

НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ программа

{2030}

NOP2030.RU

с. 6

Сергей Морозов:
«Единый радиологический
информационный сервис позволяет
не пропустить рак молочной железы
на ранней стадии»

№3
2021

информационно-аналитический журнал

14 Поиск
пациентов
с наследственным раком
толстой кишки

18 Реализация
репродуктивной
функции
у онкологических больных

22 Милосердие
и долг:
(мед)братья
и сестры

www.nop2030.ru

НОП 2030 (Национальная онкологическая программа 2030) Выпуск № 3 (10), 2021

Сопредседатели редакционного совета:

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

Редакционный совет:

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

Руководитель рекламной службы
проекта «НОП 2030»

А. РОДИОНОВА (a.rodionova@nop2030.ru)

Руководитель отдела конференций

Ю. ЛЮБАШЕНКО (j.lubashenko@nop2030.ru)

Издательский дом «Медконгресс»

Агентство медицинской информации

«Медконгресс»

Адрес редакции: 123112, г. Москва, Набережная

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

оф. 171. 2. Тел.: (499) 110-83-92

www.nop2030.ru

e-mail: info@nop2030.ru

Шеф-редактор С. ЧЕЧИЛОВА

(s.chechilova@nop2030.ru)

Редакторы А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, Д. ВОЛОШИНА

Тираж 4500 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-74186 от 2.11.2018

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции
журнала. Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным
авторским договором. Информация размещена на сайте
www.nop2030.ru

СОДЕРЖАНИЕ

События, цифры, факты

| | |
|--|----|
| VII Петербургский онкологический форум «Белые ночи»: к трансляции подключились более 11 тысяч врачей и пациентов | 2 |
| НМИЦ радиологии заключил соглашение о взаимном сотрудничестве с Онкологической клиникой и Школой онкологии Пекинского университета | 3 |
| UNIM и Физтех будут проводить совместные исследования и разработку новых технологий | 3 |
| Российские ученые начали клинические исследования по радикальной профилактике рака молочной железы | 4 |
| Центр амбулаторной онкопомощи МЕДСИ – в Щелково | 5 |
| Во Владивостоке состоялся Третий Байкальский межрегиональный онкологический форум | 13 |

Скрининг

| | |
|---|---|
| Сергей Морозов: «Единый радиологический информационный сервис позволяет не пропустить рак молочной железы на ранней стадии» | 6 |
|---|---|

Профилактика

| | |
|---|----|
| ДНК-диагностика наследственного рака толстой кишки: особенности и возможности | 14 |
|---|----|

Качество жизни

| | |
|---|----|
| Реализация репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия | 18 |
|---|----|

Фотовыставка

| | |
|----------------------------|----|
| (Мед)братья и сестры | 22 |
|----------------------------|----|

Синтез науки и практики

| | |
|---|----|
| Влияние нутритивной недостаточности на клинические исходы у онкологических больных. Новые рекомендации ESMO по кахексии | 30 |
| Иммунотерапия меланомы – как достичь наилучших результатов | 38 |

Инновации в онкологии

| | |
|---|----|
| Новые возможности лечения пациентов с метастатическим кастрационнорезистентным раком предстательной железы. Результаты исследования III фазы ARAMIS | 48 |
| Расширяя возможности для лечения пациентов с BRAF+ метастатической меланомой: комбинация таргетной и иммунной терапии в реальной клинической практике | 56 |

Система распространения журнала «Национальная онкологическая программа 2030»

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



Новые возможности лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Результаты исследования III фазы ARAMIS

С 21 по 27 июня под эгидой Минздрава России прошел VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи – 2021». В рамках сателлитного симпозиума компании АО «Байер» прозвучали доклады ведущих онкоурологов, посвященные рассмотрению новых возможностей лечения пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРРПЖ), связанных с появлением в Российской Федерации препарата Нубека® (даролутамид). Эксперты подробно рассмотрели показания к применению нового препарата, прокомментировали результаты регистрационного многоцентрового плацебоконтролируемого рандомизированного исследования ARAMIS, целью которого было оценить эффективность и безопасность препарата Нубека® в лечении пациентов с нмКРРПЖ.

Неметастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: эпидемиология, основные подходы к диагностике, терапии, актуальные клинические рекомендации



Всеволод Борисович МАТВЕЕВ,

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий хирургическим отделением № 4 (онкоурологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Критериям постановки диагноза кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) прежде всего относится биохимическое и/или радиологическое прогрессирование на фоне кастрационного уровня тестостерона (< 50 нг/дл или $< 1,7$ нмоль/л). У пациентов с неметастатическим КРРПЖ (нмКРРПЖ) наблюдается биохимическое прогрессирование: три последовательных повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) с разницей в одну неделю, с увеличением на 50% в двух измерениях от надира, при этом изначально уровень ПСА должен быть > 2 нг/мл. У пациентов с метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ) должно диагностироваться радиологическое прогрессирование – появление двух и более новых очагов при скинтиграфии или увеличение (или появление новых) мягкотканых метастазов по критериям RECIST.

По данным прошлых лет, распространенность нмКРРПЖ в Соединенных Штатах Америки составляет 4%, в Европе – 7%, Индии, Японии, Турции, России – 3% [1].

В Российской Федерации на конец 2019 г. были зарегистрированы 258 794 пациента с раком предстательной железы. При этом у 10–20% пациентов КРРПЖ развивается в течение пяти лет. У 85% выявляют метастазы в момент постановки диагноза КРРПЖ. Среди больных КРРПЖ, по экспертной оценке, 15% (около 3300 пациентов) имеют нмКРРПЖ.

По словам профессора В.Б. Матвеева, в последние годы существенно улучшились терапевтические возможности лечения пациентов с КРРПЖ. Так, до 2011 г. в распоряжении онкологов были только таксаны (доцетаксел, кабацитаксел) и остеомодифицирующие агенты (золедроновая кислота, деносумаб). На сегодняшний день в арсенале онкологов появились новые препараты, такие как ингибитор цитохрома абиратерон, антиандрогены нового поколения энзалутамид, даролутамид и апалутамид, а также радиофармацевтический препарат радий-223.

Как известно, в ряде случаев у больных с локализованным или местнораспространенным раком предстательной железы развивается биохимический рецидив, пациенты начинают получать андроген-депривационную терапию (АДТ). Но на фоне проведения кастрационной терапии развивается биохимическое прогрессирование заболевания. При этом у пациентов с нмКРРПЖ сывороточный уровень тестостерона ниже 50 нг/дл, а также отсутствуют признаки метастазов по данным компьютерной томографии, скинтиграфии костей скелета и рентгенографии легких.

Пациенты с нмКРРПЖ, как правило, люди пожилого возраста, с сохранной активностью, получающие в течение нескольких лет АДТ. В большинстве случаев пациенты с нмКРРПЖ страдают множеством сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет и артериальную гипертензию, которые удается контролировать с помощью ежедневной сопутствующей терапии. Тем не менее пациенты с нмКРРПЖ преимущественно не имеют симптомов со стороны опухоли, остаются физически и социально активными людьми, помогают детям, воспитывают внуков, зани-

маются спортом. Поэтому сохранение качества жизни пациентов с нмКРРПЖ является одной из ключевых терапевтических задач при выборе тактики лечения. Качество жизни определяется не только наличием симптомов, но и психологическим состоянием пациента. Тревожность и депрессия по поводу повышения уровня ПСА увеличивают бремя заболевания при нмКРРПЖ. Кроме того, на сегодняшний день доказано прогностическое значение времени удвоения уровня ПСА в группе больных нмКРРПЖ. У пациентов с коротким временем удвоения ПСА отмечается повышенный риск образования метастазов в кости и смерти. В исследовании было показано, что у больных нмКРРПЖ с временем удвоения уровня ПСА менее 6,3 месяца период до развития метастазов или смерти значительно меньше по сравнению с пациентами, у которых время удвоения ПСА было более 18 месяцев. Таким образом, время удвоения уровня ПСА менее 10 месяцев является прогностическим критерием для выявления пациентов с высоким риском прогрессии заболевания и развития метастазов.

По данным исследований, у трети пациентов с нмКРРПЖ развивается мКРРПЖ в течение двух лет после начала АДТ. При этом риск смерти от любых причин увеличивается после прогрессирования нмКРРПЖ до мКРРПЖ с 16 до 56%. В свою очередь, у мужчин с раком предстательной железы пятилетняя выживаемость после появления метастазов снижается. Так, при отсутствии метастазов пятилетняя выживаемость составляет 56%, а при наличии костных метастазов – всего 3%. Костные метастазы существенно снижают качество жизни пациентов и увеличивают расходы здравоохранения на лечение.

В клинических исследованиях установлено увеличение показателя общей выживаемости (ОВ) у мужчин с нмКРРПЖ и временем удвоения уровня ПСА ≤ 10 месяцев, получающих терапию с применением антиандрогенов нового поколения в дополнение к АДТ.

Таким образом, современные клинические рекомендации, в том числе рекомендации Европейской ассоциации урологов, подчеркивают, что исходный уровень ПСА и время удвоения уровня ПСА – важные параметры, которые влияют на время появления первых метастазов, безметастатическую выживаемость и ОВ. Пациенты с коротким временем удвоения уровня ПСА имеют в четыре раза больший риск смерти по сравнению с пациентами со временем удвоения уровня ПСА ≥ 10 месяцев.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России по лечению пациентов с раком предстательной железы 2020 г., мониторинг уровня ПСА раз в три месяца у мужчин при проведении АДТ рекомендуется для выявления биохимического прогрессирования до развития метастатической болезни. Пациентам с нмКРРПЖ высокого риска с временем удвоения уровня ПСА менее 10 месяцев рекомендуется назначение антиандрогенов второго поколения в комбинации с АДТ [2].

Итак, при ведении пациентов с нмКРРПЖ крайне важно выбрать такое лечение, которое не вступает

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

в конфликт с терапией, получаемой по поводу сопутствующих заболеваний, увеличивает показатели времени до прогрессирования и ОВ, минимизируя влияние заболевания на повседневную жизнь [3]. Применение в лечении пациентов с раком предстательной железы ингибиторов андрогеновых рецепторов (ИАР) второго поколения, в частности даролутамида, позволяет снижать риск наступления летального исхода и метастазирования. Кроме того, даролутаимид сочетается с большинством препаратов, принимаемых пациентами для лечения сопутствующих заболеваний.

Даролутаимид включен в клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) и Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) как один из препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с нмКРППЖ и высоким риском развития метастазов.

В рандомизированном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ARAMIS, которое проводи-

лось с 2014 г. по 2018 г., приняли участие 1509 пациентов с нмКРППЖ в возрасте 48–95 лет из 36 стран. В исследование включали пациентов с нмКРППЖ, получавших АДТ, с уровнем ПСА в крови не менее 2,0 нг/мл, временем удвоения уровня ПСА менее 10 месяцев и полностью сохраненной способностью двигаться.

В исследование были включены 105 пациентов из 19 клинических центров на территории России. Результаты исследования ARAMIS продемонстрировали, что даролутаимид значительно повышает ОВ по сравнению с плацебо при применении в комбинации с кастрационной терапией, снижает риск прогрессирования заболевания и развития отдаленных метастазов.

В заключение профессор В.Б. Матвеев отметил, что в феврале 2021 г. даролутаимид (Нубека®) был зарегистрирован для терапии пациентов с нмКРППЖ в Российской Федерации. Рекомендуемая доза препарата составляет 600 мг даролутамида (две таблетки по 300 мг) два раза в сутки, что эквивалентно суточной дозе даролутамида 1200 мг.

Нубека® (даролутаимид): данные по эффективности в исследовании ARAMIS



Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ,

доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкологов

Даролутаимид представляет собой нестероидный антагонист рецепторов к андрогенам, который благодаря своей химической структуре имеет высокую аффинность к рецепторам и демонстрирует выраженный антагонистический эффект, подавляя работу рецепторов и рост клеток рака предстательной железы. Химическая структура молекулы даролутамида отличается от других препаратов этого класса – энзалутамида и апалутамида. Даролутаимид является молекулой с более высокой полярностью и гибкой структурой. Эти два качества и больший потенциал образования водородных связей обуславливают низкую способность даролутамида проникать через гематоэнцефалический барьер. Это было четко показано в экспериментах на животных в доклинических исследованиях. В доклинических моделях соотношение концентрации энзалутамида и апалутамида в мозге/крови было в 10 раз выше, чем у даролутамида. Через восемь часов после введения дозы концентрация даролутамида в головном мозге была примерно в 50 раз ниже, чем энзалутамида, и в 30 раз ниже, чем апалутамида.

Это особенно важно, потому что часть побочных эффектов энзалутамида и апалутамида связаны с невро-

логическими проявлениями, такими как астенизация, слабость, когнитивные нарушения и др.

Для оценки безопасности и эффективности даролутамида в лечении нмКРППЖ было проведено международное многоцентровое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование III фазы ARAMIS. В исследовании участвовали 1509 пациентов с нмКРППЖ с высоким риском развития отдаленных метастазов – временем удвоения уровня ПСА менее 10 месяцев и уровнем ПСА ≥ 2 нг/мл. Критериями исключения были наличие метастазов, предшествующая терапия ИАР второго поколения, химиотерапия (ХТ), иммунотерапия, применение системных глюкокортикостероидов, лучевой терапии, препаратов из группы остеомодифицирующих агентов (бисфосфонатов, деносумаба) для профилактики событий со стороны костей скелета в течение ≤ 12 недель до рандомизации.

Больных рандомизировали на группы: 955 испытуемых получали даролутаимид в дозе 600 мг два раза в сутки, 554 – плацебо. Все пациенты получали пожизненно АДТ. Первичной конечной точкой исследования явилась безметастатическая выживаемость, определяемая как время от

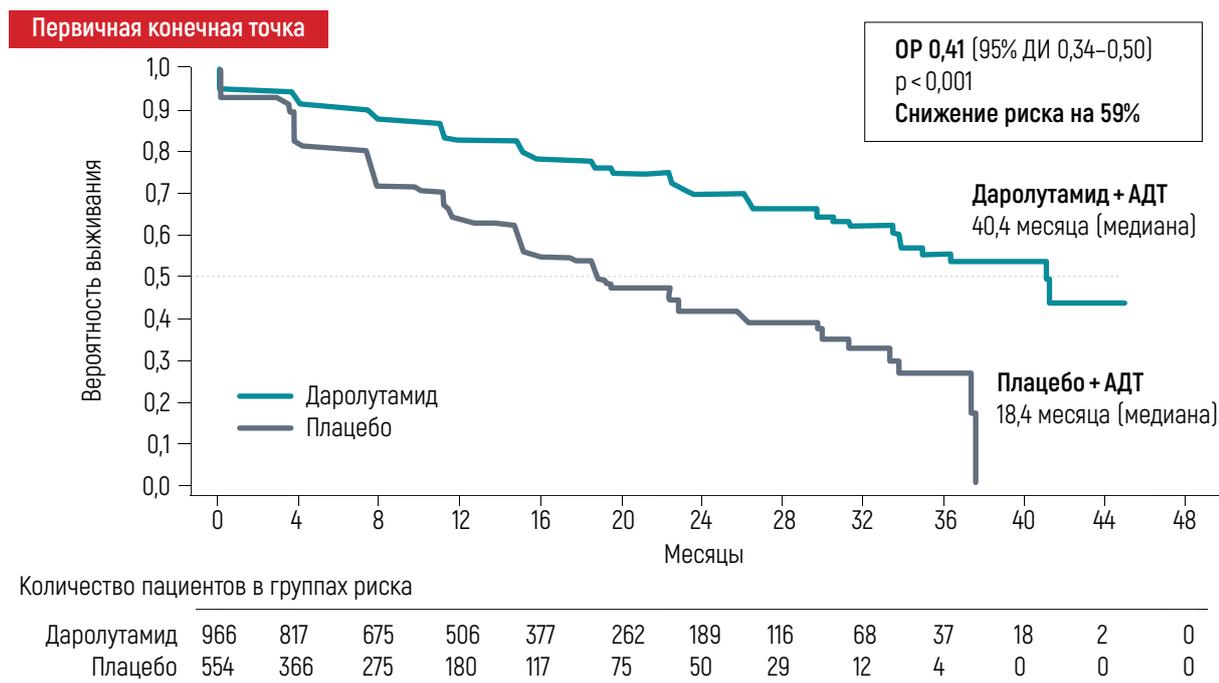


Рис. 1. ARAMIS: терапия даролутамидом способствовала достоверному увеличению выживаемости без метастазирования

момента рандомизации до появления данных о наличии метастазов или смерти от любых причин. Вторичные конечные точки: ОВ, время до первого симптоматического скелетного события, время до начала первого курса ХТ цитостатиками, время до момента прогрессирования боли, а также безопасность и переносимость даролутамида.

В рамках исследования ARAMIS было запланировано проведение двух этапов оценки: первичный анализ выживаемости до метастазирования и финальный анализ ОВ больных нмКРРПЖ.

Демографические и клинические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы. Средний возраст участников исследования составил 74 года. Медиана времени до исходного диагноза составила 84–86 месяцев. В исследование допускалось включение больных с наличием тазовых лимфатических метастазов диаметром не более 2 см. В группе даролутамида эти пациенты составили 17%, в группе плацебо – 29%.

Средний уровень ПСА при включении в исследование у больных обеих групп был около 9 нг/мл. Период времени удвоения уровня ПСА: 4,4 месяца в группе даролутамида, 4,7 месяца – в группе плацебо.

Уже при первичном анализе данных исследования ARAMIS была продемонстрирована высокая эффективность даролутамида в отношении предотвращения отдаленного метастазирования.

Даролутамид привел к статистически достоверному клинически значимому снижению риска появления отдаленных метастазов или смерти больных на 59%. Медиана периода до развития отдаленных метастазов у больных, которые получали даролутамид (Нубека®), составила 40,4 месяца, а в группе больных, получающих плацебо, – 18,4 месяца. Таким образом, на фоне терапии даролутамидом период до развития метастатического процесса отделился практически на два года (22 месяца) по сравнению с пла-

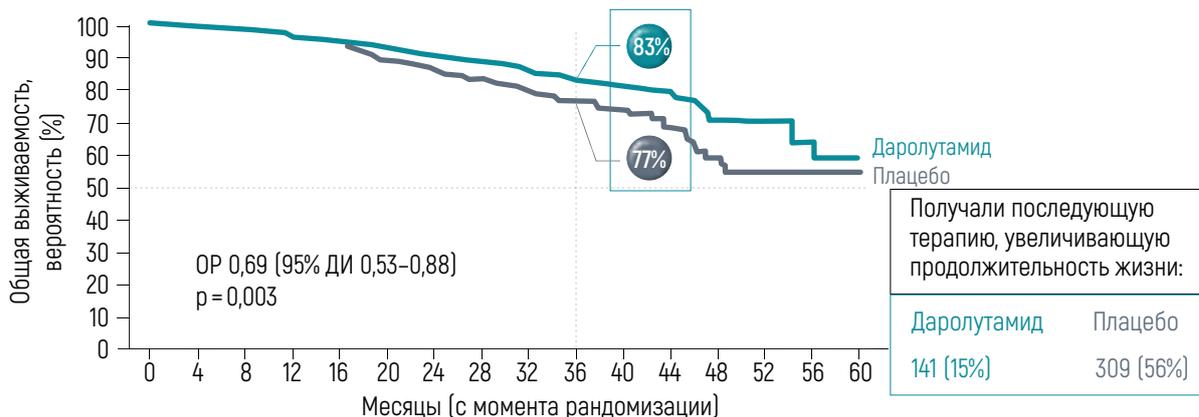
цебо. При этом одинаковое преимущество даролутамид давал в различных подгруппах больных независимо от периода удвоения ПСА, исходного уровня ПСА, дифференцировки опухоли, возраста больного, наличия и отсутствия метастазов в тазовых лимфатических узлах (рис. 1). В 2020 г. были представлены данные финального анализа исследования ARAMIS. Результаты запланированного промежуточного анализа свидетельствуют о достижении статистической достоверности в увеличении показателя ОВ у больных, получающих даролутамид и АДТ, по сравнению с теми, кто получал плацебо и АДТ.

Трехлетняя выживаемость в группе комбинации АДТ + даролутамид составила 83%, а в группе АДТ + плацебо – 77%. Таким образом, даролутамид привел к снижению риска смерти на 31% по сравнению с плацебо (рис. 2).

Увеличение показателя ОВ было достоверным, несмотря на то, что многие пациенты из группы плацебо получали последующую терапию, увеличивающую продолжительность жизни. Так, 170 пациентов получали даролутамид, 75 – доцетаксел, 33 – абиратерон, 29 – энзалутамид, два пациента – сипулейцел-Т.

Кроме того, показатели вторичных точек исследования указывают на статистически значимое превосходство даролутамида над плацебо. На фоне терапии даролутамидом значительно увеличился период времени до начала прогрессирования болевого синдрома, цитотоксической ХТ и до первого симптоматического скелетного осложнения. Терапия даролутамидом способствовала увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и времени до прогрессирования по уровню ПСА. Медиана ВБП составила 36,8 месяца в группе даролутамида и 14,8 месяца в группе плацебо. Медиана времени до повышения уровня ПСА – 33,2 и 7,3 месяца соответственно.

При применении даролутамида + АДТ у большой группы пациентов был достигнут значимый ответ по сравнению

ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ
Вторичная конечная точка – финальный анализ


Количество пациентов в группах риска

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| Даролутамид | 965 | 932 | 906 | 863 | 816 | 771 | 680 | 549 | 425 | 293 | 214 | 129 | 69 | 37 | 12 | 0 |
| Плацебо | 564 | 530 | 497 | 460 | 432 | 394 | 333 | 261 | 182 | 130 | 93 | 54 | 28 | 16 | 4 | 0 |

Увеличение показателя ОВ было достоверно, несмотря на то, что многие пациенты из группы плацебо получали последующую терапию, увеличивающую продолжительность жизни

Рис. 2. Общая выживаемость в исследовании ARAMIS: снижение риска смерти на 31%

с группой больных, получающих плацебо + АДТ. Даролутамид приводил у 32,3% больных к снижению уровня ПСА больше чем на 50% от исходного. У 51% пациентов терапия даролутамидом снижала уровень ПСА больше чем на 90% от исходных значений. Медиана изменения (снижения) уровня ПСА в группе даролутамида и АДТ составила 87,5% от исходного значения, тогда как в группе АДТ и плацебо уровень ПСА возрос на 47,3% от исходного значения. Важно, что даролутамид увеличивал период времени до последующей противоопухолевой терапии. Таким образом, протокол ARAMIS продемонстрировал высокую эффективность препарата Нубека® в лечении больных нмКРПЖ. На фоне лечения даролутамидом риск отдаленного метастазирования или смерти больных снизился на 59%, причем преимущество даролутамида отмечалось во всех подгруппах больных, независимо от

различных факторов прогноза. Даролутамид способствовал значимому увеличению показателей ОВ, времени до развития опухолеассоциированных осложнений и проведения последующей ХТ по сравнению с плацебо у мужчин с нмКРПЖ. В рамках исследования ARAMIS достоверно показано, что даролутамид увеличивает время до прогрессирования болевого синдрома и развития осложнений со стороны скелета. Благодаря доказанной высокой эффективности препарата даролутамид (Нубека®) рекомендован наиболее авторитетными профессиональными урологическими и онкологическими сообществами к применению на стадии нмКРПЖ. Регистрация препарата Нубека® в России позволила расширить дополнительные возможности лечения нмКРПЖ в клинической онкоурологической практике.

Нубека® (даролутамид): данные по безопасности в исследовании ARAMIS



Мария Игоревна ВОЛКОВА,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Важным фактором для выбора лекарственного препарата у больных нмКРПЖ является профиль безопасности. В рамках исследова-

ния ARAMIS оценивали профиль безопасности даролутамида в лечении пациентов с нмКРПЖ. Даролутамид относится к группе ингибиторов ан-



дрогенных рецепторов, которые не обладают системным влиянием на стероидогенез, токсическим действием на функцию костного мозга, что отражается в его благоприятном профиле безопасности. Анализ исследования ARAMIS показал, что любые нежелательные явления (НЯ), включая токсичность 3–4-й степени тяжести, с равной частотой регистрировались как в группе даролутамида, так и в группе плацебо. Отмена препарата в группах из-за НЯ также потребовалась с равной частотой – в 8,9 и 8,7% соответственно.

Самыми частыми видами токсичности, которые регистрировались у 5% и более пациентов в каждой группе исследования, являлись усталость, боль в спине и артралгия. Реже встречались такие НЯ, как диарея, гипертензия, запор, боли в конечностях, анемия, приливы, тошнота, инфекция мочевыводящих путей, задержка мочи. Эти виды НЯ регистрировались в группе даролутамида и в группе плацебо с равной частотой. Наиболее частым видом токсичности, который достигал 3–4-й степени тяжести, являлась артериальная гипертензия, которая регистрировалась у 3,1% пациентов в группе даролутамида и у 2,2% в группе плацебо.

Даролутамид, как и все остальные антиандрогены второго поколения, представляет собой малую молекулу, которая способна пенетрировать через гематоэнцефалический барьер. Однако даролутамид за счет наличия гибкой части в структуре молекулы с гораздо меньшей вероятностью способен повлиять на центральную нервную систему по сравнению с энзалутамидом и апалутамидом. Поэтому на фоне терапии даролутамидом отмечается низкая частота проявлений неврологической токсичности, которая является специфичным для антиандрогенов второго поколения видом НЯ. Усталость, потеря сознания, судороги, головокружение, когнитивные расстройства, ухудшение памяти встречались менее чем в 5% случаев в группе пациентов, которые были рандомизированы на терапию даролутамидом [4]. Длительность лечения в группе даролутамида была больше, чем в группе плацебо, поэтому для адекватного сравнения частоты и степени тяжести НЯ в группах исследования был проведен анализ их частоты с поправкой на экспозицию: количество пациентов с определенными НЯ, поделенное на общее время воздействия среди пациентов в соответствующей группе лечения. При этом пациенты с несколькими эпизодами одного и того же события учитывались только один раз.

Установлено, что скорректированные на экспозицию НЯ были одинаковыми по частоте неврологической токсичности в группах даролутамида и плацебо. Так, частота усталости и астенических состояний составила 11% в каждой группе исследования. Все остальные виды неврологических НЯ, таких как когнитивные нарушения и судороги, встречались менее чем у 0,5% пациентов в группах даролутамида и плацебо.

Данные основного анализа скорректированных на экспозицию НЯ в исследовании ARAMIS были подтверждены данными финального анализа. Подтверждено, что частота проявлений слабости и судорог была одинаковой в группе даролутамида и плацебо.

В связи с этим возникает вопрос: различается ли частота НЯ на фоне максимальной андрогенной блокады препаратами, относящимися к группе антиандрогенов второго поколения, при нмКРПЖ? Сетевой метаанализ исследований ARAMIS, PROSPER и SPARTAN показал отсутствие значимых различий в плане относительного риска развития НЯ в группе максимальной андрогенной блокады препаратами даролутамид, энзалутамид, апалутамид по сравнению с группой АДТ и плацебо. Аналогичные результаты были получены при анализе частоты НЯ 3–4-й степени тяжести. Однако анализ частоты развития отдельных НЯ на фоне использования даролутамида, энзалутамида, апалутамида продемонстрировал определенные закономерности. Так, энзалутамид (исследование PROSPER) и апалутамид (SPARTAN) вызывали развитие усталости у пациентов в 33 и 30% случаев соответственно, тогда как даролутамид (ARAMIS) – только у 12% пациентов. Апалутамид чаще способен индуцировать развитие артериальной гипертензии – у 24,8% пациентов, включая тяжелую степень (14,5% больных), в отличие от энзалутамида и даролутамида – 12 и 6,6% соответственно. На фоне апалутамида чаще развивается сыпь по сравнению с другими препаратами этой группы. В исследованиях III фазы PROSPER, SPARTAN и ARAMIS для энзалутамида, апалутамида и даролутамида зафиксирована практически одинаковая частота судорог.

В исследовании ARAMIS в качестве исследовательской конечной точки изучалось влияние препарата даролутамид на выраженность боли и качество жизни. Было доказано, что даролутамид значительно снижает уровень болевого синдрома по сравнению с плацебо, а также обеспечивает уменьшение интенсивности мочевых симптомов по сравнению с группой контроля. Кроме того, показано, что даролутамид не приводит к ухудшению качества жизни больных, которые имели раннюю интенсификацию терапии при нмКРПЖ высокого риска метастазирования.

Как отметила М.И. Волкова, препараты группы антиандрогенов второго поколения характеризуются отсутствием негативного влияния на качество жизни и хорошо переносятся пациентами. Следует учитывать, что рак предстательной железы – болезнь пациентов пожилого и старческого возраста с коморбидным фоном [5]. Почти 100% больных нмКРПЖ применяют не менее одного препарата различных фармакологических групп для коррекции сопутствующих заболеваний [6].

По мере повышения эффективности терапии и увеличения продолжительности жизни пациентов со злокачественными новообразованиями проблемой современной онкологии становятся лекарственные взаимодействия. Они могут вызывать ингибирован-



ИННОВАЦИИ В ОНКОЛОГИИ

ние или индуцирование клинических субстратов и, как следствие, изменять системное воздействие препаратов, влияя на эффективность или безопасность противоопухолевой терапии. На действие препаратов влияет концентрация, которая меняется при изменениях абсорбции, распределения и выведения путем разложения или экскреции.

На сегодняшний день известно, что ингибиторы андрогенных рецепторов нельзя применять с клиническими ингибиторами, индукторами и субстратами. При совместном использовании антиандрогена с клиническими ингибиторами повышается уровень антиандрогенов второго поколения в плазме, что может увеличить риск развития НЯ, ассоциированных с противоопухолевой терапией. Использование антиандрогенов с клиническими индукторами способствует снижению концентрации антиандрогенов в плазме и, соответственно, снижению противоопухолевой активности. Использование антиандрогенов с клиническими субстратами может изменить концентрацию клинического субстрата и, таким образом, снизить активность препаратов, направленных на коррекцию коморбидного фона [7].

Сегодня определены ожидаемые взаимодействия между часто назначаемыми препаратами – индукторами ферментов и антиандрогенами второго поколения. Доказано, что применять энзалутамид и даролутамид с противотуберкулезным антибиотиком рифампицином и противосудорожным препаратом карбамазепином противопоказано. Что касается взаимодействий между препаратами – ингибиторами ферментов и антиандрогенами второго поколения, доказано, что нельзя применять апалутамид с блокаторами кальциевых каналов дилтиаземом и верапамиллом. Верапамил также не должен применяться вместе с энзалутамидом. Кларитромицин не должен назначаться в сочетании со всеми препаратами из группы антиандрогенов второго поколения. В свою очередь, антитромботическое средство клопидогрел нежелательно применять вместе с энзалутамидом. Анализ возможных взаимодействий между часто назначаемыми препаратами – субстратами ферментов

и антиандрогенами второго поколения показал, что большинство препаратов, относящихся к блокаторам кальциевых каналов, не должны комбинироваться с апалутамидом и энзалутамидом. То же самое касается сердечных гликозидов, ингибиторов протонной помпы, анальгетиков, снотворных препаратов, антипсихотиков, а также статинов и антитромботических средств, включая варфарин, клопидогрел. В отличие от апалутамида и энзалутамида даролутамид обладает небольшой способностью к потенциальному лекарственному взаимодействию и поэтому является препаратом выбора для пациентов с тяжелым коморбидным фоном. Нежелательно назначать даролутамид только в комбинации с кларитромицином, рифампицином, розувастатином и карбамазепином. В рамках исследования ARAMIS пациенты в группах даролутамида и плацебо получали комедикацию прежде всего гипотензивными препаратами, анальгетиками, статинами и различными антитромботическими средствами. При этом в группах лечения были сопоставимы частота НЯ, редукции доз препаратов, частота прекращения терапии из-за НЯ. Был проведен отдельный дополнительный анализ пациентов, принимавших статины в рамках исследования ARAMIS. По данным исследователей, различий в показателях частоты НЯ в группе даролутамида и плацебо зарегистрировано не было. Подводя итог, докладчик подчеркнула, что в регистрационном исследовании ARAMIS даролутамид показал благоприятный профиль безопасности. Частота любых НЯ составила 85,7%, НЯ 3–4-й степени тяжести – 26,3%. Самыми частыми НЯ на фоне терапии даролутамидом являлись усталость, боль в спине и диарея. Частота и структура НЯ не менялись в процессе терапии и были сопоставимы с группой плацебо. Терапия даролутамидом ассоциирована с низким риском лекарственных взаимодействий. Важно, что даролутамид не снижает качество жизни больных нмКРРПЖ, а наоборот, улучшает качество жизни в отношении симптомов со стороны толстой кишки и мочевых путей, а также увеличивает время до ухудшения состояния здоровья. [НОП \[2030\]](#)

Литература

1. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. Suppl. 23. P. x251–x258.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком предстательной железы. 2020 г. Ассоциация онкологов России.
3. Rönningås U., Fransson P., Holm M. et al. Prostate-specific antigen (PSA) and distress: a cross-sectional nationwide survey in men with prostate cancer in Sweden // *BMC Urol.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 66.
4. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. № 13. P. 1235–1246.
5. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S. et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer // *Eur. Urol.* 2019. Vol. 75. № 2. P. 285–293.
6. Shore N., Zurth C., Fricke R. et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial // *Target. Oncol.* 2019. Vol. 14. № 5. P. 527–539.
7. Scripture C.D., Figg W.D. Drug interactions in cancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. Vol. 6. № 7. P. 546–558.



ВЫЖИВАНИЕ

при нмКРРПЖ

или

ЖИЗНЬ

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

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

40,4
МЕСЯЦА
медиана ВБМ¹

31%
СНИЖЕНИЕ
РИСКА
смерти²

СОПОСТАВИМАЯ
ЧАСТОТА НЯ
в сравнении
с монотерапией АДТ²

СОПОСТАВИМАЯ ЧАСТОТА
ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ
по причине НЯ²

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

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

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

Список литературы

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



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

реклама

НУБЕКА®
(даролутамид) 300 мг
таблетки