

ШКОЛА

по платиносодержащей
терапии

25 мая 2024
10:00-14:00

«IRKUTSK CITY CENTER»
Иркутск, ул. Чкалова, 15



ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

Анжиганова Юлия Владимировна

заведующая урогинекологическим отделением поликлиники КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск

Бакланова Ольга Валерьевна

к.м.н, заведующая онкоурологическим отделением ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер», Иркутск

УЧАСТНИКИ:

Климова Ирина Дмитриевна

врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной химиотерапии «ИООД», Иркутск

Гончаров Артем Александрович

врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБ1, Новосибирск

Санкина Татьяна Валентиновна

врач-онколог ЦАОП КГБУЗ ВП №6, химиотерапевт ДС ЦАОП, Владивосток

Банзаракцаев Ринчин Борисович

заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ «БРКОД», Улан-Удэ

ПРОГРАММА




10:00 – 10:10	Приветственное слово председателей	
10:10 – 10:40	Подготовка пациента к проведению платиносодержащей терапии <i>При поддержке компании Merck</i>	Бакланова О.В.
10:40 – 11:10	Лавирование между токсичностью и факторами риска при проведении платиносодержащей терапии <i>При поддержке компании Merck</i>	Анжиганова Ю.В.
11:10 – 11:50	Разбор 2 клинических случаев по использованию ПСТ	Климова И.Д. Гончаров А.А.
11:50 – 12:10	Кофе-брейк	
12:10 – 12:50	Разбор 2 клинических случаев по использованию ПСТ	Санкина Т.В. Банзаракцаев Р.Б.
12:50 – 13:50	Решение клинических задач	
13:50 – 14:00	Фуршет	

Рекомендации по лечению в соответствии с пригодностью пациента для терапии препаратами платины



Каким пациентам показана платиносодержащая терапия?

Согласно критериям Гальского пациенту не может быть назначен цисплатин, если:

Показания к препаратам платины		Противопоказаны любые препараты платины
Цисплатин-пригодные	Карбоплатин-пригодные	
 ECOG 0-1	ECOG 2	Любое из: <ul style="list-style-type: none">• СКФ <30 мл/мин• ECOG ≥3• Одновременно ECOG 2 и СКФ <60 мл/мин
 СКФ >50-60 мл/мин	СКФ 30-60 мл/мин	
 Тугоухость < 2 степени	Тугоухость ≥ 2 степени	
 Периферическая нейропатия < 2 степени	Периферическая нейропатия ≥ 2 степени	
 Сердечная недостаточность по системе NYHA <III класса	Сердечная недостаточность по системе NYHA III-IV класса	

9 из 10 пациентов могут перенести платину в 1 линии УР

Расшифровка критериев

	ЕСОГ ИЛИ ИНДЕКС КАРНОВСКОГО	ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ	ТУГОУХОСТЬ	СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПО СИСТЕМЕ <III КЛАССА (НУНА)
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского)			
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (70-80 баллов по шкале Карновского)	Отсутствуют субъективные и клинические признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Взрослые: по данным аудиограммы тестирование на частотах на 1, 2, 4, 3, 6, и 8 кГц. Пороговое смещение в среднем на 15-25 дБ на 2 смежных тестовых частотах по крайней мере в одном ухе. • Субъективное изменение слуха с помощью речи, камертонов. 	<ul style="list-style-type: none"> • Бессимптомное течение • Возможны лабораторные отклонения (например, В-натрийуретический пептид) или аномалии при визуальном обследовании сердца
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)	Ограничение инструментальной деятельности в повседневной жизни. Снижение силы тыльного сгибания стопы не более чем на 50% с обеих сторон	<ul style="list-style-type: none"> • Взрослые: по данным аудиограммы пороговое смещение >25 дБ в среднем на 2 смежных тестовых частотах по крайней мере в одном ухе. • Потеря слуха без слухового аппарата. • Ограничение инструментальной деятельности в повседневной жизни. 	Появление симптомов при умеренной физической активности или перенапряжении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)	Ограничение ухода за собой в повседневной жизни. Снижение силы тыльного сгибания стопы более чем на 50% с обеих сторон	<ul style="list-style-type: none"> • Взрослые: по данным аудиограммы пороговое смещение >25 дБ в среднем на 3 смежных тестовых частотах по крайней мере в одном ухе. • Есть показания для терапевтического вмешательства. • Потеря слуха без слухового аппарата. • Ограничение ухода за собой в повседневной жизни 	<ul style="list-style-type: none"> • Появление симптомов в покое или при минимальной физической активности или нагрузке • Госпитализации в истории болезни • Появление новых симптомов
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)	Выраженный сенсомоторный дефект, интенсивный болевой синдром, тяжелая вегетативная недостаточность, трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия	<ul style="list-style-type: none"> • Взрослые: снижение слуха до глубокой двусторонней потери (абсолютный порог >80 дБ при частоте 2 кГц и выше) • Полная потеря слуха 	<ul style="list-style-type: none"> • Критическое состояние представляющее угрозу для жизни • Показано срочное вмешательство (например, непрерывная внутривенная терапия или механическая гемодинамическая поддержка

Эффективность ИО препаратов уступает платине в 1 линии

Цисплатин-неподходящие пациенты, PD-L1+ гиперэкспрессоры

Исследование	IMvigor-130 n=1213	
	Атезолизумаб (n=190)	Карбоплатин+ Гемцитабин (n=183)
ЧОО, %	40	32.6
ЧКЗ, %	62	76.6
Прогрессирование, %	28	9
мОВ, PD-L1 +	18,6 (n=50)	10 (n=43)
ОР	0.56	
Медиана длительности терапии, мес	2.7	3.5

≈ **65%-80%** пациентов

достигают контроля над заболеванием в 1 линии
терапии при УР на фоне ХТ препаратами платины

- Контроль над заболеванием выше на карбоплатин-содержащей ХТ даже у PD-L1+ гиперэкспрессоров
- мОВ выше у цисплатин-непригодных PD-L1+ пациентов, но малая выборка пациентов
 - Только гиперэкспрессоры!
- Длительность терапии на ИО препаратах короткая!
 - В исследовании атезо 52% пациентов завершают терапию в течение 3 мес!
- Медиана длительности терапии была выше на терапии платиной. Пациенты получали от 4 до 6 циклов ХТ. ИО терапия проводилась до прогрессирования, однако медиана длительности всего 2.7 месяцев

Последовательность имеет значение: Гем+Карбо → ПО/ЧО/СЗ → авелумаб демонстрирует большее преимущество в ОВ vs ИО монотерапия в 1Л

Сравнение цисплатин-непригодной популяции пациентов с PD-L1+ опухолями

JAVELIN Bladder 100, РКИ 3 фазы (N=700)

IMvigor210, РКИ 2 фазы (N=123)

IMvigor-130, РКИ 3 фазы (N=1213)

Популяция	Индукционная ХТ 1 линии карбоплатин + гемцитабин, PD-L1+		Цисплатин-непригодные, PD-L1+	Цисплатин-непригодные, PD-L1+	
	Авелумаб + НПТ	НПТ	Атезолизумаб	Атезолизумаб	Гем+Карбо
PD-L1 тестирование	SP263		SP142	SP142	
Пациенты, n	74	54	32	110	183
Оценка конечных точек	Оценивалась после рандомизации (после 1Л ХТ)		Оценивалась от старта 1Л терапии		
мОВ (95% ДИ), мес	24.0	16.1	12.3	18.6 (n=50)	10 (n=43)
ОР	0.67		–	0.56	

У 14.3% пациентов - углубление ответа на авелумабе после PtXT

	Общая популяция	
	Авелумаб + НПТ (n = 350)	НПТ (n = 350)
Подтвержденная ЧОО* (95% ДИ), %	14.3 (10.8-18.4)	4.0 (2.2-6.6)
Подтвержденный лучший ответ, n (%)		
ПО	25 (7.1)	4 (1.1)
ЧО	25 (7.1)	10 (2.9)
СЗ	74 (21.1)	50 (14.3)
Контроль над заболеванием, n (%)**	178 (50.9)	119 (34.0)
Медиана времени до ответа, мес	2,0 (1,7-16,4)	2,0 (1,8-7,0)

Контроль над заболеванием чаще достигался у пациентов, получавших поддерживающую терапию авелумабом (50.9% vs 34%)

ДИ – доверительный интервал, НПТ – наилучшая поддерживающая терапия; ПО – полный ответ; ХТ – химиотерапия; ЧОО – частота объективного ответа; ОБ – общая выживаемость; PD-L1 – лиганд программируемой клеточной гибели 1; НО – не оценено, ПЗ – прогрессирование заболевания; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЧО – частичный ответ; RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение; СЗ – стабилизация заболевания; УК – уротелиальная карцинома. PtXT – химиотерапия на основе препарата платины 1. Powles T, et al. N Engl J Med;2020;383(13):1218–1230; 3. Powles T, J Clin Oncol. 2023 Apr 18;JCO2201792

RU-AVE-00759

Корректировка НЯ на платине без прекращения терапии

ЦИС- И КАРБОПЛАТИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Астенический синдром, нарушение вкуса, снижение массы тела, расстройства стула, стоматит, отеки, кожная токсичность, инфекции

ЦИСПЛАТИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ:

Периферическая сенсорная полинейропатия,
венозная тромбоэмболия,
нефротоксичность
Нейтропения, анемия,
Тошнота и рвота
Ототоксичность
Тромбоэмболические осложнения

КАРБОПЛАТИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ:

Периферическая сенсорная полинейропатия
Нейтропения, анемия
Тромбоцитопения
Тромбоэмболические осложнения

Управление:



Симптоматическое лечение,
гидратация



Редукция доз препаратов



Ограниченное (до 4) число
циклов ХТ

Режимы дозирования препаратов платины

28
дней



Препарат	Доза	Дни цикла
Гемцитабин	1000 мг/м ² в/в	1, 8 и 15
Цисплатин	70 мг/м ² в/в	2
Гемцитабин	1000 мг/м ² в/в	1,8
Цисплатин	70 мг / м ² в/в	1
Гемцитабин	1000 мг/м ² в/в	1,8
Карбоплатин	AUC-4,5 в/в	1

21
день



21
день



**! Возможно разделение
ГС:**

Цикл 21 день
гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8 и
15 дни и цисплатин 35 мг/м² в 2
и 3 дни (либо 2 и 9 дни)

- Скорость внутривенной инфузии не более 1 мг за 1 минуту;
- Обязательна трехкомпонентная антиэметическая терапия;
- Риск развития фебрильной нейтропении низкий => первичная профилактика Г-КСФ не требуется;
- При разведении карбоплатина используют физ. раствор в объеме 1 мл на каждые 0,5 мг препарата. Вводится в течение 60 минут;
- Для расчета дозы карбоплатина используется формула Кальверта (максимальная доза – 1000 мг).

Рекомендации по гидратации для предотвращения нефротоксичности цисплатина

Гидратация необходима всем пациентам для предотвращения нефротоксичности, вызванной цисплатином

Доза цисплатина	Гидратация/рекомендации
Цисплатин < 50 мг/м ²	<ul style="list-style-type: none">• Краткосрочный курс (2-6 часов)• Небольшие объемы гидратации (2-4 л)• +/- добавление калия• +/- добавление магния (8-16мЕ)
Цисплатин ≥ 50 мг/м ²	<ul style="list-style-type: none">• Краткосрочный курс (2-6 часов)• Небольшие объемы гидратации (2-4 л)• +/- добавление калия• +/- добавление магния (8-16мЕ)
Цисплатин ≥ 100 мг/м ²	<ul style="list-style-type: none">• Рассмотреть добавление маннитола;• Дробные введения?
Пациент с исходной гипертензией	<ul style="list-style-type: none">• Тщательный контроль АД, диуреза;• Скорректировать АД до начала терапии

Профилактика ВТЭО в процессе лекарственной терапии

- Пациентам с высоким риском ВТЭО со 2 цикла ХТ на основе платины рекомендуется:

1. проводить тромбопрофилактику:
 - низкомолекулярный гепарин (НМГ)
 - *или* фондапаринукс натрия
 - *или* гепарин натрия
 - *или* апиксабан
 - *или* ривороксабан

При тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза

2. ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) нижних конечностей каждые 2 цикла
3. У пациентов с ВТЭО возможно проведение **лекарственной или лучевой терапии** через **несколько дней** после начала антикоагулянтной терапии при условии положительной клинической динамики (уменьшение отека, болей)

Возможный протокол введения цисплатина

	День 1	День 2	День 3	День 4
Апрепитант *	125 мг внутрь	80 мг внутрь	80 мг внутрь	
Дексаметазон + Ондансетрон NaCl 0,9%	12 мг 8 мг 100 мл в/в 15 мин	8 мг внутрь	8 мг внутрь	8 мг внутрь
NaCl 0,9% + MgSO4 25%	1000 мл 8 -16 мл в/в 60 мин			
Маннитол 10%* или 20%	375 мл 200 мл в/в кап 30 мин			
NaCl 0,9% + Цисплатин 60-100мг/м ²	1000 мл в/в 60 мин			
NaCl 0,9% +/- KCl 4%*	1000 мл 10 мл в/в 60 мин			
Оланзапин*	5 – 10 мг внутри	5 – 10 мг внутри	5 – 10 мг внутри	

Дексаметазон 20 мг в Д1,
16мг в Д2-4,
Ондансетрон 16 мг в Д1,
если нет апрепитанта

Использование
фуросемида – только
при симптомах
избыточной гидратации

* - опционально



Чтобы ознакомиться с инструкцией
по медицинскому применению
препарата Бавенцио® (авелумаб),
отсканируйте QR-код

115054, город Москва, ул. Валовая, д. 35,
этаж 6

Бизнес центр Wall Street

Тел.: +74959373304, факс: +74959373305
www.merckgroup.com/ru-ru

RU-AVE-00759

ПАРТНЕРЫ

MERCK

