРОМБОЗЫ, КРОВОТОЧИВОСТЬ И ПОСТОЯННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ»

11-12 октября 2019 г.

Санкт-Петербург, Пироговская набережная д. 5/2
отель «Санкт-Петербург»

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова
- Главное военно-медицинское управление Министерства обороны РФ
- ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Биохимия и патофизиология гемокоагуляции. Лабораторная диагностика
- Факторы риска тромбозов. Генетические маркеры тромбофилий
- Геморрагии: гемофилии, тромбоцитопатии, васкулопатии
- Постоянное внутрисосудистое свертывание крови, ДВС-синдром
- Атеротромбоз коронарных и брахиоцефальных артерий: прогноз, ранняя диагностика, современные возможности лечения
- Тромбозы аорты и артерий конечностей: комплексная терапия, эндоваскулярные и открытые методы хирургического лечения
- Венозные тромбозы и эмболия легочных артерий
- Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия
- Противотромботическая и гемостатическая терапия
- Тромболитическая терапия как компонент неотложной помощи при жизнеугрожающих состояниях
- Тромбофилии и другие факторы риска тромбозов артерий и вен
- Интенсивная терапия и анестезиолого-реанимационное обеспечение при коагулопатиях и их осложнениях
- Секция молодых ученых

Организовано при поддержке компании

 **SmartPharm**
www.smartpharm.ru +7 (812) 715-21-15

реклама



Нетипичный случай диагностики псевдоопухоли молочной железы

М.Г. Леонов, д.м.н., О.В. Горяшко, Я.Х.-Б. Ершова

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Для цитирования: Леонов М.Г., Горяшко О.В., Ершова Я.Х.-Б. Нетипичный случай диагностики псевдоопухоли молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 28–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-28-30

Дирофиляриоз часто протекает под маской заболеваний непаразитарной этиологии. Клинический случай, рассмотренный в статье, наглядно иллюстрирует необходимость повышения уровня знаний из смежных областей клинической медицины для проведения качественной дифференциальной диагностики и своевременного установления диагноза.

Ключевые слова: дирофиляриоз, микрофиляриемия, кровососущие насекомые, млекопитающие, псевдоопухоль, молочная железа

Введение

Дирофиляриоз – заболевание, вызываемое особым видом гельминтов – дирофиляриями (нематоды рода *Dirofilaria*) и характеризующееся медленным развитием и длительным хроническим течением. Из нескольких описанных видов нематод наиболее распространенными считаются *D. repens* и *D. immitis*, относящиеся к облигатным паразитам плотоядных семейств псовых и кошачьих. Путь заражения трансмиссивный – через укусы комаров, зараженных инвазионными личинками дирофилярий. Источником заражения комаров обычно являются инвазированные домашние собаки, кошки, реже дикие животные.

Дирофиляриоз у человека впервые был описан португальским врачом Лузитано Амато (1511–1568 гг.). В работе «Curatium medicinalium Centuria septima» (1566 г.) он рассказал о необычном случае удаления червя из глаза трехлетней девочки. Об аналогичной ситуации писал итальянский ученый Улисс Альдрованди в книге «De animalibus insectis» (1602 г.) [1]. В 1867 г. в Палермо врач Анджело Пасе обнаружил паразита в содержимом кисты верхнего века девятилетнего мальчика [2, 3]. Первый случай дирофиляриоза в России был зарегистрирован в 1915 г. Ординатор клиники Императорского Томского университета А.П. Владыченский извлек червя из опухоли между внутрен-

ней стенкой орбиты и глазным яблоком. Систематическое изучение заболевания началось после 1930 г., когда основоположник советской гельминтологической школы К.И. Скрябин подробно описал случай инвазии с поражением нижнего века.

Эпидемиология

Цикл развития дирофилярии предполагает двойную смену хозяина. Половозрелые оплодотворенные самки отрождают в кровь дефинитивного хозяина микрофилярии. Не изменяясь морфологически, они циркулируют в кровеносной системе около двух с половиной лет или до тех пор, пока не попадут в кишечник кровососущего насекомого. Из кишечника они мигрируют в полость тела и развиваются до инвазионной стадии в мальпигиевых сосудах. Личинки концентрируются в головном отделе и нижней губе насекомого. Впоследствии при контакте кровососущего насекомого с млекопитающим они активно внедряются в кожу последнего и продолжают развиваться до половозрелой стадии. Человек является случайным хозяином *Dirofilaria*. В организ-

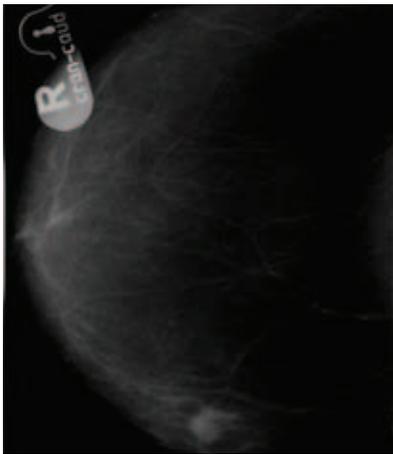


Рис. 1. Маммограмма правой молочной железы

ме человека самки *Dirofilaria* не достигают половой зрелости и, как правило, погибают. Человек не является источником инвазии, поскольку микрофилярии не отрождаются в кровь. Тем не менее полностью исключать вероятность микрофиляриемии не стоит: в медицинской литературе описан случай обнаружения микрофилярии в теле человека, правда единичный [4]. Обычно человек заражается при выполнении сельскохозяйственных работ, во время отдыха на природе. Комар является основным, но не единственным распространителем заболевания: описаны единичные случаи инвазии после укусов клещей, слепней, вшей и блох.

Продолжительность инкубационного периода – от одного месяца до нескольких лет. Спустя примерно шесть месяцев после заражения паразит, находясь внутри воспаленного узла в соединительнотканной капсуле, содержащей серозно-гнойный экссудат, белок, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и фибробласты, достигает максимальных размеров. В большинстве случаев паразиты локализуются под кожей или слизистыми оболочками, хотя в научной литературе сообщается также о поражении глаз, легких и плевры.

К специфическим признакам диروفилариоза относятся ощущение шевеления и ползания червя



Рис. 2. Макропрепарат диروفиларии, полученный из подкожной клетчатки правой молочной железы

внутри уплотнения, опухоли или подкожного узла. У многих больных инвазия характеризуется рецидивирующим течением с фазами затихания и обострения. Не исключено развитие абсцесса в месте локализации паразита. Нередко больные извлекают гельминта при расчесах кожи. В результате спонтанного вскрытия гнояника гельминт выходит наружу самостоятельно.

Обратите внимание: гельминты располагаются с правой стороны

тела и органов человека [3]. Заболевание проявляется головной болью, тошнотой, слабостью, повышенной температурой, сильными болями в месте локализации гельминтов с иррадиацией по ходу нервных стволов. В отличие от ряда других гельминтозов для диروفилариоза эозинофилия периферической крови несвойственна. Как правило, после извлечения гельминта клинические признаки исчезают.

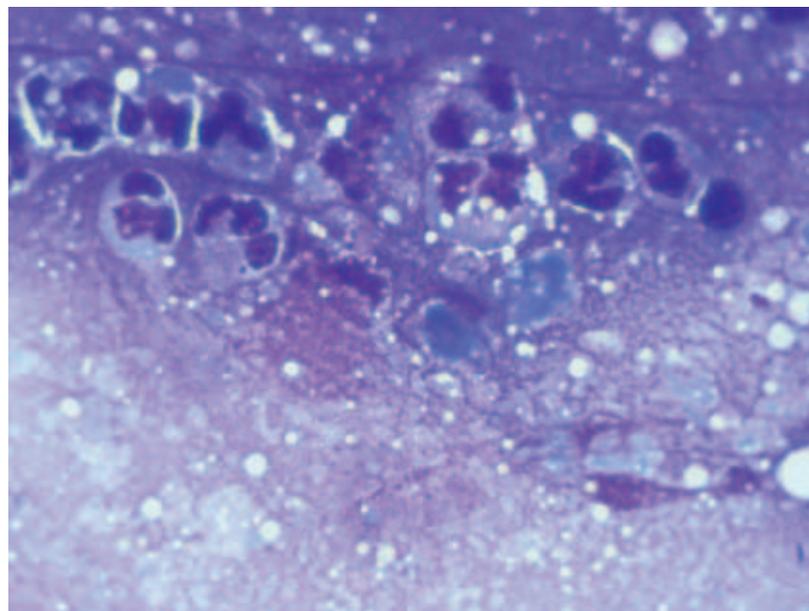


Рис. 3. Микропрепарат пунктата опухолевого образования правой молочной железы больной М. Цитологическая картина воспаления (100-кратное увеличение, окраска азур-эозином)



Рис. 4. Микропрепарат пунктата лимфатического узла собаки. Микрофилярии в пунктате лимфатического узла (100-кратное увеличение, окраска азур-эозином)

Клинический случай

Больная М., 62 года, обратилась в онкологический диспансер г. Новороссийска. Из анамнеза заболевания: опухолевое образование в правой молочной железе обнаружено около четырех месяцев назад. При пальпации в нижнем наружном квадранте правой молочной железы определяется опухолевое образование плотной консистенции диаметром около 2,5 см. Результаты маммографии показали узловое образова-

ние 16×15×15 мм неоднородной плотности (рис. 1). Для уточнения характера образования проведено ультразвуковое исследование молочных желез. В правой молочной железе – уплотнение неоднородной структуры 1,8×2,1 см. При цветовом доплеровском картировании единичные локусы периферического кровотока. Эхо-признаки очаговых изменений правой молочной железы. ВІRAC 4А. Выполнена тонкоигольная пункция опухолевого образова-

ния. Аспирировано 2 мл серозно-гнойного содержимого. При извлечении иглы на ее конце – нитевидная подвижная беложелтого цвета нематода длиной около 13 см. Половозрелая особь, женского пола (рис. 2). Морфологическое исследование пунктата – цитологическая картина воспаления, обусловленная внедрением диروفиларии (рис. 3). При цитологическом исследовании пунктата пахового лимфатического узла домашней собаки пациентки М. в препарате среди эритроцитов обнаружены микрофилярии в отсутствие клеток лимфатического узла (рис. 4).

Заключение

Дирофиляриоз часто протекает под маской заболеваний непаразитарной этиологии. В случае когда опухолевый процесс, локализующийся в типичном для инвазии диروفиларий месте, не подтвержден морфологически, необходима консультация инфекциониста и паразитолога. Рассмотренный случай подтверждает необходимость повышения уровня знаний из смежных областей клинической медицины для проведения качественной дифференциальной диагностики и своевременного установления диагноза. ☺

Литература

1. Pampiglione S. Human sub-conjunctival dirofilariasis: a probable case seen in France by Amatus Lusitanus in the 16th century // Parassitologia. 1995. Vol. 37. № 1. P. 75–78.
2. Raniel Y., Machamudov Z., Garzozzi H.J. Subconjunctival infection with *Dirofilaria repens* // Isr. Med. Assoc. J. 2006. Vol. 8. № 2. P. 139.
3. Галимзянов Х.М. Дирофиляриоз: новый взгляд на проблему // Alma mater. 2010. № 91. С. 6–7.
4. Nozais J.P., Bain O., Gentilini M. A case of subcutaneous dirofilaria (*Nochtiella*) repens with microfilaremia originating in Corsica // Bull. Soc. Pathol. Exot. 1994. Vol. 87. № 3. P. 183–185.

Atypical Case of Diagnosis of the Breast Pseudotumor

M.G. Leonov, MD, PhD, O.V. Goryashko, Ya.Kh.-B. Yershova

Oncology Clinic № 3 (Novorossiysk)

Contact person: Mikhail G. Leonov, novonko@yandex.ru

Dirofilaria often occurs under the guise of nonparasitic etiology diseases. The clinical case considered in the article illustrates clearly the need to improve the level of knowledge of related areas of clinical medicine for qualitative differential diagnosis and timely diagnosis.

Key words: dirofilaria, microfilaraemia, blood-sucking insects, mammals, pseudotumor, mammary gland

КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ



6-8/11/2019

МОСКВА
ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА
(ул. Новый Арбат 36/9)

Основная тема конгресса:

Лучевая диагностика травм и неотложных состояний. Быстро и точно!

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

- Специальный гость: президент ESR Prof. **Boris Brkljačić**
- Совместная сессия с Белорусским обществом радиологов
- Проведение экзамена на получение диплома радиолога европейского образца

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Подача заявок на устные/постерные доклады
и конкурс молодых радиологов
до 31 мая 2019 года

Подача заявок на публикацию тезисов
до 1 сентября 2019 года

Гарантированное бронирование проживания в отеле
до 10 сентября 2019 года

Подробная информация:
congress-ph.ru
russian-radiology.ru



Дополнительная опция лекарственной терапии предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком препаратом регорафениб

Д.Д. Сакаева, А.В. Султанбаев, Е.В. Попова, Н.В. Султанбаева

Адрес для переписки: Дина Дамировна Сакаева, d_sakaeva@mail.ru

Для цитирования: Сакаева Д.Д., Султанбаев А.В., Попова Е.В., Султанбаева Н.В. Дополнительная опция лекарственной терапии предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком препаратом регорафениб // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-32-36

В статье представлены клинические случаи применения препарата регорафениб (Стиварга) у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Последовательное применение противоопухолевых лекарственных препаратов, химиоэмболизации печеночной артерии, резекции метастазов и мультикиназного ингибитора тирозинкиназы регорафениба при резистентности к ранее использованным схемам противоопухолевой терапии обеспечивает адекватный контроль над опухолью у данной категории пациентов. При этом отмечаются умеренные проявления токсичности, что актуально для ранее предлеченных пациентов. Опыт применения регорафениба демонстрирует возможность его продолжительного приема на фоне высокой эффективности и контролируемого профиля безопасности.

Ключевые слова: колоректальный рак, возможности лечения предлеченных пациентов, таргетная терапия, регорафениб

Введение

Согласно данным за 2017 г., заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Башкортостан составила 104,9 на 100 тыс. населения, заболеваемость раком прямой кишки – 106,2 на 100 тыс. населения [1].

В Республике Башкортостан и Российской Федерации отмечается увеличение показателя пя-

тилетней выживаемости. В 2017 г. пятилетняя выживаемость больных раком ободочной кишки возросла на 2,5% (52,7%) по сравнению с 2013 г. (50,2%). Показатель пятилетней выживаемости больных раком прямой кишки в 2013 г. составил 49,6%, в 2017 г. – 52,3%. Последние годы в Республике Башкортостан и Российской Федерации отмечается рост ин-

декса накопления контингента. В РФ в 2013 г. этот индекс при раке ободочной кишки составлял 5,7%, в 2017 г. – 5,9%, при раке прямой кишки – 5,6 и 6,0% соответственно. В Республике Башкортостан в 2017 г. индекс накопления при раке ободочной кишки и раке прямой кишки составил 5,5 и 6% соответственно [1]. Увеличение индекса накопления указывает на повышение качества терапии колоректального рака, обусловленное появлением инновационных лекарственных препаратов и их доступностью, и, как следствие, на увеличение продолжительности жизни данной категории пациентов. Тем не менее в Республике Башкортостан и РФ остается высоким показатель летальности не только на первом году, но и в последующие годы после установления диагноза в силу прогрессирования заболевания. В Республике Башкортостан летальность на первом году при раке ободочной кишки составила 30,3%, при раке прямой кишки – 22,4%. В Российской Федерации смертность на первом году при раке ободочной кишки достигла 25,8%, при раке ректосигмоидного соеди-



нения и прямой кишки – 22,5%. В Республике Башкортостан в 2017 г. среди пациентов, состоявших на учете с диагнозом рака ободочной кишки, общая летальность составила 9,6%, а в РФ – 8,4%. В 2017 г. в РФ и Республике Башкортостан смертность среди больных раком прямой кишки составила 8,5 и 8,9% соответственно [1].

В настоящее время основным методом лечения метастатического колоректального рака (мКРР), значительно увеличивающим общую выживаемость пациентов, является системная лекарственная терапия.

С появлением новых таргетных препаратов удалось существенно улучшить результаты лечения больных КРР. При использовании любой схемы противоопухолевой лекарственной терапии (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI и других схем с добавлением моноклональных антител – бевацизумаба, цетуксимаба, панитумумаба) на том или ином этапе развивается резистентность к терапии [2]. При прогрессировании опухоли требуется назначение препаратов широкого спектра действия, которые блокируют различные пути внутриклеточной передачи сигнала и тем самым препятствуют прогрессированию опухоли как напрямую через механизм онкогенеза (блокируя тирозинкиназы KIT, PDGFR, RET), так и опосредованно через микроокружение опухоли (PDGFR-b, FGFR) и неогенез (VEGFR-1-3, TIE-2) [3]. К таким препаратам относится регорафениб.

Как показали результаты клинических исследований III фазы (CORRECT и CONCUR), при химиорезистентном процессе, прогрессирующем на фоне химиотерапии и таргетной терапии анти-EGFR- и анти-VEGF-моноклональными антителами, регорафениб способен обеспечить адекватный контроль над опухолью. Препарат характеризуется умеренными проявлениями токсичности. Регорафениб – клини-

чески значимая терапевтическая опция для предлеченных пациентов с мКРР, резистентных к другим видам противоопухолевой терапии [4, 5].

Применение препарата регорафениб в условиях реальной клинической практики в случае множественной лекарственной резистентности способствовало увеличению общей выживаемости пациентов.

Клинический случай 1

Пациентка Ф. 1945 г.р. состоит на диспансерном учете с 2013 г. Именно тогда она обратилась в Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) по поводу болей в правой половине живота. В июне 2013 г. была выполнена гемиколэктомия справа.

Диагностирован рак восходящей ободочной кишки II стадии (pT3pN0pM0). Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца, аортокардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность I-й степени, функциональный класс II.

Результаты морфологического заключения показали умеренно дифференцированную аденокарциному. Анализ на KRAS-мутацию отрицательный. С июня по декабрь 2014 г. наблюдалась ремиссия заболевания. В декабре 2014 г., по данным компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП), выявлены метастазы в печени в сегментах S8 (4,5 × 4 см) и S7 (5 × 3,5 см).

С 17 декабря 2014 г. по 15 марта 2015 г. проведено четыре курса химиотерапии (ХТ) в режиме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в первый день, капецитабин 2000 мг/м² с первого по 14-й день). Данные КТ ОБП от 11 февраля 2015 г. показали положительную динамику, которая проявлялась уменьшением размеров очагов в сегменте печени S8 до 3,2 × 2,5 см, в сегменте S7 – до 3,5 × 3,0 см. Из-за развития периферической сенсорной нейропатии и парестезии, сохранявшихся более семи дней, доза

оксалиплатина была снижена на 25%. С 5 апреля до 12 июля 2015 г. проведено еще пять курсов ХТ в режиме XELOX (оксалиплатин 95 мг/м² в первый день, капецитабин 2000 мг/м² с первого по 14-й день). В июле 2015 г. у пациентки усилилась неврологическая токсичность: отмечалась сенсорная нейропатия – периферическая парестезия с судорожными мышечными сокращениями. КТ ОБП от 21 июля 2015 г. продемонстрировала стабилизацию заболевания.

С целью максимального и точечного цитотоксического воздействия на злокачественное новообразование, позволяющего получить объективный эффект и обеспечить переход нерезектабельных метастазов в резектабельные, 4 августа 2015 г. выполнена химиоэмболизация печеночной артерии.

С августа по октябрь 2015 г. переведено три курса терапии капецитабином (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые три недели).

При проведении контрольной КТ ОБП 30 октября 2015 г. зафиксирована положительная динамика: размеры метастатического очага в сегменте S8 уменьшились до 2,0 × 1,5 см, в сегменте S7 – до 1,5 × 1,5 см.

5 ноября 2015 г. выполнена атипичная резекция правой и левой долей печени. Согласно морфологическому заключению от 10 ноября 2015 г., определены метастазы муцинарной аденокарциномы в печени. Анализ на KRAS-мутацию отрицательный. В послеоперационном периоде с декабря 2015 г. больная получала капецитабин (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые три недели).

В ходе плановой позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) КТ всего тела от 26 июня 2016 г. специфические метаболически активные очаги не выявлены, данные о наличии метастати-

Онкология



ческих очагов не получены. Больная продолжала поддерживающую терапию капецитабином (2500 мг/м^2 с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом ($7,5 \text{ мг/кг}$ каждые три недели).

ПЭТ КТ от 26 сентября 2016 г. показала отрицательную динамику: в печени визуализировались четыре новых метаболически активных очага (по верхне-медиальному краю аметаболической гиподенсной зоны в правой доле печени очаг до $11 \times 15 \text{ мм}$ метаболической активности SUVmax 6,2, очаг в левой доле до 15 мм , SUVmax 7,4, в правой доле (в проекции S5,7) субкапсулярно единичные очаги до 9 мм , SUVmax 5,0).

С 18 октября 2016 г. по 17 мая 2017 г. проведено десять курсов полихимиотерапии (ПХТ) в режиме XELIRI (иринотекан 200 мг/м^2 в первый день, капецитабин 2000 мг/м^2 с первого по 14-й день) + бевацизумаб ($7,5 \text{ мг/кг}$ каждые три недели).

По данным ПЭТ КТ от 1 января 2017 г. – стабилизация заболевания. ХТ продолжена в режиме XELIRI.

ПЭТ КТ от 25 мая 2017 г. показала отрицательную динамику: ранее описанные метаболически активные очаги в печени увеличились, появились новые очаги по верхне-медиальному краю аметаболической гиподенсной зоны в правой доле печени. Зарегистрированы новые очаги в легких: субплеврально в S6 левого легкого метаболически активный очаг до $8,5 \times 9 \text{ мм}$, SUVmax 2,1, подобный очаг в S3 слева – до $5,3 \text{ мм}$ (ранее 4 мм) с фоновой активностью.

Из-за развития вторичной лекарственной резистентности и прогрессирования заболевания в следующей линии назначен препарат регорафниб.

С 20 июня по 31 октября 2017 г. проведено пять курсов терапии препаратом регорафениб 160 мг внутрь.

Во время первого цикла приема регорафениба отмечалось повы-

шение артериального давления с $110/70$ до $160/110 \text{ мм рт. ст.}$ Был назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл 10 мг/сут , на фоне которого отмечалась нормализация артериального давления до $120/90 \text{ мм рт. ст.}$ Редукция дозы не проводилась. Второй цикл приема препарата сопровождался ладонно-подошвенным синдромом 1-й степени, по поводу которого специального лечения не требовалось. Анализ крови без клинически значимых изменений.

В ноябре 2017 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции резко ухудшилось общее состояние больной. Зарегистрировано клиническое прогрессирование заболевания в виде асцита, отека нижних конечностей, статус по ECOG – 3. При проведении ПЭТ КТ 8 ноября 2017 г. отмечалось прогрессирование заболевания: единичный очаг субплеврально в S6 левого легкого увеличился до $8,5 \times 10 \text{ мм}$, SUVmax 1,7 (ранее $8,5 \times 9 \text{ мм}$, SUVmax 2,1), подобный очаг в S3 слева – до 6 мм , SUVmax 1,5 (ранее $5,3 \text{ мм}$ с фоновой активностью). Другие сегменты легких без метаболически активных очаговых и инфильтративных изменений. Размеры и активность ранее описанных метаболически активных очагов в печени возросли, отмечались сливной характер, некроз: $100 \times 68 \text{ мм}$, SUVmax 11,5 (ранее наибольший очаг $35 \times 33 \text{ мм}$, SUVmax 8,6). Множество увеличенных, метаболически активных внутрибрюшинных и забрюшинных лимфоузлов в воротах печени $20 \times 35 \text{ мм}$, SUVmax 9,6, межаортакавальные до 12 мм , SUVmax 10,7 (ранее не было).

Из-за ухудшения общего состояния пациентку перевели на симптоматическую терапию.

В рассмотренном случае на фоне терапии регорафенибом увеличилась общая выживаемость на восемь месяцев (всего ОВ составила четыре года восемь меся-

цев) у серьезно предлеченного больного мКРР. Подтверждена эффективность последовательного применения различных схем химиотерапии при мКРР с последующей химиоэмболизацией печеночной артерии, атипичной резекцией метастазов печени, применением следующих линий химиотерапии в комбинации с таргетными препаратами и мультитargetного ингибитора тирозинкиназы при резистентности к ранее использованным схемам противоопухолевой терапии. Нежелательные явления, возникшие в ходе первого и второго цикла таргетной терапии, были управляемыми и не требовали эскалации дозы препарата.

Клинический случай 2

Пациентка Х. 1957 г.р. в марте 2013 г. обратилась в РКОД с жалобами на вздутие живота, тошноту, примесь крови в кале и боль при акте дефекации. В апреле 2013 г. после обследования выполнена резекция прямой кишки. Установлен послеоперационный диагноз: рак прямой кишки (pT3pN1pM1), IV стадия. Метастазы в печени обнаружены во время оперативного вмешательства.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 2.

Результаты морфологического заключения: умеренно дифференцированная аденокарцинома. По данным КТ ОБП от 5 мая 2013 г., множественные метастазы в печени от $0,5$ до $3,8 \text{ см}$. С мая по ноябрь 2013 г. проведено десять курсов ХТ в режиме FOLFOX-4 (фторурацил 400 мг/м^2 струйно, фторурацил 600 мг/м^2 , 22-часовая инфузия, лейковорин 200 мг/м^2 , оксалиплатин 85 мг/м^2).

КТ ОБП от 24 августа 2013 г. показала множественные метастазы в печени до 1 см , кальцинированные.

По данным КТ ОБП от 4 декабря 2013 г., метастазы в печени кальцинированы.



С декабря 2013 г. по ноябрь 2014 г. пациентке в поддерживающем режиме назначен капецитабин (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели).

При проведении КТ ОБП 17 мая и 30 августа 2014 г. наблюдалась стабилизация заболевания: метастазы в печени кальцинированы.

В ноябре 2014 г. зарегистрировано появление новых метастазов в печени размером до 2,5 см. В силу прогрессирования заболевания была изменена схема режима ХТ. С ноября 2014 г. по апрель 2015 г. проведено восемь курсов ХТ в режиме XELIRI (иринотекан 200 мг/м² в первый день, капецитабин 2000 мг/м² с первого по 14-й день) + бевацизумаб (7,5 мг/кг каждые три недели). На фоне терапии отмечались тромбоцитопения 3-й степени, нейтропения и лейкопения 2–3-й степени.

КТ ОБП от 25 января 2015 г. показала уменьшение размеров очагов до 2,0 см, большинство метастатических очагов печени кальцинированы.

По данным КТ от 21 апреля 2015 г., стабилизация процесса, размеры метастатических очагов от 0,5 до 1,6 см, большинство метастатических очагов печени кальцинированы.

С мая по октябрь 2015 г. назначен капецитабин (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые три недели).

ПЭТ КТ в октябре 2015 г. продемонстрировала прогрессирование заболевания – увеличение размера и метаболической активности парааортального лимфоузла инфранефрального уровня (размеры лимфоузла до 2,5 см, SUVmax 7,0) и увеличение количества очагов в печени.

С 16 ноября по 25 декабря 2015 г. проведена дистанционная лучевая терапия на парааортальные лимфоузлы (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная – 60 Гр).

В ходе КТ 11 января 2016 г. зафиксирована стабилизация заболе-

вания – размер парааортальных лимфоузлов до 1,5 см. Метастазы в печени кальцинированы. С января по август 2016 г. проводилась поддерживающая терапия капецитабином (2500 мг/м² с первого по 14-й день каждые три недели) в комбинации с бевацизумабом (7,5 мг/кг каждые три недели).

Данные КТ от 20 апреля 2016 г. показали стабилизацию заболевания – размер парааортальных лимфоузлов до 1,4 см. Метастазы в печени кальцинированы. Терапия капецитабином в комбинации с бевацизумабом продолжена.

В августе 2016 г. появилось метастатическое образование в правом яичнике, парааортальные лимфоузлы увеличились до 1,6 см.

16 сентября 2016 г. выполнена двусторонняя овариотубэктомия. Морфологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома метастаза в правом яичнике, метастаз рака прямой кишки в левом яичнике. Анализ на KRAS-мутацию отрицательный. С октября 2016 г. по май 2017 г. проводилась терапия цетуксимабом 250 мг/м² (нагрузочная доза 400 мг/м²) один раз в семь дней. Результаты КТ от 28 января 2017 г.: парааортальные лимфоузлы – до 1 см, метастазы в печени кальцинированы.

КТ ОБП, органов грудной клетки и малого таза от 18 апреля 2017 г.: стабилизация заболевания.

В июне 2017 г. появились одышка, кашель, боль в груди. По результатам ПЭТ КТ от 22 июня 2017 г., выпот в правой плевральной полости 9 мм. Наддиафрагмальные лимфоузлы: кпереди от верхней полой вены 11 мм, SUVmax 4; ретрокардиальный лимфоузел 18×11 мм, SUVmax 3,9. Усиление активности очагов печени: появление активности в S7 – 25×25 мм, SUVmax 9,3; S5 – SUVmax 6,7 (ранее 5,6); S6 – SUVmax 6,8 (ранее без гиперактивности). В воротах печени лимфоузлы 32×25 мм, SUVmax 5,1. Парааортальный лим-

фоузел увеличился до 20×19 мм, SUVmax 4,6.

С 4 июля 2017 г. по 1 мая 2018 г. проведено десять курсов терапии препаратом регорафениб 160 мг/сут. На фоне терапии регорафенибом с первого цикла терапии отмечалось повышение артериального давления до 180/110 мм рт. ст. После назначения гипотензивной терапии препаратом антагониста рецепторов ангиотензина II (AT₁-подтип) лозартаном 50 мг наблюдалась нормализация артериального давления до 120/90 мм рт. ст.

Во втором цикле у пациентки отмечались ладонно-подошвенный синдром 2–3-й степени, тромбоцитопения 3-й степени. В связи с этим дозу препарата снизили до 120 мг/сут. С третьего курса терапии (29 августа 2017 г.) по шестой (20 декабря 2017 г.) регорафениб назначали в дозе 120 мг/сут ежедневно – 21 день, интервал – 28 дней. Ладонно-подошвенный синдром 3-й степени, тромбоцитопения 3–4-й степени, имевшие место на шестом курсе терапии регорафенибом, потребовали снижения дозы препарата до 80 мг/сут. С 16 января по 1 мая 2018 г. регорафениб назначали в дозе 80 мг/сут ежедневно – 21 день, интервал – 28 дней.

С седьмого по десятый курс на фоне терапии регорафенибом сохранялись тромбоцитопения 1–2-й степени и ладонно-подошвенный синдром 2-й степени, который разрешался на 3–5-й день после завершения очередного курса.

При сравнении данных ПЭТ КТ от 18 октября и от 22 июня 2017 г. отмечалась разнонаправленная динамика: положительная динамика очагов в печени и внутригрудных лимфоузлов, увеличение активности в забрюшинных лимфоузлах, увеличение размеров очагов по брюшине. Плевра не изменена, признаков скопления жидкости в плевральной полости нет. В грудной клетке слева единичный парааортальный лимфоузел до 8×6 мм с низкой метаболи-



ческой активностью SUVmax 2,0, кардиодиафрагмальный до 5 мм с фоновой активностью. В печени множественные объемные образования с кальцинацией, метаболической активностью, максимальными размерами в S5,6 – 52 × 65 мм, SUVmax 6,0, размер и активность очагов в остальных сегментах снизились. Множественные лимфоузлы в воротах печени до 29 × 31 мм, активные – SUVmax 2,8. Терапия регорафенибом (80 мг/сут ежедневно – 21 день, интервал – 28 дней) продолжена. Согласно данным ПЭТ КТ от 15 мая 2018 г., зафиксирована отрицательная динамика. В связи с прогрессированием заболевания терапия регорафенибом прекращена. После отмены регорафениба ладонно-подошвенный синдром разрешился, уровень тромбоцитов стабилизировался ($130 \times 10^9/\text{л}$).

В рассмотренном клиническом случае увеличились выживаемость без прогрессирования (до 11 месяцев) и ОВ (до пяти лет трех месяцев).

Последовательное применение противоопухолевых лекарственных препаратов в комбинации с таргетными препаратами и мультикиназного ингибитора тирозинкиназы при резистентности к ранее использованным схемам противоопухолевой терапии при мКРР обеспечивает адекватный контроль над опухолью.

Умеренные проявления токсичности позволяют продолжать противоопухолевую лекарственную терапию предлеченным пациентам. Уменьшение дозы регорафениба и назначение симптоматической терапии способствуют разрешению побочных эффектов препарата и не снижают его эффективность.

Заключение

Наш опыт применения мультidisциплинарного подхода при раке толстой кишки показал, что хирургические методы лечения, региональная химиотерапия, лучевая терапия и различные режимы противоопухолевой лекарственной терапии обеспечивают адекватный контроль над опухолью. У предлеченных пациентов с прогрессирующим колоректальным раком на фоне химиотерапии и таргетной терапии анти-EGFR- и анти-VEGF-моноклональными антителами регорафениб ассоциируется с умеренными проявлениями токсичности, которая является предсказуемой и контролируемой. Регорафениб – вариант терапии для тех пациентов, которые исчерпали возможности специального химиотерапевтического лечения. ☺

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Кит О.И., Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А. и др. Опыт применения моноклональных антител – блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака // Фарматека. 2015. № 18 (311). С. 24–28.
3. Van Cutsem E., Humblet Y., Gruenberger T. et al. Cetuximab dose-escalation study in patients with nCRC with no or slight skin reaction on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): preliminary PK and efficacy date of a randomized study. Proc. of ASCO, 2007. Abstr. 237.
4. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 13. P. 1658–1664.
5. Vladimirova L.Y., Kit O.I., Nikipelova E.A., Abramova N.A. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer. 49th Annual Meeting of ASCO, 2013.

Optional Drug Therapy of Pretreated Patients with Metastatic Colorectal Cancer with the Drug Regorafenib

D.D. Sakayeva, A.V. Sultanbayev, Ye.V. Popova, N.V. Sultanbayeva

Republican Oncology Center, Ufa

Contact person: Dina D. Sakayeva, d_sakaeva@mail.ru

The article presents clinical applications of the drug regorafenib (Stivarga) in patients with metastatic colorectal cancer.

Consistent use of anticancer drugs, chemoembolization of the hepatic artery, resection of metastases and multikinase inhibitor of tyrosine kinase regorafenib with resistance to previously used schemes of anticancer therapy provides adequate control over the tumor in this category of patients. In this case it can be noticed the moderate manifestation of toxicity, which is important for earlier pretreated patients. The experience of regorafenib application demonstrates the possibility of its long-term use on the background of high efficiency and controlled safety profile.

Key words: colorectal cancer, possibilities of pretreated patients treatment, targeted therapy, regorafenib



ДВАДЦАТЬ ПЯТАЯ ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать пятой юбилейной объединенной российской гастроэнтерологической недели.

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ! МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ ДВАДЦАТЬ ПЯТОЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ ИЗМЕНИЛОСЬ!

Российская гастроэнтерологическая неделя состоится в Москве с 7 по 9 октября 2019 г. в Центре международной торговли (ЦМТ) по адресу: Краснопресненская набережная, д. 12.

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках объединенной российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология», лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями, мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастро недели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 4 по 6 октября 2019 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастро недели свободный

Адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru, www.liver.ru



¹ Научно-исследовательский финансовый институт Минфина России

² Институт социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации

³ Волгоградский государственный медицинский университет

⁴ Волгоградский медицинский научный центр

⁵ Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»

Фармакоэкономическое исследование применения пембролизумаба и ниволумаба во второй линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, М.Ю. Фролов^{3, 4}, А.С. Макаров⁵

Адрес для переписки: Николай Александрович Авксентьев, na@nifi.ru

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Фармакоэкономическое исследование применения пембролизумаба и ниволумаба во второй линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 24. С. 38–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-24-38-46

Рак легкого лидирует в структуре онкологической заболеваемости и смертности мужского населения России. С недавнего времени для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) доступны новые препараты – ингибиторы PD-1, позволяющие улучшить исходы лечения пациентов во второй линии по сравнению с терапией доцетакселом.

Цель настоящей работы – актуализировать результаты комплексного фармакоэкономического исследования ингибиторов PD-1 во второй линии терапии пациентов с распространенным НМРЛ, которые ранее получали терапию, включавшую препараты платины или (при наличии мутаций в генах EGFR или ALK) таргетные противоопухолевые препараты, и у которых рассматривается возможность проведения теста на определение уровня экспрессии PD-L1.

Методы. Сравнивали два альтернативных варианта второй линии терапии распространенного НМРЛ: пембролизумаб (у пациентов с положительной экспрессией PD-L1) или доцетаксел (у остальных пациентов) против ниволумаба (независимо от статуса PD-L1). Из-за отсутствия статистически значимых различий в эффективности данных вариантов в качестве дизайна клинико-экономического исследования была выбрана минимизация затрат. На основе результатов клинических исследований была разработана математическая модель динамики прогрессирования НМРЛ, оценены прямые медицинские расходы, связанные с использованием указанных препаратов, определена разница прямых медицинских расходов в расчете на одного пациента, а также проведен анализ «влияние на бюджет» программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) в случае включения в программу пембролизумаба.

Результаты. Стоимость года лечения пембролизумабом/доцетакселом составляет 4 723 937 руб., что на 22,3% меньше, чем при использовании ниволумаба (6 080 353 руб.). Прямые медицинские расходы на одного пациента при использовании пембролизумаба/доцетаксела за пять лет достигают 3 031 471 руб., что на 20,5% меньше, чем в случае применения ниволумаба. При использовании пембролизумаба/доцетаксела расходы бюджета программы ОНЛС за три года на 3,4 млрд руб. (20,7%) меньше таковых в случае применения ниволумаба.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, пембролизумаб, ниволумаб, доцетаксел, фармакоэкономический анализ, анализ «минимизация затрат», анализ «влияние на бюджет»



Введение

В 2018 г. в России было зарегистрировано 55 717 новых случаев рака трахеи, бронхов, легкого [1]. Данное злокачественное новообразование занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности мужского населения и характеризуется крайне высокой одногодичной летальностью: 49,0% больных умирают в течение года после установления диагноза [1]. У 41% больных раком трахеи, бронхов, легкого злокачественное новообразование выявляется на последней, четвертой стадии опухолевого процесса [1], когда лечение клинически крайне сложно.

Пембролизумаб и ниволумаб – инновационные лекарственные препараты, ингибиторы PD-1, предназначенные для лечения распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и характеризующиеся высокой эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях [2–4]. Применение указанных лекарственных средств также предусмотрено отечественными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению рака легкого, включенными в рубрикатор Минздрава России [5]. По состоянию на 2019 г. оба лекарственных средства включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что делает их более доступными для пациентов. Вместе с тем сегодня ни один ингибитор PD-1 не входит в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) [6]. Пембролизумаб и ниволумаб включены в схемы лекарственной терапии, применение которых в стационарных условиях оплачивается за счет средств системы обязательного медицинского страхования с использованием клинико-статистических групп (КСГ) [7]. В результате при включении пембролизумаба и (или) ниволумаба в программу ОНЛС расходы на пребывание в стационаре могут сократиться.

Для принятия решения о включении пембролизумаба и (или) ниволумаба

в программу ОНЛС необходимо проведение фармакоэкономического исследования данных препаратов в условиях российского здравоохранения. Следует отметить, что такие исследования уже проводились [8, 9], однако они не в полной мере соответствуют новым Требованиям к методологическому качеству клинико-экономических исследований лекарственного препарата и исследований с использованием анализа влияния на бюджеты бюджетной системы Российской Федерации (далее – Требования к проведению фармакоэкономических исследований) [10].

Цель настоящей работы – актуализировать проведенное в 2018 г. комплексное фармакоэкономическое исследование [8] применения ингибиторов PD-1 во второй линии терапии пациентов с распространенным НМРЛ, которые ранее получали платины или (при наличии мутаций в генах EGFR или ALK) таргетные противоопухолевые препараты, и у которых возможно проведение теста на определение уровня экспрессии PD-L1, с позиций российского здравоохранения 2019 г. и с учетом новых Требования к проведению фармакоэкономических исследований.

Материал и методы

Оригинальная фармакоэкономическая модель

Для проведения фармакоэкономического анализа в настоящем исследовании была доработана методика, предложенная авторами ранее [8]. В исследовании сравнивали два альтернативных варианта второй линии терапии распространенного НМРЛ: 1) пембролизумаб (для пациентов с PD-L1 \geq 1%) 200 мг один раз в три недели¹ [11] или доцетаксел (для пациентов с PD-L1 < 1%) 75 мг/м² один раз в три недели [12] (далее – терапия с использованием пембролизумаба/доцетаксела, или вариант 1);

2) ниволумаб (независимо от уровня PD-L1) 3 мг/кг один раз в две недели [13] (далее – терапия с ис-

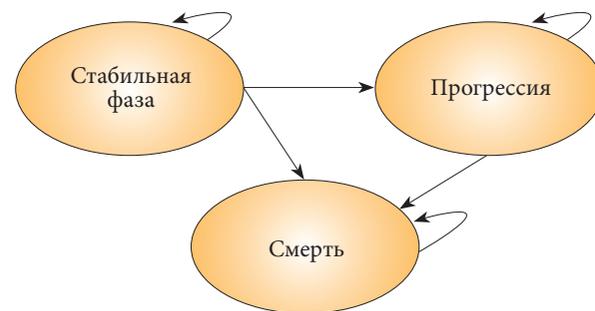


Рис. 1. Структура математической модели динамики НМРЛ

пользованием ниволумаба, или вариант 2).

В исследовании использовали предложенную ранее модель прогрессирования НМРЛ, состоящую из трех взаимоисключающих состояний пациентов (рис. 1) [8]:

- стабильная фаза;
- прогрессия;
- смерть.

Горизонт анализа – пять лет, шаг модели – одна неделя.

Предложенная модель [8] использовалась для моделирования исходов лечения в следующих случаях:

1. Для варианта 1:
 - а) применение пембролизумаба у пациентов с экспрессией PD-L1 \geq 1%;
 - б) применение доцетаксела у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1%;
2. Для варианта 2:
 - а) применение ниволумаба у пациентов с экспрессией PD-L1 \geq 1%;
 - б) применение ниволумаба у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1%.

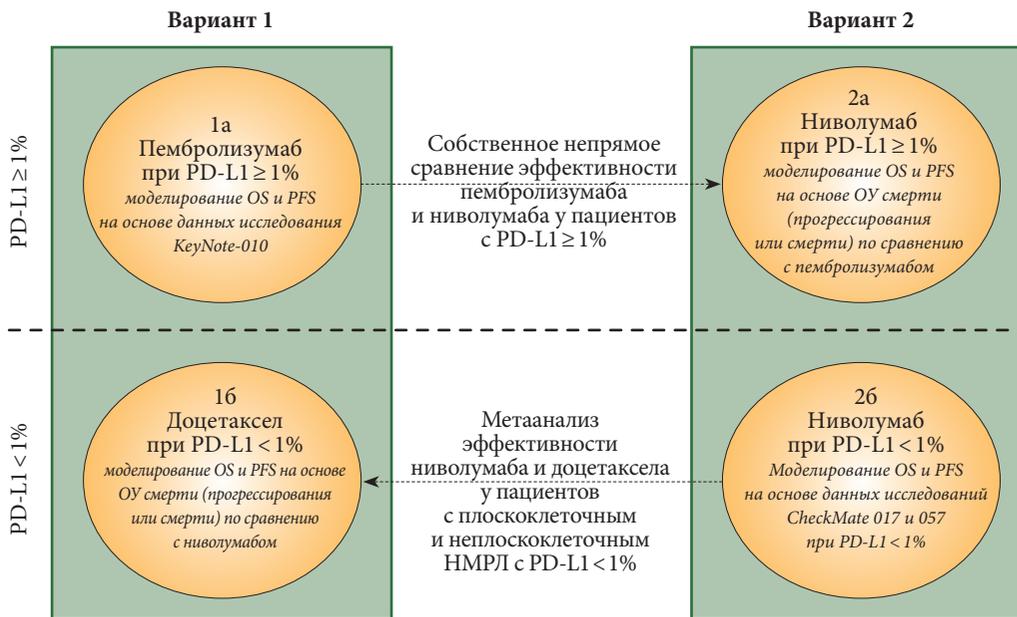
Вероятности перехода между состояниями модели в каждом случае рассчитывались на основе данных общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. При этом в случаях 1а и 2б общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования моделировались на основании данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) KeyNote-010 [2] для группы пембролизумаба

¹ В оригинальном исследовании [8] рассматривали режим применения пембролизумаба 2 мг/кг один раз в три недели, что соответствовало предыдущей редакции инструкции по медицинскому применению данного препарата. Вместе с тем в условиях, когда разделение упаковок между пациентами не разрешено, такое изменение практически не влияет на результаты исследования.



Таблица 1. Результаты метаанализа и собственного непрямого сравнения, отношение угроз (95%-ный доверительный интервал)

Критерий	Метаанализ: ниволумаб против доцетаксела (PD-L1 < 1%)	Непрямое сравнение: пембролизумаб против ниволумаба (PD-L1 ≥ 1%)
Общая выживаемость	0,77 (0,57–1,04)	1,13 (0,79–1,61)
Выживаемость без прогрессирования	0,90 (0,51–1,60)	1,28 (0,96–1,69)



Примечание. В варианте 2б проводилось отдельное моделирование общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, по данным исследований CheckMate 017 (плоскоклеточный НМРЛ) [12] и CheckMate 057 (неплоскоклеточный НМРЛ) [13]. Полученные значения взвешивались по доле плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ в исследовании KeyNote-010 [11] (доля плоскоклеточного НМРЛ – 24%). Составлено авторами на основе исследования [10].

Рис. 2. Методика моделирования общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в модели

и CheckMate 017 [3] и CheckMate 057 [4] для подгруппы пациентов с экспрессией PD-L1 < 1%, получавших ниволумаб², соответственно. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в вариантах 1б и 2а моделировались на основании вариантов 2б и 1а соответственно с использованием модели пропорционального риска:

$$X_{B,t} = (X_{A,t})^{1/HR}$$

где $X_{i,t}$ – общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования в случае выбора варианта терапии i ;

HR – отношение угроз (ОУ) применения препарата А по сравнению с препаратом В по соответствующему критерию эффективности.

ОУ смерти и прогрессирования или смерти в случае применения доцетаксела у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1% (вариант 1б) в работе [8] соответствовало базовым результатам метаанализа эффективности применения рассматриваемых лекарственных препаратов у больных плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 < 1% (табл. 1) [8, 14].

ОУ смерти и прогрессирования или смерти в случае применения ниволумаба у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1% (вариант 2а) в работе [8] рассчитывалось в ходе собственного непрямого сравнения эффективности данных альтернативных схем в рассматриваемой популяции пациентов, выполненного с учетом данных РКИ KeyNote-010 [2] и метаанализа [14] с использованием доцетаксела в качестве общего компаратора (табл. 1). Концептуальная схема моделирования общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для каждого варианта модели (1а, 1б, 2а и 2б) представлена на рис. 2. Методика для каждого случая (1а, 1б, 2а и 2б), разработанная в исследовании [8], позволяла оценить исходы лечения: среднее количество прожитых человеко-лет, среднее количество прожитых человеко-лет без прогрессирования за период моделирования, а также величину прямых медицинских расходов, связанных с ведением пациентов. При этом учитывались следующие виды прямых медицинских затрат:

- на лекарственную терапию второй линии (с использованием пембролизумаба/доцетаксела или ниволумаба);
- лечение наиболее часто встречающихся и дорогостоящих нежелательных явлений (НЯ) 3-й и 4-й степени, возникающих на фоне терапии второй линии;
- терапию третьей линии (пеметрексед, гемцитабин, винорелбин и доцетаксел);
- прочие расходы на ведение пациентов (лучевая терапия, лечение метастазов в костях, мониторинг лечения).

Все расходы учитывались с позиции российского здравоохранения 2018 г. и дисконтировались по ставке 5%. Далее в работе [8] моделировались исходы лечения и затрат для варианта 1 (терапия с использованием пембролизумаба/доцетаксела). Для этого результаты моделирования в случаях 1а и 1б усреднялись с учетом частоты экспрессии PD-L1 ≥ 1%

² При этом проводилось отдельное моделирование общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, согласно данным исследования CheckMate 017 (плоскоклеточный НМРЛ) [12] и CheckMate 057 (неплоскоклеточный НМРЛ) [13]. Полученные значения взвешивались по доле плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ (доля плоскоклеточного НМРЛ – 24% [11]).



и PD-L1 < 1%, причем частота PD-L1 ≥ 1% считалась равной 66% [2]. Аналогичным образом проводилось усреднение для случаев 2а и 2б для моделирования исходов лечения и затрат при варианте 2 (терапия с использованием ниволумаба). На основании результатов моделирования в исследовании [8] проводилось два фармакоэкономических анализа методами «затраты – эффективность» и «влияние на бюджет». Подробная методика проведения исследования представлена в опубликованной работе [8].

Основные изменения в методике проведения фармакоэкономического анализа

Во-первых, согласно данным мета-анализа [14] и собственного непрямого сравнения, проведенного в работе [8] (табл. 1):

- ✓ 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для ОУ смерти (прогрессирования или смерти) в случае применения ниволумаба по сравнению с пембролизумабом у пациентов с PD-L1 ≥ 1% включает единицу;
- ✓ 95% ДИ для ОУ смерти (прогрессирования или смерти) при использовании ниволумаба по сравнению с доцетакселом у пациентов с PD-L1 < 1% также включает единицу (табл. 1).

Эффективность терапии в случае 1а сопоставима с эффективностью терапии в случае 2а, а эффективность терапии в случае 1б сопоставима с эффективностью терапии в случае 2б. Следовательно, эффективность терапии в варианте 1 (терапия с использованием пембролизумаба/доцетаксела) сопоставима с эффективностью варианта 2 (терапия с использованием ниволумаба) по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Согласно актуальной редакции Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для

оказания медицинской помощи, утвержденных постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (редакция от 20 ноября 2018 г.) [10], в отсутствие статистически значимых различий, подтвержденных результатами клинических исследований, по эффективности и (или) безопасности между предлагаемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения используется метод минимизации затрат.

В отличие от работы [8] в настоящем исследовании основной метод клинико-экономического исследования был изменен на минимизацию затрат. При этом эффективность ниволумаба у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1% (случай 2а) по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования была принята равной эффективности пембролизумаба у той же группы пациентов (случай 1а), а эффективность доцетаксела у пациентов с экспрессией PD-L1 < 1% (случай 1б) по обоим критериям считалась равной эффективности ниволумаба у той же группы пациентов (случай 2б)³. Моделирование общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в вариантах 1а и 2б осуществлялось в соответствии с методикой, изложенной в работе [8].

Во-вторых, по сравнению с методикой, представленной в работе [8], в настоящем исследовании был исключен учет некоторых категорий

расходов, которые оказались одинаковыми после принятия предпосылки о сопоставимой эффективности вариантов сравнения. В частности, не учитывались расходы на лучевую терапию, терапию метастазов в костях, амбулаторные посещения с целью мониторинга лечения. Таким образом, в настоящем исследовании принимались во внимание только расходы на лекарственную терапию второй линии (пембролизумаб/доцетаксел или ниволумаб), лечение наиболее часто встречающихся и дорогостоящих НЯ 3-й и 4-й степени, возникающих на фоне терапии второй линии, и расходы на терапию третьей линии (пеметрексед, гемцитабин, винорелбин и доцетаксел), которые различны при варианте 1 и варианте 2. Такие различия обусловлены тем, что в варианте 1 меньше пациентов получали доцетаксел в третьей линии, поскольку части из них этот препарат назначали во второй линии.

В-третьих, были актуализированы цены на лекарственную терапию по состоянию на конец 2018 г. (табл. 2). В отличие от оригинальной модели в настоящем исследовании цены на лекарственную терапию включали не только налог на добавленную стоимость (НДС) (10%), но и средневзвешенное (по численности населения) значение предельной оптовой торговой надбавки, по данным ФАС России за I квартал 2019 г. (11,84%) [15]. В остальном методи-

Таблица 2. Цены на лекарственные препараты

Международное непатентованное наименование	Стоимость упаковки без НДС и надбавок*, руб.	Стоимость с НДС и оптовой надбавкой, руб.	Форма выпуска
Пембролизумаб	154977,50	190659,35	100 мг № 1
Ниволумаб	78988,51	97174,74	100 мг № 1
Ниволумаб	31595,11	38869,53	40 мг № 1
Доцетаксел	24048,21	29585,04	80 мг №1
Пеметрексед	8800,00	10826,10	100 мг
Гемцитабин	5028,51	6186,27	1000 мг
Винорелбин	1499,00	1844,13	10 мг

* Для определения стоимости упаковки рассчитывалась медиана зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключались), которая затем умножалась на количество активного вещества, содержащегося в указанной упаковке.

Источник: данные ГРЛС

³ Другими словами, в приведенной выше формуле во всех указанных случаях использовалось ОУ, равное единице. Иные значения ОУ (в рамках соответствующих 95% ДИ) применялись при анализе чувствительности.



Таблица 3. Коэффициенты затратоемкости госпитализации

Коэффициенты затратоемкости	Дневной стационар	Круглосуточный стационар	Дневной стационар – номер группы	Круглосуточный стационар – номер группы
Нейтропения	0,91	1,09	ds05.001	st05.004
Фебрильная нейтропения	0,91	3,02	ds05.001	st19.037
Пневмония	0,90	1,28	ds23.001	st23.004
Астения	0,56	0,32	ds36.002	st36.004

ка учета затрат на терапию второй и третьей линии соответствовала описанной в работе [8].

В-четвертых, в настоящем исследовании были актуализированы тарифы на оказание медицинской помощи при возникновении НЯ, в соответствии с федеральной моделью КСГ на 2019 г. Стоимость одного амбулаторного обращения считалась равной среднему финансовому нормативу затрат на одно амбулаторное обращение по поводу заболевания за счет средств обязательного медицинского страхования в 2019 г. – 1313,6 руб. Стоимость оказания помощи в стационарных условиях определялась исходя из Методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2019 г. [7]. При этом в качестве базовой ставки госпитализации в дневной и круглосуточный стационар использовались значения, равные 17335,17 и 28811,52 руб. соответственно. Эти показатели определялись как 90% среднего норматива затрат на один случай госпитализации, предусмотренного в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. [16]. Используемые коэффициенты затратоемкости госпитализаций в дневной и круглосуточный стационар и соответствующие номера клиничко-статистических групп обобщены в табл. 3 [7]. В остальном методика учета затрат на лечение НЯ соответствовала описанной в работе [8].

В-пятых, в настоящем исследовании анализ влияния на бюджет программы ОНЛС проводился для периода 2020–2022 гг. (в оригинальной работе [8] горизонт анализа влияния на бюджет – 2019–2021 гг.). Методика

расчета количества пациентов соответствовала описанной в работе [8]. При этом для прогнозирования численности больных НМРЛ, которые смогут получать один из вариантов лечения в случае расширения программы ОНЛС, мы дополнительно учли данные о фактической заболеваемости НМРЛ в 2017 г., согласно статистическим сборникам [17, 18]. Как и прежде, влияние на бюджет оценивали среди популяции пациентов, у которых в реальной практике рассматривается возможность применения пембролизумаба во второй линии терапии. Речь идет о пациентах с IV стадией НМРЛ в возрасте до 75 лет со статусом ECOG 0–2, ранее получавших препараты платины либо при наличии мутаций в генах EGFR или ALK таргетные противоопухолевые препараты, являющихся кандидатами на проведение теста на определение уровня экспрессии PD-L1 и имеющих право на получение льготного лекарственного обеспечения по программе ОНЛС.

Общее количество пациентов, которые вправе претендовать на получение пембролизумаба или доцетаксела за счет средств ОНЛС в качестве терапии НМРЛ второй линии, составит в 2020 г. 1856 (пембролизумаб – 1225 пациентов, доцетаксел – 631 больной), в 2021 г. – 1886 (пембролизумаб – 1245 пациентов, доцетаксел – 641 больной), в 2022 г. – 1916 пациентов (1265 и 652 пациента соответственно). Как и в оригинальной работе [8], в настоящем исследовании влияние на бюджет определялось как разница в расходах программы ОНЛС в случае лекарственного обеспечения указанного контингента больных с использованием пембролизумаба или доцетаксела (в зависимости от уровня экспрессии PD-L1) по сравнению

с лекарственным обеспечением такой же популяции больных с использованием ниволумаба (независимо от уровня экспрессии PD-L1). В-шестых, в настоящем исследовании сначала распределялись пациенты по состояниям модели в вариантах 1 (усреднение случаев 1а и 1б по частоте экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ и PD-L1 $< 1\%$) и 2 (усреднение случаев 2а и 2б), затем рассчитывались затраты с учетом усредненных данных. Первоначальный вариант учета расходов (моделирование расходов в случаях 1а, 1б, 2а и 2б с последующим усреднением по частоте экспрессии PD-L1), использованный в работе [8], в настоящем исследовании реализован в анализе чувствительности.

Наконец, обновлен анализ чувствительности разницы в расходах на терапию одного пациента за пятилетний период, а также добавлен анализ чувствительности для влияния на бюджет при сравнении вариантов 1 (терапия с использованием пембролизумаба/доцетаксела) и 2 (терапия с использованием ниволумаба) за период 2020–2022 гг. В обоих случаях в ходе проведения однофакторного анализа чувствительности изучались колебания следующих параметров:

- цены на пембролизумаб, ниволумаб и доцетаксел в границах $\pm 20\%$ базовой стоимости;
- ОУ при сравнении ниволумаба и пембролизумаба по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для пациентов с PD-L1 $\geq 1\%$ (в границах 95% ДИ, указанных в табл. 1);
- ОУ при сравнении доцетаксела и ниволумаба по критерию общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для пациентов с PD-L1 $< 1\%$ (в границах 95% ДИ, указанных в табл. 1);
- доля пациентов с PD-L1 $\geq 1\%$ (32–100%);
- вес пациентов (60–90 кг);
- вариант моделирования результатов лечения, длительности терапии и учета расходов (исходя из доли пациентов, находящихся в разных состояниях модели, при вариантах 1 или 2 (базовый сценарий) или на основе первоначально смоделированных зна-



Таблица 4. Стоимость года терапии для вариантов сравнения

№	Международное непатентованное наименование	Потребность на цикл, мг	Количество упаковок на цикл, шт.	Стоимость цикла, руб. с НДС и надбавкой	Количество циклов в год	Частота, %	Годовая стоимость курса, руб. с НДС
1	Пембролизумаб	150,00	2	381318,70	17,38	66	4723937,27
	Доцетаксел	129,75	2	59170,08	17,38	34	
2	Ниволумаб	225,00	2 – 100 мг и 1 – 40 мг	233219,01	26,07	100	6080352,78

чений для случаев 1а, 1б, 2а и 2б с последующим усреднением по доле пациентов с наличием или отсутствием экспрессии PD-L1);

- количество больных НМРЛ, которые могут претендовать на получение пембролизумаба или доцетаксела за счет средств ОНЛС в варианте 1 в 2020, 2021 и 2022 гг.

Результаты и обсуждение

Стоимость курса

лекарственной терапии

Стоимость года лечения при варианте 1 второй линии терапии распространенного НМРЛ (пембролизумаб при PD-L1 ≥ 1% или доцетаксел при PD-L1 < 1%) составит 4723937,27 руб. Это на 1346415,41 руб. (22%) меньше, чем при варианте 2 (назначение ниволумаба независимо от статуса PD-L1) (табл. 4). Такой эффект достигается за счет применения в варианте 1 менее дорогостоящего препарата – доцетаксела у больных с экспрессией PD-L1 < 1% вместо ниволумаба, который применяется в варианте 2 независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Результаты моделирования динамики прогрессирования НМРЛ

Среднее число прожитых человеко-лет в течение периода моделирования для обоих вариантов сравнения представлено в табл. 5. В базовом варианте среднее число человеко-лет, прожитых одним пациентом, в течение периода моделирования составит 1,4 года. В том числе пациенты с экспрессией PD-L1 ≥ 1% в среднем проживут 1,5 года, с экспрессией PD-L1 < 1% – 1,3 года.

Анализ «минимизация затрат»

В сумме за пять лет прямые затраты на терапию пембролизумабом или доцетакселом составят 3 031 471 руб. на одного пациента, а для варианта с ниволумабом – 3 814 024 руб.

Таблица 5. Основные результаты моделирования исходов лечения за пять лет

Показатель	Среднее число прожитых человеко-лет, годы, в том числе по стадиям:	Стабильная стадия, лет	Прогрессирование, лет
Среднее значение	1,43	0,60	0,83
В том числе:			
■ при PD-L1 ≥ 1%	1,5	0,66	0,49
■ при PD-L1 < 1%	1,3	0,83	0,84

Таблица 6. Прямые медицинские расходы с учетом дисконтирования в расчете на одного пациента за пять лет, руб./чел.

Показатель	Вариант 1: пембролизумаб/доцетаксел	Вариант 2: ниволумаб	Разница между вариантами 1 и 2
Стабильная фаза:	2 869 880	3 634 711	-764 831
■ основная лекарственная терапия	2 865 448	3 632 957	-767 509
■ НЯ	4432	1754	2678
Прогрессирование	161 592	179 312	-17 721
Терапия третьей линии	161 592	179 312	-17 721
ИТОГО	3 031 471	3 814 024	-782 552

(табл. 6). Таким образом, использование варианта 1 (пембролизумаб/доцетаксел (в зависимости от уровня экспрессии PD-L1)) на 782 552 руб., или 20,5%, дешевле варианта 2 (ниволумаб). В обоих случаях в структуре затрат доминируют расходы на основную лекарственную терапию (около 95%).

Экономия в варианте с пембролизумабом/доцетакселом обусловлена тем, что дорогостоящий лекарственный препарат используется только у тех пациентов, которые могут получить значимую клиническую пользу от него в отличие от химиотерапии. В варианте 2 иммуноонкологический лекарственный препарат (ниволумаб) получают все пациенты.

Влияние на бюджет

Если 1856–1916 больных НМРЛ будут ежегодно приступать к лекарственной терапии с использованием пембролизумаба/доцетаксела, расходы программы ОНЛС на лекарственное обеспечение (в зависимости от уровня экспрессии PD-L1) составят 3,8 млрд руб.

в 2020 г., 4,6 млрд руб. – в 2021 г. и 4,8 млрд руб. – в 2022 г. (табл. 7). Если вся указанная популяция пациентов за счет средств ОНЛС будет получать лекарственную терапию ниволумабом, расходы программы составят 4,8 млрд руб. в 2020 г., 5,8 млрд руб. – в 2021 г. и 6,1 млрд руб. – в 2022 г. Таким образом, при включении пембролизумаба в программу ОНЛС ее расходы в 2020 г. окажутся меньше на 937 млн руб., в 2021 г. – на 1213 млн руб., в 2022 г. – на 1287 млн руб. Всего за трехлетний период разница в расходах достигнет 3,4 млрд руб. (-20,7%) в пользу варианта 1.

Анализ чувствительности

Согласно анализу чувствительности разницы в расходах на одного пациента за пять лет (рис. 3), максимальная вариативность результатов анализа «минимизация затрат» наблюдается при изменении ОУ прогрессирования или смерти на фоне применения ниволумаба по сравнению с пембролизумабом у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1%. Раз-



Таблица 7. Анализ «влияние на бюджет» программы ОНЛС, млн руб.

Схема терапии	Год	Новые пациенты	Пациенты второго года	Пациенты третьего года	Итого
Вариант 1 (пембролизумаб/доцетаксел)	2020	3812	–	–	3812
	2021	3690	895	–	4585
	2022	3570	866	361	4797
Вариант 2 (ниволумаб)	2020	4750	–	–	4750
	2021	4597	1200	–	5798
	2022	4448	1162	475	6084
Влияние на бюджет (разница между вариантами 1 и 2)	2020	-937	–	–	-937
	2021	-907	-305	–	-1213
	2022	-878	-296	-113	-1287

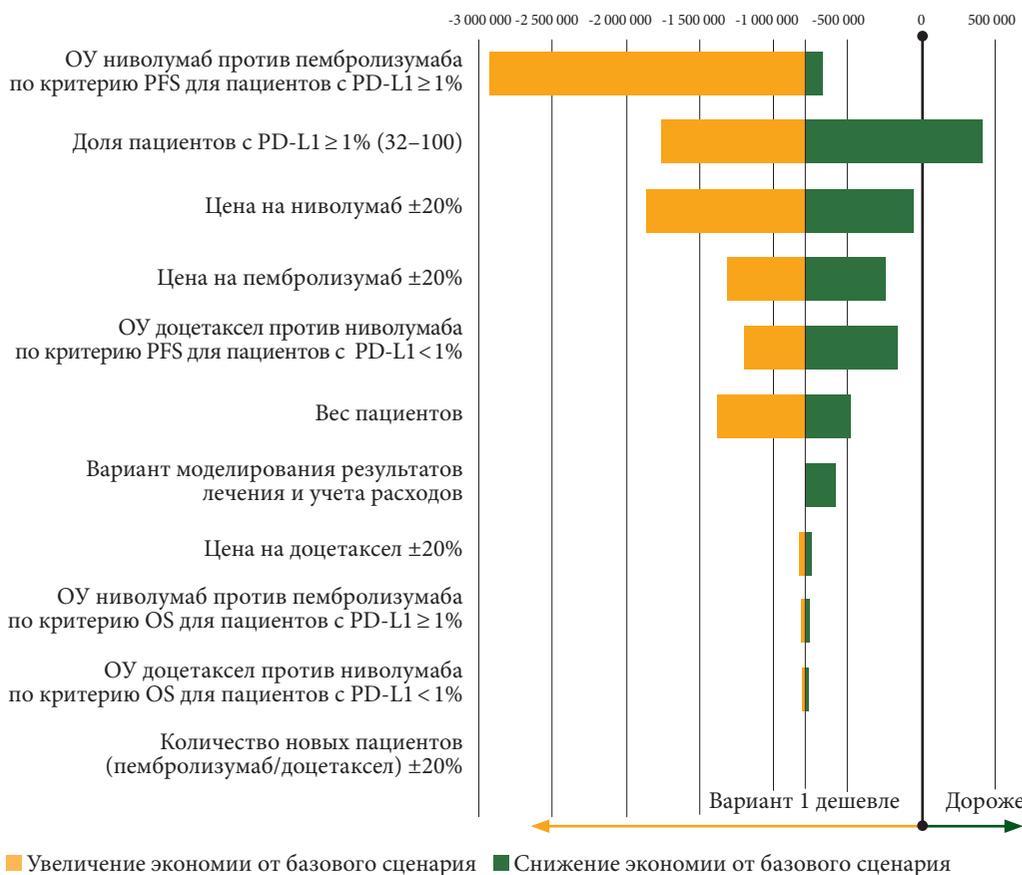


Рис. 3. Анализ чувствительности для разницы в дисконтированных затратах на одного пациента за пять лет (пембролизумаб/доцетаксел минус ниволумаб), руб.

ница в затратах на одного пациента также зависит от частоты экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$, цен на пембролизумаб и ниволумаб.

Тем не менее при изменении всех рассматриваемых параметров модели в достаточно широких границах ключевой результат настоящего исследования остается неизменным – использование пембролизумаба

(у пациентов с PD-L1 $\geq 1\%$) или доцетаксела (у пациентов с PD-L1 $< 1\%$) является ресурсосберегающей технологией по сравнению с применением ниволумаба (независимо от статуса PD-L1) во второй линии терапии распространенного НМРЛ. В рассмотренных сценариях расходы на одного пациента при варианте 1 выше расходов

при варианте 2 только при доле пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ свыше 89,0%.

Согласно результатам анализа чувствительности для влияния на бюджет программы ОНЛС, представленного на рис. 4, максимальная вариативность наблюдается при изменении доли пациентов с PD-L1 $\geq 1\%$, которая отражает численность популяции пациентов, получающих пембролизумаб. Кроме того, результат анализа влияния на бюджет в существенной степени зависит от ОУ прогрессирования или смерти при использовании ниволумаба по сравнению с использованием пембролизумаба у пациентов с PD-L1 $\geq 1\%$, цены на лекарственные препараты, веса пациентов.

Как и прежде, колебания большинства параметров в границах заданных интервалов не повлияли на основной вывод: назначение пембролизумаба (пациентам с PD-L1 $\geq 1\%$) или доцетаксела (пациентам с PD-L1 $< 1\%$) приведет к меньшим расходам программы ОНЛС по сравнению с лекарственным обеспечением такого же числа пациентов ниволумабом (независимо от статуса PD-L1). В рассмотренных сценариях экономия бюджета ОНЛС в варианте 1 по сравнению с вариантом 2 отсутствует только при доле пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ выше 88,2%.

Заключение

Фармакоэкономический анализ проведен для двух альтернативных вариантов терапии второй линии:

- пембролизумаб (у пациентов с положительной экспрессией PD-L1) и доцетаксел (у остальных пациентов);
- ниволумаб (независимо от статуса PD-L1).

По итогам исследования сделаны следующие выводы.

1. Статистически значимые различия между пембролизумабом и ниволумабом (у пациентов с положительной экспрессией PD-L1), а также между ниволумабом и доцетакселом (у пациентов с отрицательной экспрессией PD-L1) по критериям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования отсутствуют, что предо-



пределяет выбор дизайна клинико-экономического исследования «минимизация затрат».

2. Стоимость годовой терапии с использованием варианта 1 второй линии у пациентов с распространенным НМРЛ (пембролизумаб при PD-L1 $\geq 1\%$ или доцетаксел при PD-L1 $< 1\%$) – 4 723 937 руб. Это на 1 356 416 руб. (22,3%) меньше стоимости годового лечения при варианте 2 (ниволумаб независимо от статуса PD-L1 – 6 080 353 руб.).

3. Прямые медицинские расходы на одного пациента за пять лет, связанные с назначением пембролизумаба/доцетаксела, – 3 031 471 руб. Это на 782 552 руб., или 20,5%, меньше, чем при использовании ниволумаба (3 814 024 руб.).

4. Если к лекарственной терапии, предоставляемой за счет средств программы ОНЛС, будет приступать по 1856–1916 больных НМРЛ ежегодно, расходы программы на их лекарственное обеспечение пембролизумабом/доцетакселом составят 3,8–4,8 млрд руб. в год, что на 0,9–1,3 млрд руб. меньше по сравнению с лекарственным обеспечением указанной категории пациентов ниволумабом. За три года общий размер экономии достигнет 3,4 млрд руб., или 20,7%. 📌

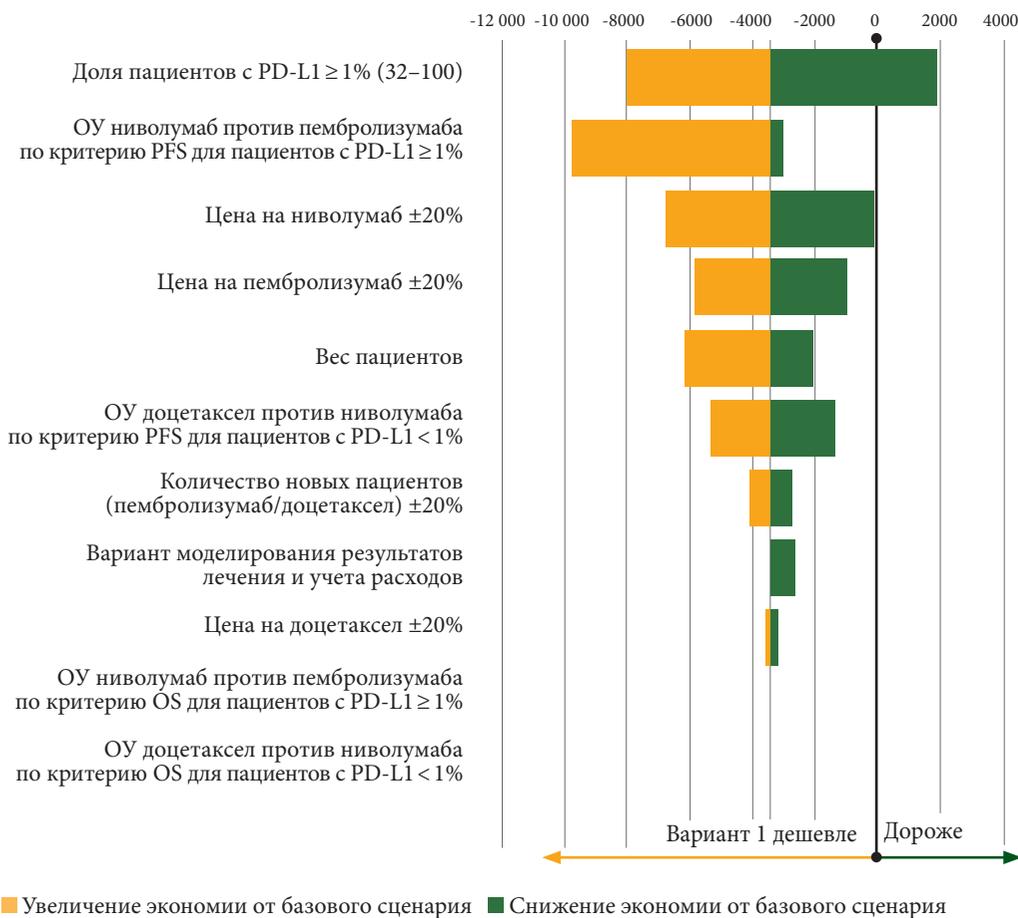


Рис. 4. Анализ чувствительности в отношении влияния на бюджет за три года, млн руб.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019.
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10027. P. 1540–1550.
- Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 2. P. 123–135.
- Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 17. P. 1627–1639.
- Клинические рекомендации Минздрава. Рак легкого. Ассоциация онкологов России. 2018 // cg.rosminzdrav.ru/#!/recomend/900.
- Распоряжение Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 2738-р.
- Письмо Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 21 ноября 2018 г. № 11-7/10/2-7543, 14525/26-1/и «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
- Авксентьев Н.А., Журавлева М.В., Макаров А.С. и др. Фармакоэкономическое исследование применения ингибиторов рецептора PD-L1 во второй линии терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018. № 2 (32). С. 67–80.
- Игнатьева В.И., Федяев Д.В. Клинико-экономический анализ монотерапии ниволумабом при местнораспространенном или метастатическом немелкоклеточном раке легкого у пациентов после предшествующей химиотерапии // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2017. № 1 (27). С. 46–58.
- Постановление Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 (редакция от 20 ноября 2018 г.) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».



11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Китруда. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4a3c420c-d5a1-42a5-8a8d-6f146ae0a71e&t=710bbc4b-9516-4d7b-9061-ec7eb4cd50d1.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Таксотер. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ // http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d5648e66-73b0-481f-830a-20c2c39fad4b&t=
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Опдиво. Регистрационный номер ЛП004026-221216.
14. *Tan P.S., Aguiar P.Jr., Haaland B., Lopes G.* Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer – a systematic review and network meta-analysis of 3024 participants // *Lung Cancer*. 2018. Vol. 115. P. 84–88.
15. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за 1 квартал 2019 г.), ФАС России // fas.gov.ru/documents/684978.
16. Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 1506 (редакция от 12 апреля 2019 г.) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».
17. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018.
18. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.

Pharmacoeconomic Study of Pembrolizumab and Nivolumab in the Second Line of Therapy of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

N.A. Avxentyev^{1, 2}, M.Yu. Frolov^{3, 4}, A.S. Makarov⁵

¹ Scientific-Research Financial Institute of Ministry of Finance of the Russian Federation

² Institute of Social Analysis and Forecasting of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

³ Volgograd State Medical University

⁴ Volgograd Medical Research Center

⁵ 'Association of Clinical Pharmacologists' Interregional Public Organization

Contact person: Nikolay A. Avxentyev, na@nifi.ru

Lung cancer is the most common disease in the structure of cancer morbidity and mortality of the male population of Russia. Recently, new PD-1 inhibitors have become available for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), which allow to improve the outcomes in the second-line treatment compared with docetaxel therapy.

The Objective of this work is to update the results of a complex pharmacoeconomic study of PD-1 inhibitors in the second line of therapy in patients with advanced NSCLC who previously received therapy, including platinum drugs or (in the presence of mutations in the EGFR or ALK genes) targeted anticancer drugs, and for whom the possibility of a test to determine the level of expression of PD-L1 is being considered.

Methods. Two alternative scenarios of the second line of advanced NSCLC treatment were compared: pembrolizumab (in patients with positive expression of PD-L1) or docetaxel (in other patients) against nivolumab (regardless of the status of PD-L1). Due to the lack of statistically significant differences in the effectiveness of the discussed options, the cost minimization was chosen as the design of clinical and economic research. Based on the clinical studies data, the mathematical model of the dynamics of NSCLC progression was developed, the direct medical costs associated with the use of these drugs were estimated, the difference in direct medical costs per patient was determined, and the budget impact analysis of the program on necessary drugs provision in the case of inclusion in the program of pembrolizumab was carried out.

Results. The cost of year treatment with pembrolizumab/docetaxel is 4 723 937 RUB, which is 22.3% less than in the case of nivolumab therapy (6 080 353 RUB). Direct medical costs per patient in pembrolizumab/docetaxel scenario over five years total 3 031 471 RUB, or 20.5% lower than in the case of nivolumab therapy. For pembrolizumab/docetaxel scenario, the cost of the necessary drugs provision budget program for three years is 3.4 billion rubles (20.7%) less than in the case of nivolumab therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, pembrolizumab, nivolumab, docetaxel, pharmacoeconomic analysis, cost minimization analysis, budget impact analysis

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает вас принять участие в работе

XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания

29 октября –
1 ноября 2019 г.
Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2019 год).

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

- Эпидемиология заболеваний органов дыхания
- Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания
- Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети
- Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания
- Клинические рекомендации – практика врача-пульмонолога
- Орфанные заболевания
- Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия
- Профессиональные заболевания легких
- Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания
- Легочная гипертензия
- Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты
- Морфология для клиницистов
- Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению
- Медицина сна
- Образовательные программы в пульмонологии
- Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2019)

через сайт www.spulmo.ru. Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru.

Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 15 августа 2019 г. (*правила оформления на сайте*).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (*фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором*).

Заявку необходимо прислать до 1 октября 2019 г. по e-mail rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru
тел.: 8 800 234-6433, 8 (495) 761- 8314

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulcongress2019@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-7302, 8 (499) 113-3560

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос 7500 рублей.

ВЫСТАВКА

В рамках работы конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 5 октября 2019 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru
angelkam@yandex.ru

тел.: 8 (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906



Иммунотерапия рака легкого

Лечение больных раком легкого ингибиторами контрольных точек иммунитета является одним из наиболее перспективных направлений в онкологии. В ходе симпозиума эксперты рассмотрели возможности совершенствования методов терапии ингибиторами контрольных точек, комбинированного использования препаратов этой группы, а также комбинации ингибиторов контрольных точек и химиотерапии.



Профессор, д.м.н.
С.А. Проценко

Рак легкого рассматривается как одна из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения в силу высокой распространенности и частоты летальных исходов. Как отметила заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор Светлана Анатольевна ПРОЦЕНКО, в США ежегодно выявляют порядка 234 тыс. новых случаев заболевания раком легкого и регистрируют более 154 тыс. летальных исходов от этой

Эволюция лекарственной терапии рака легкого

злокачественной патологии. В целом пятилетняя выживаемость составляет 18,6%^{1,2}.

В России рак легкого, на долю которого приходится около 52 тыс. новых случаев, занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и первое – в структуре смертности (51 346 случаев в 2016 г.)^{3,4}. Приблизительно 50% пациентов умирают в первый год после установления диагноза, у 70% больных заболевание диагностируется на поздних стадиях. Соответственно пятилетняя общая выживаемость очень низкая по сравнению с другими злокачественными новообразованиями (рак кишечника, молочной железы, простаты) – всего 4%^{4,5}.

Алгоритм лечения рака легкого включает в себя методы локального контроля (хирургическое лечение, лучевая терапия) и применение лекарственных средств (химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия).

С течением времени появление новых подходов к проведению первой и второй линий лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) – наиболее распространенного варианта рака легкого позволило увеличить медиану общей выживаемости пациентов от нескольких месяцев до одного-двух лет даже на поздних стадиях заболевания.

Химиотерапия препаратами платины занимает устойчивые позиции в лечении пациентов с распространенными формами НМРЛ. По оценкам, на фоне терапии платиновыми дуплетами при НМРЛ частота общих ответов достигает 28–37%, медиана общей выживаемости (ОВ) – 7–14 месяцев, время до прогрессирования – 4–6 месяцев, одногодичная ОВ – 33–59%^{6,7}. Большинство платиновых дуплетов характеризуются схожей частотой ответов и выживаемостью. Доказано, что в отношении выживаемости режим дуплетов

¹ Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68. № 1. P. 7–30.

² Cancer. Fact sheets. WHO, 2018 // <https://www.who.int/news-room/fact-sheets>.

³ Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

⁴ Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

⁵ Penrod J.R., Korytowsky B., Petrilla A. et al. Survival of U.S. Medicare patients with advanced non-small cell lung cancer by line of therapy // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 430s. Suppl. 15s. Abstr. 6582.

⁶ Laskin J.J., Sandler A.B. State of the art in therapy for non-small cell lung cancer // Cancer Invest. 2005. Vol. 23. № 5. P. 427–442.

⁷ Paramanathan A., Solomon B., Collins M. et al. Patients treated with platinum-doublet chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer have inferior outcomes if previously treated with platinum-based chemoradiation // Clin. Lung Cancer. 2013. Vol. 14. № 5. P. 508–512.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

имеет преимущество перед режимом с монотерапией, а режим триплетов – перед режимом дуплетов^{8, 9}. У пациентов с НМРЛ может быть рассмотрен режим триплетов с бевацизумабом при наличии хорошего статуса и отсутствии каких-либо изменений в коагулограмме.

Анализ эффективности поддерживающей терапии у больных раком легкого после курса химиотерапии было посвящено множество исследований. Несмотря на то что поддерживающая терапия гемцитабином, бевацизумабом или пеметрекседом продемонстрировала эффективность в увеличении медианы выживаемости без прогрессирования (ВВП), убедительного улучшения ОВ не наблюдалось¹⁰. При выборе метода лекарственной терапии при НМРЛ необходимо учитывать, что с каждым последующим режимом химиотерапии медиана ОВ у пациентов с НМРЛ снижается¹¹. Поэтому в качестве первой линии терапии следует выбирать наиболее эффективный метод.

С появлением таргетных препаратов возможности лечения больных НМРЛ расширились. Установлено, что рак легкого помимо морфологической верификации имеет подтипы в зависимости от наличия мутаций. Первой выявленной мутацией стала мутация EGFR. Она встречается у 5–10% пациентов с НМРЛ, чаще некурящих, при аденокарциноме, в основном у женщин и в азиатской попу-

ляции. Локализация – в 18–21-м экзонах гена EGFR¹².

В настоящее время таргетная терапия НМРЛ с мутацией гена EGFR представлена тремя поколениями ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб). Каждый препарат имеет плюсы и минусы, в частности в аспекте токсичности. Все названные препараты могут использоваться в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с мутацией EGFR.

В исследовании III фазы FLAURA сравнивали эффективность осимертиниба и ИТК первого поколения. Показано преимущество осимертиниба в достижении медианы ВВП, которая достигла 18,9 месяца. В группе эрлотиниба/гефитиниба этот показатель составил 10,2 месяца. Осимертиниб зарегистрирован как препарат второй линии терапии при НМРЛ с мутацией EGFR T790M. При неплоскоклеточном раке у некурящих в 5% случаев выявляется ALK-транслокация. Мутация ALK определяется преимущественно в сочетании с EML4. Как правило, EGFR-мутация и ALK-транслокация исключают друг друга¹³. Сегодня в качестве первой линии терапии больных НМРЛ с ALK-транслокацией применяются два поколения таргетных препаратов (кризотиниб, церитиниб, алектиниб), на фоне которых достигается частота ОВ порядка 70%, медиана ВВП – 11–16,6 месяца.

Применение таргетных препаратов (кризотиниб, дабрафениб,

траметиниб) у больных НМРЛ с наличием редких мутаций ROS1 и BRAF V600E позволяет достигать медианы ВВП 10–19 месяцев. Наряду с мутациями EGFR, ALK, ROS1 в 15–25% случаев встречается мутация KRAS. Эта мутация ассоциируется с плохим прогнозом и низкой эффективностью ингибиторов EGFR. С плохим прогнозом ассоциируется и MET-мутация (гиперэкспрессия 25–75%).

Определенный прорыв в лечении рака легкого связан с появлением иммуноонкологических препаратов, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1. Особенно впечатляющие результаты были достигнуты при распространном НМРЛ с прогрессированием после предшествующей химиотерапии.

В настоящее время проводятся исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии, например ниволумаба в комбинации с ипилимумабом или ниволумаба в комбинации с химиотерапией в качестве первой линии НМРЛ. «Сегодня в распоряжении онкологов имеется достаточно широкий выбор разных препаратов. Однако выбор препарата должен быть строго индивидуальным. Так, у пациента, которому назначена иммунотерапия ингибитором PD-1, необходимо определить экспрессию PD-L1. Чем она выше, тем эффективнее лечение», – пояснила профессор С.А. Проценко в заключение.

⁸ Delbaldo C., Michiels S., Syz N. et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis // JAMA. 2004. Vol. 292. № 4. P. 470–484.

⁹ Zhu J., Sharma D.B., Gray S.W. et al. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer // JAMA. 2012. Vol. 307. № 15. P. 1593–1601.

¹⁰ Gentzler R.D., Patel J.D. Maintenance treatment after induction therapy in non-small cell lung cancer: latest evidence and clinical implications // Ther. Adv. Med. Oncol. 2014. Vol. 6. № 1. P. 4–15.

¹¹ Massarelli E., Andre F., Liu D.D. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer // Lung Cancer. 2003. Vol. 39. № 1. P. 55–61.

¹² Pao W., Miller V.A. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 11. P. 2556–2568.

¹³ Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 26. P. 4247–4253.

Онкология



Д.м.н.
Ф.В. Моисеенко

Безусловно, иммунологический подход существенно изменил концепцию лечения НМРЛ. По словам заведующего отделением биотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», д.м.н. Федора Владимировича МОИСЕЕНКО, имеющиеся в арсенале онколога препараты помогают далеко не всем пациентам. Существенным подспорьем могут стать предиктивные маркеры. Первым и наиболее распространенным предиктивным биомаркером считается экспрессия PD-L1. Она может быть очень высокой (> 50%), умеренной (> 1%) или отсутствовать. Вторым биомаркером может выступать мутационная

Место иммунотерапии в лечении НМРЛ

нагрузка¹⁴. Изучение этих биомаркеров лежит в основе выбора тактики лечения больных НМРЛ с наличием или отсутствием активирующих мутаций.

Высокая экспрессия PD-L1 диагностируется почти у трети больных НМРЛ. В исследовании KEYNOTE 024 больные НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ в качестве первой линии получали иммунотерапию или химиотерапию. Показано преимущество иммунотерапии перед стандартной химиотерапией в снижении риска прогрессирования рака легкого и смерти¹⁵.

Оценке сравнительной эффективности иммунотерапии и стандартной цитостатической терапии в качестве первой линии у больных НМРЛ было посвящено исследование KEYNOTE 042. В нем участвовали пациенты с разным уровнем экспрессии PD-L1. При этом пациенты с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ и от 1 до 49% составляли 2/3.

При анализе всей когорты пациентов (PD-L1 $\geq 1\%$) отмечалось преимущество иммунотерапии пембролизумабом в достижении более высокой ОВ. Однако у пациентов с экспрессией PD-L1 от 1 до 49%

значимого преимущества иммунотерапии перед химиотерапией не зафиксировано. Исследователи предположили, что преимущество в ОВ достигнуто благодаря 46,9% пациентов с уровнем PD-L1 $\geq 50\%$, которые хорошо отвечали на терапию ингибитором PD-1¹⁶.

Установлено, что в группе больных НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 75–100% ответивших на терапию в два раза больше, чем в группе пациентов с экспрессией PD-L1 50–74%. Из сказанного следует, что пациентам с уровнем экспрессии PD-L1 95% и выше целесообразно назначать иммунотерапию. Больным с уровнем экспрессии PD-L1 от 1 до 49% иммунотерапию в первой линии назначают в случае непереносимости цитостатической терапии.

В настоящее время проведен ряд исследований эффективности комбинации ингибиторов PD-1/PD-L1 и химиотерапии в первой линии при НМРЛ. Результаты исследований (KEYNOTE 189, iMpower 150, iMpower 132, KEYNOTE 407, iMpower 131, CheckMate 227)^{17–22} показали, что комбинация ингибиторов PD-1/PD-L1 и химиотерапии увеличивает ВВП и ОВ по сравнению только с химиотера-

¹⁴ Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade // Science. 2018. Vol. 359. № 6382. P. 1350–1355.

¹⁵ Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 19. P. 1823–1833.

¹⁶ Lopes G., Wu Yi-L., Kudaba I. et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 36. Suppl. Abstr. LBA4.

¹⁷ Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 22. P. 2078–2092.

¹⁸ Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 24. P. 2288–2301.

¹⁹ Papadimitrakopoulou V.A., Cobo M., Bordon R. et al. IMpower132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC // IASLC 19th World Conference on Lung Cancer. Toronto, Canada, 2018.

²⁰ Paz-Ares L., Luft A., Vicente D. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 21. P. 2040–2051.

²¹ Jotte R.M., Cappuzzo F., Vynnychenko I. et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. Suppl. Abstr. LBA9000.

²² Borghaei H., Hellmann M.D., Paz-Ares L.G. et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1 L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with < 1% tumor PD-L1 expression: results from CheckMate 227 // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. Suppl. 15. Abstr. 9001.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

пией как при неплоскоклеточном, так и при плоскоклеточном раке. Безусловно, токсичность иммунотерапии значительно ниже, чем при совместном применении иммунотерапии и химиотерапии. На фоне комбинированной терапии вероятность развития нейтропении 3–4-й степени с развитием фебрильной нейтропении достигает 35%.

Еще одним биомаркером, который можно рассматривать в качестве предиктивного, является мутационная нагрузка (ТМВ). Влияние ТМВ на эффективность ингибиторов CTLA-4 (ипилимумаба) при меланоме продемонстрировано в ряде исследований. ТМВ – это число мутаций в 1 мегабазе (1 млн нуклеотидов) кодирующего генома опухолевых клеток. Для достижения эффективного иммунного ответа прежде всего имеет значение не количество, а качество этих мутаций. Мутации, которые обладают антигенностью, могут появляться на позднем этапе канцерогенеза и содержаться лишь в небольшой части опухолевых клеток. Поэтому, несмотря на наличие большой мутационной нагрузки, выраженный эффект от иммунотерапии иногда отсутствует. В то же время неоантигены в силу биологических причин, в частности механизма канцерогенеза, могут лежать в основе возникновения опухолей и содержаться во всех опухолевых клетках. Тогда вероятность эффекта существенно выше. Показано, что у пациентов с высокой ТМВ (> 100 мут/экзом), получавших иммунотерапию, показатель ОВ был достоверно выше ($p = 0,04$), чем у пациентов с более низкой ТМВ (≤ 100 мут/экзом)²³.

Важный момент: связь между ТМВ и уровнем экспрессии PD-L1 не выявлена. Опухоль с высоким уровнем мутационной нагрузки и высокой вероятностью ответа на фоне того или иного варианта иммунотерапии может не иметь экспрессии PD-L1.

В исследовании CheckMate 026 не подтверждено преимущество ниволумаба перед химиотерапией в первой линии лечения больных НМРЛ даже в рамках подгруппового анализа в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. После этого исследователи проанализировали эффективность ниволумаба и химиотерапии в зависимости от величины мутационной нагрузки. Ниволумаб в отличие от химиотерапии продемонстрировал более высокую эффективность в группе больных с высокой ТМВ (более 10 мутаций на 1 мегабазу кодирующего генома): медиана ВВП составила 9,7 и 5,8 месяца соответственно²⁴. Кроме того, ученые сделали вывод, что ингибиторы PD-1 максимально эффективны при высокой мутационной нагрузке и экспрессии PD-L1 > 50%.

В исследовании CheckMate 227 анализировали целесообразность назначения ниволумаба или комбинации ниволумаба с ипилимумабом, а также химиотерапии в первой линии у больных НМРЛ²⁵. Больные с экспрессией PD-L1 > 1% ($n = 1189$) были рандомизированы на три группы: монотерапия ниволумабом 240 мг каждые две недели, комбинация ниволумаба 3 мг/кг каждые две недели и ипилимумаба 1 мг/кг каждые шесть недель и группу химиотерапии. Больные НМРЛ с экспрессией PD-L1 < 1% ($n = 550$) были разде-

лены на группы комбинации ниволумаба и ипилимумаба, ниволумаба 360 мг каждые три недели в комбинации с химиотерапией и группу только химиотерапии.

У всех больных определяли мутационную нагрузку. Высокая мутационная нагрузка имела место у 444 пациентов, включая 139 больных, получавших ниволумаб и ипилимумаб, и 160 пациентов, получавших химиотерапию. Основными критериями эффективности считались медиана ВВП в зависимости от проведенной терапии и мутационной нагрузки, а также медиана ОВ в зависимости от проведенной терапии и экспрессии PD-L1.

Опубликованы результаты исследования эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с химиотерапией у пациентов с высокой ТМВ (> 10 мут/мб)²⁶. Показано преимущество комбинации ниволумаба и ипилимумаба перед химиотерапией: медиана ВВП составила 7,2 и 5,5 месяца соответственно, одногодичная ВВП – 43 и 13%, частота объективного ответа (ЧОО) – 45,3 и 26,9%, медиана времени до ответа – 2,7 и 1,5 месяца соответственно. Медиана длительности ответов в группе комбинированной иммунотерапии не была достигнута.

У больных с высокой мутационной нагрузкой комбинация ниволумаба и ипилимумаба эффективнее химиотерапии независимо от экспрессии PD-L1 (больше или меньше 1%) и гистологического типа опухоли (плоскоклеточный рак, аденокарцинома)²⁵. Однако комбинация ниволумаба и ипилимумаба ассоциируется с развитием иммуноопосредованных неже-

Онкология

²³ Snyder A., Makarov V., Merghoub T. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 23. P. 2189–2199.

²⁴ Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 25. P. 2415–2426.

²⁵ An Investigational immuno-therapy trial of nivolumab, or nivolumab plus ipilimumab, or nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy, compared to platinum doublet chemotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) (CheckMate 227) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477826>.

²⁶ Hellmann M.D., Paz-Ares L. Lung cancer with a high tumor mutational burden // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 11. P. 1093–1094.



Конференция RUSSCO «Немелкоклеточный рак легкого»

лательных реакций. Хотя частота нежелательных реакций 3–4-й степени была сопоставимой с таковой при использовании химиотерапии (31 против 36%), лечение чаще прекращалось в группе иммунотерапии (17 против 9%)²⁷. В настоящее время показанием к назначению монотерапии ниволумабом является вторая линия терапии у больных НМРЛ с прогрессированием после платиносодержащей химиотерапии. Эффективность ниволумаба во второй линии терапии НМРЛ изучали в двух исследованиях III фазы – CheckMate 017 и CheckMate 057^{28,29}. В качестве препарата сравнения использовали доцетаксел.

У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, получавших ниволумаб, медиана ОВ составила девять месяцев, у принимавших доцетаксел – шесть месяцев, ОВ в течение года – 42 и 24% соответственно. Среди пациентов с неплакоклеточным НМРЛ медиана ОВ достигла 12,2 месяца на фоне терапии ниволумабом и 9,4 месяца – при использовании доцетаксела. Показатель ОВ в течение года составил 51 и 39% соответственно³⁰. Анализ, проведенный на основе результатов исследований, показал, что эффект от терапии ниволумабом напрямую коррелирует с уровнем экспрессии PD-L1: наиболее высокая эффективность

в группе ниволумаба отмечалась у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 > 50% независимо от гистологического строения опухоли³¹. Таким образом, несмотря на определенные достижения в лечении больных НМРЛ с помощью иммунотерапевтических препаратов, проблема увеличения числа пациентов, отвечающих на терапию ингибиторами PD-1, остается актуальной. Предикивные биомаркеры (ТМВ > 10 мут/мб, PD-L1 > 1%, PD-L1 ≥ 50%) могут помочь в подборе больных с наилучшим ответом на иммунотерапию, что немаловажно в свете появления новых комбинаций иммунопрепаратов.



И.В. Авраменко

Эффективность ниволумаба в реальной клинической практике у пациентов с НМРЛ

пансер» Инна Владимировна АВРАМЕНКО представила три клинических случая.
Клинический случай 1. Пациент Б., 1962 г.р. В июле 2015 г. во время проведения плановой рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлено единичное округлое образование в левом легком. В дальнейшем была выполнена фибробронхоскопия (ФБС) с биопсией образования. 25 августа 2015 г. с помощью гистологического исследования был верифицирован плоскоклеточный рак левого верхнедолевого бронха. Молекулярно-генетическое исследование не выполнялось из-за недостаточности материала. Пациент прошел дообследование. Результаты компьютерной

томографии ОГК показали новообразование в левом легком с инвазией в средостение, увеличение лимфоузлов средостения, надключичных лимфоузлов справа, гидроперикард. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, компьютерная томография (КТ) брюшной полости, малого таза не показали наличие патологии и специфического поражения костей. На основании данных фиброгастродуоденоскопии у пациента диагностирован атрофический гастрит. Диагноз: рак левого верхнедолевого бронха, Т3N3M0 (III B). Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца (ИБС), абдоминальный компартмент-синдром

Чтобы продемонстрировать оптимальные терапевтические подходы к ведению пациентов с плоскоклеточным НМРЛ и аденокарциномой в условиях рутинной практики, врач-онколог химиотерапевтического отделения № 11 СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический дис-

²⁷ Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A. et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 22. P. 2093–2104.

²⁸ Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses // J. Clin. Oncol. 2016. Abstr. 9025.

²⁹ Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10027. P. 1540–1550.

³⁰ Felip E., Burgio M.A., Gettinger S.N., Antonia S.J. Three-year follow-up from CheckMate 017/057: nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // Conference European Society for Medical Oncology ESMO. Madrid, Spain, 2017.

³¹ Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E. et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 35. P. 3924–3933.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

(АКС), гипертоническая болезнь II стадии, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3. Лабораторные показатели в пределах нормы, статус по шкале ECOG – 0.

Перед клиницистом всегда возникает вопрос о выборе оптимальной опции лечения. В данном случае хирургическое лечение и лучевая терапия не относятся к методам выбора. Остаются химиолучевое лечение и системная терапия.

Пациенту Б. назначили шесть циклов химиотерапии комбинацией цисплатина и гемцитабина, но из-за развившейся гематологической токсичности удалось провести только пять. В январе 2016 г. лечение было завершено на фоне частичного регресса с последующим наблюдением больного.

В апреле 2016 г. при контрольном обследовании отмечалось увеличение размеров лимфатического узла по передней поверхности дуги аорты, первичный очаг – без отрицательной динамики.

Было принято решение о проведении пациенту Б. лучевой терапии на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования. Данный вид лечения больной получал с мая по июнь 2016 г. На фоне лечения удалось достичь только стабилизации процесса.

В сентябре 2016 г. у пациента Б. появились выраженная одышка при минимальной физической нагрузке, субфебрильная лихорадка и выраженная слабость, что привело к резкому снижению работоспособности.

Проведенное обследование показало увеличение размеров лимфоузлов средостения, появление лимфогенного канцероматоза.

Оптимальные опции включали поли- и монохимиотерапию (этопозид, навельбин), иммунотерапию (пембролизумаб, ниволумаб) или таргетную терапию.

В тот период в городском онкологическом диспансере действовала программа расширенного доступа иммунотерапии ниволумабом для пациентов с НМРЛ, в которую и был включен данный пациент.

С октября 2016 г. больной получал иммунотерапию ниволумабом 3 мг/кг один раз в две недели. Через 1,5 месяца терапии ниволумабом (три введения препарата) у пациента полностью купировались лихорадка, одышка, астения. Он вернулся к работе. По данным КТ ОГК, после четырех введений ниволумаба отмечался частичный регресс. При дальнейшем плановом контрольном обследовании каждые два месяца на фоне иммунотерапии ниволумабом наблюдался продолжающийся частичный регресс.

С сентября 2016 г. по март 2018 г. пациент Б. получил 39 введений ниволумаба, что сопровождалось частичным регрессом заболевания. Помимо хорошей эффективности ниволумаб продемонстрировал благоприятный профиль токсичности. После шести введений у пациента отмечалась гепатотоксичность 1-й степени, которая была купирована с помощью гепатопротекторов. После 27 введений препарата имело место изолированное повышение уровня креатинина, которое удалось купировать с помощью инфузионной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). При контрольном обследовании после 28-го введения ниволумаба выявлен пульмонит – участок уплотнения в S10 левого легкого по типу «матового стекла» до 5 мм в диаметре.

Последнее 29-е введение ниволумаба состоялось 19 апреля 2018 г. За неделю до этого (12 апреля) пациенту провели обследование, в том числе ФБС с биопсией: опухолевых клеток не выявлено. Все остальные клинико-биохимические показатели, а также данные электрокардиограммы

были в пределах допустимых значений. В мае 2018 г. пациент не явился на очередное введение препарата. Родственники сообщили, что 10 мая 2018 г. он скончался. Смерть наступила по причине острой сердечной недостаточности.

Клинический случай 2. Пациентка Б., 1950 г.р. В мае 2015 г. появились одышка, боль ноющего характера в правой половине грудной клетки, кашель с мокротой, слабость. В ноябре 2015 г. при проведении флюорографии выявлено образование в правом легком.

В декабре 2015 г. пациентка Б. обратилась в городской онкологический диспансер, где ей выполнили видеоассистированную медиастиноскопию, биопсию лимфоузлов средостения. Гистологическое исследование показало метастаз плоскоклеточного рака легкого. Молекулярно-генетическое исследование не проводилось. По данным КТ ОГК – образование нижней доли правого легкого, тесно прилежащее к костальной плевре, 6,5 × 3,5 см, с неровными контурами и полостью деструкции в центре. Бифуркационные лимфоузлы увеличены. МРТ головного мозга, КТ органов брюшной полости и органов малого таза – без патологии.

Диагноз на момент лечения: рак периферического бронха нижней доли правого легкого, T2N2M0 (IIIA). Сопутствующая патология: ИБС, АКС, ГБ II стадии, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, хронический бронхит, варикозная болезнь вен нижних конечностей, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3. Лабораторные показатели в пределах нормы. Статус по шкале ECOG – 1.

Из оптимальных лечебных опций было выбрано химиотерапевтическое лечение. С декабря 2015 г. по май 2016 г. пациентке проведено шесть циклов химиотерапии комбинацией циспла-

Онкология



Конференция RUSSCO «Немелкоклеточный рак легкого»

тина и этопозид. Данный метод лечения позволил достичь стабилизации процесса.

В июле 2016 г. у пациентки отмечалось усиление одышки, нарастание кашля. КТ показала наличие метастазов в надключичных лимфоузлах справа, рост лимфоузлов средостения и рост первичного очага.

С июля 2016 г. пациентка получала иммунотерапию ниволумабом 3 мг/кг один раз в две недели.

Уже после трех введений препарата у пациентки наблюдалось клиническое улучшение – купирование одышки, астении. КТ ОГК, проведенная через два месяца после начала иммунотерапии, продемонстрировала стабилизацию процесса, а через четыре месяца – частичный регресс. В дальнейшем при контрольном обследовании отмечался продолжающийся частичный регресс.

С июля 2016 г. по декабрь 2018 г. пациентке Б. выполнено 64 введения ниволумаба. Это сопровождалось значительным уменьшением выраженности кашля, одышки, общей слабости. С 25 декабря 2018 г. на фоне иммунотерапии отмечались нежелательные явления в виде нарастающей астении, снижения аппетита, головокружения, а также эпизод кратковременной потери сознания. По результатам МРТ головного мозга, вероятность специфического поражения головного мозга была исключена.

В ходе лабораторного исследования у больной выявлены гипонатриемия, снижение уровня хлоридов. 31 декабря 2018 г. пациентка Б. госпитализирована в стационар с пароксизмом фибрилляции предсердий. Приступ купирован введением растворов натрия и калия.

Таким образом, с июля 2016 г. по декабрь 2018 г. пациентка Б. получила 64 введения ниволумаба, что позволило достигнуть частичного регресса опухолевого процесса. Через 29 месяцев

лечения иммунотерапия была прекращена в связи с нежелательными явлениями.

Клинический случай 3. Пациентка, 1955 г.р. В октябре 2011 г. появились субфебрильная лихорадка, увеличение лимфоузлов шеи. КТ ОГК выявила новообразование S10 правого легкого, лимфаденопатию средостения и изменения в легких. 9 ноября 2011 г. пациентке выполнили видеомедиастиноскопию, биопсию лимфоузлов средостения. В ходе гистологического исследования обнаружен метастаз низкодифференцированной аденокарциномы. Согласно результатам иммуногистохимического исследования от 24 ноября 2011 г., иммунофенотип и гистологическое строение соответствовали аденокарциноме легкого. При проведении молекулярно-генетического тестирования мутации не выявлены.

Диагноз на момент лечения: рак периферического бронха нижней доли правого легкого, T1N3M1, метастазы в лимфоузлах шеи, легких. Сопутствующая патология: ИБС, АСК, стенокардия напряжения II функционального класса, гипертоническая болезнь II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3. Лабораторные показатели в пределах нормы. Статус по шкале EGOС – 1.

Пациентке назначили шесть циклов химиотерапии по схеме: карбоплатин AUC6 + паклитаксел. Проведенные с декабря 2011 г. по апрель 2012 г. циклы химиотерапии способствовали стабилизации процесса с дальнейшим наблюдением. В июле 2013 г. у пациентки зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса. С августа по ноябрь 2013 г. ей провели шесть циклов химиотерапии доцетакселом, которые обеспечили стабилизацию процесса с последующим наблюдением.

Больная наблюдалась до февраля 2014 г., когда было обнаружено прогрессирование заболевания.

Была назначена третья линия химиотерапии: шесть циклов карбоплатина AUC5 и пеметрекседа. После стабилизации процесса с сентября 2015 г. по январь 2016 г. больная получала поддерживающую терапию пеметрекседом.

В декабре 2016 г. отмечались увеличение размеров очага в S10 правого легкого, появление одышки и кашля. Пациентка была включена в программу расширенного доступа иммунотерапии и с февраля 2017 г. получала ниволумаб 3 мг/кг один раз в две недели.

По данным КТ ОГК, после четырех введений ниволумаба наблюдалась стабилизация процесса. Через 3,5 месяца терапии ниволумабом наступило клиническое улучшение в виде купирования одышки, кашля. ECOG – 1 балл. Суммарно пациентка получила 42 введения ниволумаба в режиме 3 мг/кг, после чего ее перевели на иммунотерапию ниволумабом 480 мг один раз в четыре недели. После двух введений препарата лечение было прекращено в связи с кожной токсичностью (кожный зуд). Суммарно пациентка получила 44 введения ниволумаба, терапия которым позволила достичь частичного регресса.

Профиль токсичности иммунотерапии был представлен гепатотоксичностью, купированной на фоне применения гепатопротекторов, а также гипотиреозом, скорректированным приемом Эутирокса. У пациентки отмечались выраженная сухость в ротовой полости, которая позже была нивелирована, и кожный зуд, потребовавший проведения длительной гормонотерапии антигистаминными препаратами. Тем не менее иммунотерапия ниволумабом продемонстрировала высокую эффективность: 44 введения препарата за период с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г. способствовали частичному регрессу процесса.

ОНКОЛОГИЯ



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

Новые возможности терапии мелкоклеточного рака легкого

На долю мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) приходится около 14% всех случаев рака легкого. Между тем, по словам врача-онколога хирургического отделения № 13 торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Татьяны Дмитриевны **БАРБОЛИНОЙ**, МРЛ относится к агрессивным и быстро прогрессирующим заболеваниям, которые в большинстве своем встречаются у пожилых пациентов, злоупотребляющих курением, и характеризуются неблагоприятным прогнозом.

Как правило, большинство пациентов (86%) отвечают на первоначальную химиотерапию препаратами платины с эпозидом. Данный режим с 1983 г. считается стандартом лечения МРЛ. Однако низкие показатели общей выживаемости больных МРЛ на фоне используемых методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение) требуют поиска новых подходов.

Современными и активно развивающимися терапевтическими направлениями считаются таргетная терапия и иммунотерапия. К сожалению, пока ни один из таргетных препаратов не продемонстрировал эффективность при МРЛ. В связи с этим особый

интерес представляют ингибиторы иммунных контрольных точек, воздействующие на сигнальные пути CTLA-4 и PD-1³².

Эффективность комбинированного применения ниволумаба и ипилимумаба и монотерапии ниволумабом при мелкоклеточном раке легкого и значение ТМВ как биомаркера изучали в исследовании Checkmate 032³³. В исследование были включены больные распространенным МРЛ, ранее получавшие одну и более линий платиносодержащей терапии. Пациентам (n = 404) назначали монотерапию ниволумабом (n = 245) или комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (n = 156). В исследовании были задействованы нерандомизированная и рандомизированная когорты. Пациенты из группы монотерапии получали ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Пациенты из группы комбинированной терапии вначале получали комбинацию ниволумаба 1 мг/кг и ипилимумаба 3 мг/кг каждые три недели, четыре цикла, после чего переходили на прием ниволумаба 3 мг/кг каждые две недели до прогрессирования. Первичной конечной точкой считалась частота объективных ответов, вторичными – ОВ,



К.м.н.
Т.Д. Барболина

ВБП, безопасность и длительность ответов.

Согласно полученным данным, ЧОО в нерандомизированной когорте на монотерапии ниволумабом (n = 98) во второй линии терапии МРЛ составила 11%, а при использовании комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом (n = 61) – 23%. Медиана длительности ответа составила 17,9 и 14,2 месяца соответственно. Эффект не зависел от экспрессии PD-L1, поскольку у большинства пациентов (82%) экспрессия PD-L1 была меньше 1%. Одногодичная и двухлетняя ОВ в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба были значимо выше, чем в группе монотерапии ниволумабом, – 40 и 26% против 27 и 14%.

Рандомизированная когорта была представлена в основном мужчинами старше 65 лет, ранее получавшими химиотерапию независимо от чувствительности опухоли, являвшимися злоственными курильщиками с функциональным статусом по шкале ECOG 1. Согласно результатам исследования, показатели ЧОО в рандомизированной когорте были сопоставимы с таковыми в нерандомизированной когорте: при комбинированной терапии ниволумабом с ипилимумабом (n = 95) – 21%, при

Имеются данные об эффективности и удовлетворительной переносимости комбинации ниволумаба и ипилимумаба в качестве терапии первой линии при НМРЛ и терапии второй и третьей линии при МРЛ

³² Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. 2012. Vol. 12. № 4. P. 252–264.

³³ Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 20. P. 1919–1929.



Препарат Опдиво (ниволумаб) одобрен для монотерапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком легкого после платиносодержащей терапии

монотерапии ниволумабом (n = 147) – 12%.

Поскольку период наблюдения составил не менее 12 недель, исследователи оценивали трехмесячную ВБП и ОВ. Терапия комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» продемонстрировала преимущество перед монотерапией ниволумабом в достижении ВБП как в рандомизированной (30 против 18%), так и в нерандомизированной когорте (36 против 27%). Показатель трехмесячной ОВ был сопоставим в обеих группах и когортах (64 против 65%).

При оценке безопасности выявлено, что на фоне применения комбинированной терапии частота нежелательных явлений выше по сравнению с монотерапией ниволумабом. Объединенные данные по оценке безопасности лечения показали, что в группе комбинации «ниволу-

маб + ипилимумаб» (n = 156) нежелательные явления 3–4-й степени отмечались в 37% случаев, а в группе монотерапии ниволумабом (n = 245) – в 12% случаев³⁴.

Эффективность режимов иммунотерапии при МРЛ не зависит от экспрессии PD-L1³⁴. В то же время подтверждено значение мутационной нагрузки в качестве биомаркера для иммунотерапии при МРЛ. Для исследования мутационной нагрузки было доступно 86% опухолевых образцов. В зависимости от полученных результатов пациентов разделили на три группы – с низкой, средней и высокой ТМВ.

У пациентов с высокой мутационной нагрузкой, получавших комбинированное лечение, ЧОО составила 46,2%, годовичная ВБП – 30%, годовичная ОВ – 62%. При средней и низкой му-

тационной нагрузке ЧОО достигла 16 и 22,2%, ВБП – 8 и 6%, ОВ – 20 и 23% соответственно. Монотерапия ниволумабом в отличие от комбинированного режима оказалась менее эффективной: при высокой мутационной нагрузке ЧОО составила 21,3%, ВБП – 21%, ОВ – 35%. При средней и низкой мутационной нагрузке ЧОО составила 6,8 и 4,8%, ВБП – 4 и 3,1%, ОВ – 26 и 22% соответственно.

Таким образом, у пациентов с МРЛ и высокой ТМВ показатели ЧОО, ВБП и ОВ были выше, чем у пациентов с низкой и промежуточной ТМВ, как в группе монотерапии ниволумабом, так и в группе комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что ниволумаб как в монорежиме, так и в комбинации с ипилимумабом демонстрирует удовлетворительную переносимость и хорошую эффективность у пациентов с МРЛ после прогрессирования на химиотерапии. Ниволумаб уже зарегистрирован для лечения пациентов с распространенным МРЛ, у которых после проведения химиотерапии отмечается прогрессирование заболевания.

Заключение

Иммуноонкологический препарат ниволумаб (Опдиво) является человеческим моноклональным антителом, которое потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2.

В исследованиях показано, что применение ниволумаба (Опдиво) у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с прогрессированием после цисплатин-содержащей химиотерапии

способствует увеличению продолжительности жизни и лучшей переносимости лечения по сравнению со стандартной терапией.

Эффективность препарата Опдиво подтверждена как в рамках клинических исследований, так и в программе расширенного доступа в условиях реальной клинической практики. Уже получены новые данные об эффективности и удовлетворительной переносимости комбинации ниволумаба с ипилимумабом в ка-

честве терапии первой линии при НМРЛ и терапии второй и третьей линии при МРЛ.

Препарат Опдиво (ниволумаб) одобрен для монотерапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком легкого после платиносодержащей терапии. Кроме того, на сегодняшний день Опдиво (ниволумаб) – единственный иммуноонкологический препарат, одобренный для терапии МРЛ с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии. 🍷

³⁴ Hellmann M.D., Ott P.A., Zugazagoitia J. et al. Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032 // J. Clin. Oncol. 2017. Abstr. 8503.

Онкология

ОПДИВО® (ниволумаб)

Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

Теперь 9 показаний!



ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК ●

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК ●

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ
РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ ●

УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК ●

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА ●

● НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

● ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК

● МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА

● АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

* Полную информацию о показаниях к применению см. в Инструкции по применению препарата для медицинского применения Опдиво® (ЛП-004026-30.07.2018).
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво®, июль 2018; Регистрационное удостоверение ЛП-004026 от 22.12.16 с изменениями от 14.12.2017.

Краткая информация о препарате ОПДИВО®*

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®.INN: ниволумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит ниволумаб 470 мг или 1072 мг. Механизм действия: ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Показания: в качестве монотерапии или в комбинации с иплизумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от статуса в гене BRAF; в качестве адьювантной терапии пациентов с метастатической лимфомой Ходжкина у взрослых или с метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (HNSCC) у взрослых после хирургического лечения; в качестве монотерапии метастатического или метастатического плоскоклеточного рака легкого (mNSCLC) у взрослых после предшествующей системной терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (LH) у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (aTSC) и терапии с использованием брелуанумаба в дозах или после 1 и в более высокой системной терапии, включая аутологичную трансплантацию стволовых клеток (aTSC); в качестве монотерапии рецидивирующей или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC) после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического плоскоклеточного неоперабельного или метастатического ургентного рака после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического ургентного рака после предшествующей терапии с использованием таргетных препаратов, включая иринотекан, иринотекан и кризотиниб у взрослых пациентов. Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: тяжелые аутоиммунные заболевания, нарушение функции печени и почек тяжелой степени. Способ применения и дозы: ОПДИВО® вводится в виде 30- или 10-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой

токсичности. В адьювантной схеме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, независимо до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: в качестве монотерапии – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, в комбинации с иплизумабом – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим в/в введением иплизумаба в дозе 5 мг/кг в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 5 недель после последнего совместного введения. Заполн – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Неоперабельная или метастатическая меланома: в качестве монотерапии ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с иплизумабом может вызвать тошноту, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 недель после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ОПДИВО® или иплизумаба, могут развиться в любой момент во время применения или после отмены терапии (см. Инструкцию). Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл по 10 мл или 4 мл во флаконе. Срок годности: 1 год. Владелец РФ: Bristol-Myers Squibb Ко. Владелец США: Bristol-Myers Squibb Ко. Информация о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Bristol-Myers Squibb по тел. +7 800 250-12-12, info@rusia@bms.com

Конгресс-оператор



26
ноября
2019



III МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНВЕСТИЦИОННЫЙ ФОРУМ

ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ
СЕЧЕНОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И ПОДДЕРЖКЕ МЗ РФ

ОТДЕЛ ПРОДАЖ
+7(985) 197 98 38
+7(495) 650 24 76

ВХОД ПО РЕГИСТРАЦИИ
НА САЙТЕ **MMIF-FORUM.RU**

НАШИ ПАРТНЕРЫ

Health age.
АКТИВНОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ



ИНВЕСТИЦИИ
В МЕДИЦИНУ

Врачи вместе



Doc For You
Врач для тебя



mmif_forum



III Международный медицинский
инвестиционный форум



г. Москва
ул. Трубецкая д. 8



**ВМЕСТЕ
МЫ СПОСОБНЫ НА БОЛЬШЕЕ**

10-12 октября 2019

**Выставочный комплекс «Экспо-Волга»
г. Самара, ул. Мичурина, 23А**

РКФ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«РОССИЙСКИЙ КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ»

Организаторы:



При поддержке:



Технический организатор:



УЧАСТИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ БЕСПЛАТНОЕ!



Следите за нами:

#РКФ2019

#Российскийколопроктологическийфорум

#Вместемыспособнынабольшее



akr-forum.ru

реклама

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения

КИТРУДА®

Открывает эру PD-1-ингибиторов в России¹

Для терапии пациентов с:

- У НМРЛ в 1 и 2 линии
- У меланомой
- У уротелиальным раком
- У плоскоклеточным раком головы и шеи
- У классической лимфомой Ходжкина
- У раком желудка
- У MSI-H опухолями
- У гепатоцеллюлярным раком
- У раком шейки матки

Препарат Китруда® показан для лечения пациентов²:

- с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ в 1 линии в монотерапии при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ *
- с метастатическим НМРЛ в 1 линии при неплоскоклеточном варианте - в комбинации с пеметрекседом и препаратом платины*, при плоскоклеточном варианте - с паклитакселом** и препаратом платины
- с распространенным НМРЛ во 2 линии при экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ ***
- с неоперабельной или метастатической меланомой, а также в качестве адьювантной терапии при поражении лимфатических узлов после хирургического лечения
- с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой в 1 линии с наличием экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 10)⁴ и во 2 линии независимо от экспрессии PD-L1⁵
- с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи при прогрессировании на препаратах платины
- с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина у детей и взрослых или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более линий предшествующей терапии
- с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводножелудочного перехода на фоне или после двух и более линий предшествующей терапии при положительной экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1)⁶
- с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК - после предшествующей терапии
- с гепатоцеллюлярным раком после анти-ангиогенной терапии ингибиторами тирозинкиназы
- с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании на фоне или после проведения химиотерапии

реклама

* При отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. ** Или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом. *** Ранее получавшие терапию, препаратами платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. При невозможности проведения цисплатинсодержащей химиотерапии или при невозможности проведения химиотерапии любым препаратом платины, независимо от экспрессии PD-L1. ⁴ При прогрессировании на платиносодержащей химиотерапии. ⁵ При прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® (551 длинная версия) в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-260219

Торговое название: Китруда®, МНН – пембролизумаб. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг).
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Меланома. Препарат Китруда® показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Препарат Китруда® показан в качестве адьювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов после хирургического лечения. Немелкоклеточный рак легкого. Препарат Китруда® показан в комбинации с химиотерапией, включающей препарат платины и пеметрексед в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным плоскоклеточным раком легкого при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK). Препарат Китруда® показан в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или альбумин-стабилизированным нанодисперсным паклитакселом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии 1-ой линии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. Препарат Китруда® показан в качестве монотерапии для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, которые ранее получали терапию, включающую препараты платины. При наличии мутаций в генах EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. Рак головы и шеи. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии, включающей препараты платины. Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ). Препарат Китруда® показан для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. Уротелиальная карцинома. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых невозможно проведение химиотерапии, включающей цисплатин, с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥ 10) по данным валидированного теста, а также у пациентов, которым невозможно проведение химиотерапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD-L1. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, которые ранее получали химиотерапию, включающую препараты платины. Рак желудка. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующей местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS) ≥ 1) по данным валидированного теста. У больных должно быть зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетную терапию препаратами анти-HER2/neu. Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию. Гепатоцеллюлярная карцинома. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) после предшествующей терапии с использованием сорафениба. Рак шейки матки. Препарат Китруда® показан для лечения пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 1) по данным валидированного теста при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения химиотерапии. Противопоказания: Повышенная чувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет. Беременность. Период грудного вскармливания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций. Особые указания: У пациентов, получающих препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения химиотерапии фторпиримидинами и/или симптоматической терапии. Иммуноопосредованные нежелательные реакции, затрагивающие более одной системы организма, могут развиваться одновременно. Применение в период беременности и кормления грудью: Данные о применении пембролизумабу у беременных женщин отсутствуют. Нет данных о секрети пембролизумабу в грудное молоко. Пембролизумаб противопоказан в период грудного вскармливания. Применение у детей: Эффективность и безопасность препарата Китруда® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют. Побочное действие: Безопасность препарата Китруда® изучалась у 3830 пациентов с распространенной меланомой, НМРЛ, КЛХ или уротелиальной карциномой. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 10\%$) при применении препарата Китруда®: утомляемость (21%), зуд (16%), сыпь (13%), диарея (12%) и тошнота (10%). Большинство сообщенных нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Иммуноопосредованные нежелательные реакции (все степени тяжести): гипотиреоз – 9,0%, гипертиреоз – 3,5%, пневмонит – 3,6%, колит – 1,9%, гепатит – 0,6%, гипопфизит – 0,5%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. Р/В выдано на ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия; RU-KEY-00014.

Список литературы:
1. Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.gls.rosminzdrav.ru>, доступ 21.03.2019;
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Китруда® (пембролизумаб)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «МСД Фармасьютикалс», 119021, Россия, Москва, ул. Тимур Фрунзе, 11, строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msd.ru, RU-KEY-00014_03.2019



ИКЗЕМПРА®

возможность преодолеть
резистентность

**Сильная духом,
как и ее терапия**

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

Терапия местнораспространенного и метастатического РМЖ при резистентности к таксанам, антрациклинам и капецитабину

Краткая информация по препарату Иксабепилон (Икземпра)³

Регистрационный номер: ЛП-000585
Торговое название: Икземпра® (Ixemptra®)
Международное непатентованное название: иксабепилон (ixabepilone)
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузии
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство
Код АТХ: L01DC04

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

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

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

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

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

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



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья