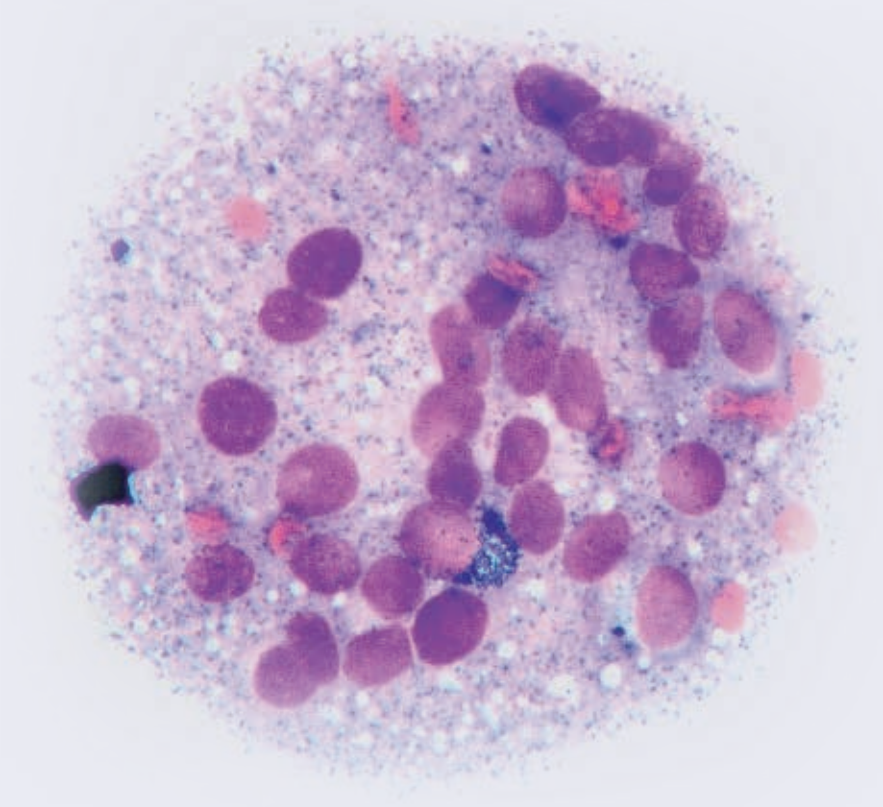

ИГРАЮТ ВРАЧИ – ВЫИГРЫВАЮТ ПАЦИЕНТЫ

В рамках XXV Российского онкологического конгресса, прошедшего 9–11 ноября 2021 года в Москве, при участии компании Roche состоялся сателлитный симпозиум «Игры разума», напоминающий популярное телевизионное шоу. Претенденты на победу продемонстрировали владение новейшими методиками терапии меланомы

И. А. Утяшев

К. В. Орлова

Н. В. Жукова

И. В. Самойленко

Особенностью симпозиума, которые проводится в форме деловой игры, является возможность расширить рамки стандартного научного доклада посредством непринужденного обсуждения профессиональных проблем, имеющих первостепенное значение в рутинной врачебной практике.

В процессе «игры» врачи-онкологи получили уникальную возможность в творческой атмосфере продемонстрировать знание последних научных достижений и обменяться мнениями по вопросам использования новейших терапевтических методик в области лечения меланомы.

В интеллектуальном состязании участвовали: спикер и активный аналитик контента, представленного на симпозиуме, Игорь Аглямович Утяшев, к. м. н., врач-онколог, директор отдела клинических исследований Института онкологии Хадасса; «игроки» Кристина Вячеславовна Орлова, к. м. н., врач-онколог отделения онкодерматологии, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Наталья Владимировна Жукова, к. м. н., врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой терапии, доцент кафедры онкологии СПБГУ; Игорь Вячеславович Самойленко, к. м. н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Обсуждая факторы прогноза при меланоме, все «игроки» были едины во мнении, что исходы заболевания и выживаемость пациентов с данным видом онкологии обусловлены сочетанием демографических и клинических факторов.

Принимая решение о назначении определенного вида терапии в первой линии при меланоме, врачу необходимо провести оценку целого ряда прогностических маркеров.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – один из немногочисленных доступных сегодня маркеров. Простой для определения, имеющий высокую прогностическую ценность для больных с метастатической меланомой, этот биомаркер определяется рутинно на биохимическом анализаторе. Базовый уровень ЛДГ коррелирует с прогнозом общей выживаемости. Снижение ЛДГ на фоне терапии служит фактором благоприятного прогноза. В стадии активного научного изучения находятся такие маркеры метастатической меланомы, как PD-L экспрессия, мутационная нагрузка опухоли, инфильтрация CD8+, сигнатура интерферона-гамма (ИНФ).

Эффективность противоопухолевого лечения оценивается врачом по нескольким показателям: выживаемость без прогрессирования (ВБП), длительность ответа, частота объективного ответа (ЧОО), общая выживаемость (ОВ), безопасность или переносимость.

Важным этапом в лечении меланомы является иммунотерапия (ИТ), при назначении которой пациенты могут быть разделены на 3 группы:

1) ответившие и продолжающие отвечать на терапию;

2) не достигшие первичного ответа на иммунотерапию (первичная резистентность);

3) ответившие на иммунотерапию, но у них впоследствии развилась резистентность (приобретенная резистентность).

Данные наблюдательного исследования ответов на ИТ у пациентов с первичной резистентностью (40% от общего числа) показали, что их однолетняя ОВ через 3 года снижается до 10%, против 41% в начале лечения; медиана ВБП – 8,7 мес.

Исходы заболевания и выживаемость пациентов с меланомой обусловлены сочетанием демографических и клинических факторов

Таким образом, только около 50% пациентов с первичной резистентностью к ИТ получают вторую линию терапии. При этом результаты метаанализа, проведенного китайскими исследователями, показали, что в отношении долгосрочного прогноза, старт с комбинированной таргетной терапии (ТТ) не уступает старту с анти-PD-1 терапии, так как в обоих случаях не было отмечено статистически значимых различий в отношении общей выживаемости.

Проблема заключается в том, что в настоящее время нет четких предикторов «ответчиков» на ИТ. Старт с таргетной терапии демонстрирует тенденцию к увеличению ВБП по сравнению с иммунной терапией. Таргетная терапия гарантированно и быстро помогает большинству пациентов (контроль заболевания у 90%, ЧОО 70%).

Исследования последнего времени говорят о некоторых преимуществах использования тройной комбинации препаратов, поскольку ингибирование BRAF при меланоме приводит к увеличению антигенной презентации, повышается инфильтрация CD8+ Т-клетками. Например, исследование IMSpire 150 Trilogy показало позитивные результаты выживаемости без прогрессирования при добавлении в терапевтическую схему иммунного препарата.

В ходе симпозиума был проведен разбор клинического случая пациента Х., 62 года, с диагнозом: меланома кожи левой теменной области pT3aNxM0. Плоскоклеточный рак верхней доли левого легкого pT3pN1M0. В августе 2019 года была проведена операция: широкое иссечение опухоли кожи теменной области. Биопсия: эпителиоидноклеточная меланома кожи левой теменной области. По данным КТ органов грудной клетки: образование верхней доли с перибронхиально узловым типом роста. Трахеобронхоскопия рака верхнедолевого бронха слева, биопсия.

В результате биопсии выявлен рак легкого. 4 сентября 2019 года про-

НА КАКОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТОИТ ОРИЕНТИРОВАТЬСЯ ПРИ ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ

Таргеты
- BRIM-3
- Combi-v
- CoBRIM
- Combi-d

Иммуно
- Checkmate-067
- Keynote-006
- MIRACULUM

Комбо
- IMspire150
- Keynote-022
- Combi-i

В ЧЕМ ПРЕИМУЩЕСТВО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ?

Ингибирование BRAF при меланоме связано с повышенной инфильтрацией CD8+ Т-клетками

ведена операция: торакотомия слева, расширенная верхняя лобэктомия слева, аутоплазмохимиотерапия (АПХТ). Гистология: инвазивный ороговевающий плоскоклеточный рак верхней доли левого легкого. Метастаз в первый из шести перибронхиальных лимфоузлов pT3pNM0. Назначены три цикла химиотерапии. Лечение остановлено в связи с гематологической токсичностью (9 сентября – 5 декабря 2019).

11 декабря 2020 года у пациента выявлены припухлость в околоушной области слева, признаки гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) в околоушном лимфоузле слева, диагностирован метастаз меланомы в околоушную железу.

Проведена операция: резекция левой околоушной слюнной железы. Гистология: метастаз эпителиоидноклеточной меланомы в левой околоушной слюнной железе размером 2 см, опухолевые эмболы в просветах микрососудов. Узел удален в пределах здоровых тканей. Меланома с мутацией BRAF V 600E.

В начале февраля 2021 года обследование показало рецидив карциномы в культе бронха, в лимфоузле угла нижней челюсти, в правом надпочечнике. Проведены ФБС, биопсия: рецидив плоскоклеточной карциномы в культе левого главного бронха, плоскоклеточный рак легкого PDL-TIL 10%, P01 TPS 90%.

Через месяц ПЭТ-КТ: лимфатический узел угла нижней челюсти слева 1,6х1,1 (SUV 9.79), в проекции стенок главного левого бронха SUV 4.61, гиперфиксация РФП в проекции правого надпочечника с солидным компонентом 2х1,5см SUV 8.42.

Таким образом, у пациента Х. одновременно было выявлено два не связанных между собой онкологических заболевания: меланома и опухоль легкого, более того, оба злокачественных новообразования имели прогрессирующее течение.

Выбранная тактика лечения: вемурафениб 980 мг 2 раза в сутки (начиная со 2-го цикла 720 мг 2 раза в сутки) ежедневно, кобиметиниб 60 мг в сутки (3 таблетки по 20 мг) 21 день (7 дней перерыв), атезолизумаб 1200 мг внутривенно на 29-й день (1 раз в 21 день).

На фоне лечения у пациента отмечались нежелательные явления (НЯ): сыпь, зуд и диарея 1 степени в конце первого цикла терапии. Редукция дозы ТТ не проводилась.

Результат: полный ответ через 6 месяцев.

Следовательно, назначение тройной комбинации и продолжение терапии на фоне НЯ привело к значительному успеху в лечении меланомы и рака легких.

При назначении тройной комбинации многие врачи испытывают опасения из-за возможного синергического эффекта в части появления выраженных нежелательных явлений от совместного приема трех препаратов. Однако, по данным ряда исследований, общее количество и степень выраженности НЯ в большинстве случаев не увеличивается. Профиль безопасности тройной комбинации показал токсичность, сравнимую с аналогичными эффектами от двойной комбинации.

Задача практического врача заключается в информировании пациента о характерных признаках нежелательных явлений, их своевременного выявления и купирования, не прибегая при этом к необоснованной смене терапии

На современном этапе развития онкофармакологии избежать НЯ при назначении ТТ, к сожалению, не представляется возможным. Нежелательные явления ТТ скорее всего будут, и это нормально.

Результаты научных исследований, подтвержденные практическим опытом клинических наблюдений, позволяют говорить о наличии устойчивого алгоритма появления часто встречающихся НЯ при таргетной терапии.

Таким образом, задача практического врача заключается в информировании пациента о характерных признаках НЯ, их своевременного выявления и купирования, не прибегая при этом к необоснованной смене терапии.

Основная доля НЯ проявляется и купируется в первые месяцы терапии (алгоритм корректировки дозы составлен, форма выпуска ТТ крайне удобна).

Добавление к ТТ атезолизумаба безопасно, так как профиль его токсичности известен. Это один из самых благоприятных иммунных препаратов.

Клинический случай пациента Н., 49 лет, диагноз: меланома IV pT2b 2Nc M1c. В сентябре 2014 года у пациента была выявлена меланома кожи груди и проведена операция: широкая подмышечная лимфодиссекция по поводу узловой пигментной меланомы (толщина опухоли по Бреслоу 1,5 мм, с изъязвлением).

С декабря 2014 года по март 2016-го проводилась адъювантная терапия интерфероном альфа-2b, на фоне которой отмечались локальные рецидивы заболевания.

В ноябре 2019 года обнаружены признаки прогрессирования болезни,

что выражалось появлением множественных отдаленных метастазов в подмышечные лимфоузлы и костную ткань. Выявлена мутация BRAF V600E.

С декабря 2019 года по февраль 2020-го проводилась терапия 4 курса ипилимумаб и ниволумаб.

При исследовании ПЭТ-КТ выявлены множественные очаги в легких, селезенке, костях грудины, бедер.

6 марта 2020 года – начало терапии: вемурафениб 1440 мг в сутки, кобиметиниб 60 мг в сутки 21 день (7 дней перерыв), атезолизумаб 840 мг внутривенно в 1-й и 15-й день терапии (начиная со 2-го цикла); лучевая терапия т1з в кости.

20 июня 2020 года – НЯ на протяжении трех недель после начала терапии: гипертермия >40°, сыпь, гипотензия, тахикардия, диарея. Повышение креатинина, АЛТ, АСТ, цитокинов ИЛ-6, ФНО-а, ИФН-у.

Терапия: отмена терапии на 25 дней, метилпреднизолон внутривенно, постепенное возвращение к исходной дозировке вемурафениб и кобиметиниб в течение 3 недель.

Результат: 13 июня 2020 года ПЭТ-КТ – полный ответ.

Следовательно, лечащий врач выбрал правильную тактику лечения, когда после кратковременной отмены терапии на фоне выраженных НЯ вернулся к использованию тройной комбинации после их купирования, что и привело к позитивной динамике заболевания.

Сравнительный анализ медианы выживаемости без прогрессирования указывает на следующие результаты: самый высокий показатель имеет тройная комбинация атезолизумаб, вемурафениб, кобиметиниб – 15,1 мес. (IMSpire); далее следуют комбинации кобиметиниб, вемурафениб – 12,6 мес. (co-BRIM), ипилимумаб, ниволумаб – 11,5 мес. (checkMate067), дабрафениб с траметинибом – 11,4 мес. (Combi-v).

Если у пациента отмечается прогрессирование на тройной комбинации, лечащий врач может рассмотреть несколько вариантов продолжения лечения:

- комбинированная терапия aCTLA4 и aPD1 (ипилимумаб и ниволумаб);
- химиотерапия.

В заключение симпозиума был рассмотрен клинический случай из врачебной практики спикера симпозиума Утяшева И. А. на примере истории болезни пациента К., женщины 48 лет с диагнозом: меланома кожи голени T3bN0M0, II В стадия.

В октябре 2015 года проведена операция по иссечению меланомы кожи левой голени и селективная паховая лимфаденэктомия слева. Биопсия: узловая эпителиоидноклеточная меланома кожи с изъязвлением толщиной 3 мм.

С декабря 2015 года по июнь 2017-го проводилась адъювантная иммунотерапия низкими дозами ИФН-альфа.

Несмотря на лечение, отмечалось прогрессирование заболевания с образованием метастазов в головном мозге. ПЭТ-КТ всего тела от 1 февраля 2021 года: метастатическое поражение головного мозга, метастазы в подвздошные лимфоузлы слева. МРТ головного мозга от 20 февраля 2021 года: множественные метастазы правой гемисферы головного мозга, в подвздошных лимфоузлах слева. Выявлена мутация BRAF V600E.

Была выбрана следующая тактика лечения:

10 марта 2021 года – старт терапии вемурафениб 1440 мг в сутки, кобиметиниб 60 мг в сутки 21 день (7 дней перерыв), атезолизумаб 840 мг внутривенно в 1-й и 15-й день терапии (начиная со 2-го цикла);

НЯ на 12-й день – макулярная сыпь на коже рук и ног 2 стадии, зуд 2 стадии. Прекращение ТТ на 2 дня, возобновление в полной дозе, цетитризин 10 мг. НЯ на 27-й день приема вемурафениба и кобиметиниба – макулярная сыпь на коже рук и ног 3 стадии, зуд 2 стадии, отеки конечностей 2 стадии. Прекращение ТТ на 5 дней, цетитризин 10 мг, однократно дексаметазон 4 мг внутримышечно, постепенное возвращение к полной дозе вемурафениба.

Результат через 60 дней: частичный ответ на лечение – уменьшение очагов на 45%. Через 6 месяцев терапии частичный ответ сохраняется.

Анализ данного клинического случая в очередной раз доказывает, что НЯ, возникающие в начальной стадии терапии в ответ на использование иммунных препаратов, не следует рассматривать как причину для полной отмены тройной комбинации.

На этом «игровой» симпозиум завершился. Все трое участников получили одинаковое количество очков – вышла боевая ничья. Ведущий этого необыкновенного медицинского состязания заметил, что истинным победителем игры оказался пациент.

Справка редактора

Интеллектуальные игры в медицинской среде не такое уж редкое явление. Одно из направлений – так называемые деловые игры. В них студенты, помимо теоретических знаний, получают и практический опыт. Важность таких игр еще в середине 1980-х годов отмечал знаменитый врач-рентгенолог и медицинский писатель Леонид Наумов. «Деловая игра – это метод обучения профессиональной деятельности посредством ее моделирования, близкого к реальным условиям, с обязательным разветвлением, динамическим развитием решаемой ситуации или проблемы в строгом соответствии последующих событий с характером решений и действий, принятых играющими на предыдущих этапах», – писал Наумов в своей книге «Учебные игры в медицине» (Ташкент, 1986). В XXI веке деловые игры получили большое распространение. С их помощью можно достоверно воспроизвести реальную работу врача, развить навыки правильного общения с пациентами и коллегами, научиться проводить обследование и диагностику, выбирать оптимальное лечение простыми доступными методами.

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

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

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

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

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

О нежелательных реакциях при применении препаратов атезолизумаб, кобиметиниб и вемурафениб, а также в случае наступления беременности во время лечения или в течение 3 месяцев после последней дозы приема препаратов просим незамедлительно сообщить в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-29, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com.

M-RU-00008151 Июль 2022 г.