

# ШКОЛА

по платиносодержащей  
терапии

---

**8 июня 2024**

**10:00–14:30**

Челябинск  
ул. Труда, 179

Radisson Blu Hotel  
Chelyabinsk



## ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

### **Гладков Олег Александрович**

д.м.н., главный внештатный химиотерапевт Челябинской области, заведующий отделением телемедицинских технологий ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

### **Фадеева Наталья Владимировна**

к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск

## УЧАСТНИКИ:

### **Киприянов Евгений Александрович**

к.м.н., заведующий урологическим отделением, ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск

### **Глушанкова Наталья Дмитриевна**

заведующая центром амбулаторной онкоурологии, ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск

### **Мамедли Джамил Интигамович**

врач онколог-химиотерапевт дневного стационара ГАУЗ СО «ЦГКБ № 3», Екатеринбург

### **Ерыгина Анастасия Александровна**

врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск

### **Ваганова Ирина Юрьевна**

врач-онколог отделения химиотерапии ГАУЗ СО «СООД», Екатеринбург

### **Шмыгина Олеся Станиславовна**

врач-онколог, заведующая отделением химиотерапии МЦ «Лотос», Челябинск

### **Логинова Мария Владиславовна**

заведующая отделением химиотерапии «РКОД», Уфа

# ПРОГРАММА




10:00 – 10:10	Приветственное слово председателей	
10:10 – 11:10	<b>Маневрирование между нежелательными явлениями и факторами риска при проведении платиносодержащей терапии</b>	
	<b>Мнение онкоуролога</b> <i>При поддержке компании Merck</i>	<b>Киприянов</b> Евгений Александрович
	<b>Мнение химиотерапевта</b> <i>При поддержке компании Merck</i>	<b>Фадеева</b> Наталья Владимировна
11:10 – 11:30	<b>Опыт применения платиносодержащей терапии в ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»</b>	<b>Глушанкова</b> Наталья Дмитриевна
11:30 – 13:00	<b>Разбор клинических случаев</b>	<b>Мамедли</b> Джамил Интигамович <b>Ерыгина</b> Анастасия Александровна <b>Ваганова</b> Ирина Юрьевна <b>Шмыгина</b> Олеся Станиславовна <b>Логинова</b> Мария Владиславовна
13:00 – 13:20	<b>Перерыв</b>	
13:20 – 14:20	<b>Решение 3 клинических задач</b>	<b>Модератор</b> <b>Гладков</b> Олег Александрович
	<b>Коллективное обсуждение</b>	<b>Все участники</b>
14:20 – 14:30	<b>Подведение итогов</b>	

## 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	<b>Любое из:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• СКФ &lt;30 мл/мин</li><li>• ECOG ≥3</li><li>• Одновременно ECOG 2 и СКФ &lt;60 мл/мин</li></ul>
 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"> <li>• 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.</li> <li>• Субъективное изменение слуха с помощью речи, камертонов.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бессимптомное течение</li> <li>• Возможны лабораторные отклонения (например, В-натрийуретический пептид) или аномалии при визуальном обследовании сердца</li> </ul>
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"> <li>• Взрослые: по данным аудиограммы пороговое смещение &gt;25 дБ в среднем на 2 смежных тестовых частотах по крайней мере в одном ухе.</li> <li>• Потеря слуха без слухового аппарата.</li> <li>• Ограничение инструментальной деятельности в повседневной жизни.</li> </ul>	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"> <li>• Взрослые: по данным аудиограммы пороговое смещение &gt;25 дБ в среднем на 3 смежных тестовых частотах по крайней мере в одном ухе.</li> <li>• Есть показания для терапевтического вмешательства.</li> <li>• Потеря слуха без слухового аппарата.</li> <li>• Ограничение ухода за собой в повседневной жизни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Появление симптомов в покое или при минимальной физической активности или нагрузке</li> <li>• Госпитализации в истории болезни</li> <li>• Появление новых симптомов</li> </ul>
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"> <li>• Взрослые: снижение слуха до глубокой двусторонней потери (абсолютный порог &gt;80 дБ при частоте 2 кГц и выше)</li> <li>• Полная потеря слуха</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Критическое состояние представляющее угрозу для жизни</li> <li>• Показано срочное вмешательство (например, непрерывная внутривенная терапия или механическая гемодинамическая поддержка</li> </ul>

## Эффективность ИО препаратов уступает платине в 1 линии

Цисплатин-неподходящие пациенты, PD-L1+ гиперэкспрессоры

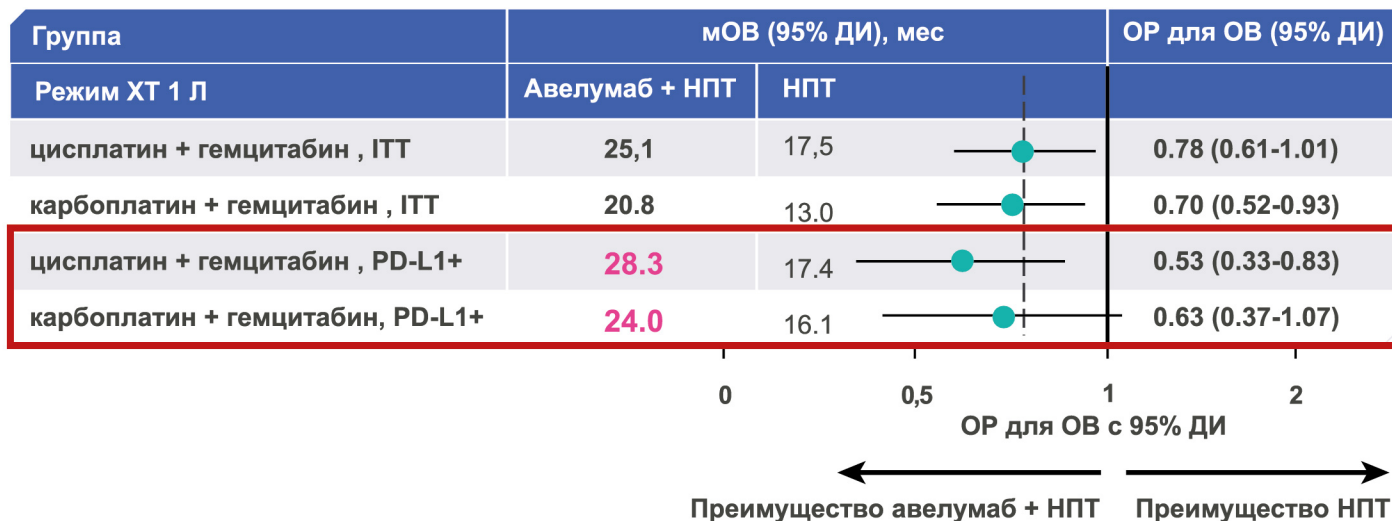
Исследование	IMvigor-130 n=1213	
	Атезолизумаб (n=190)	Карбоплатин+ Гемцитабин (n=183)
ЧОО, %	40	32.6
ЧКЗ, %	<b>62</b>	<b>76.6</b>
Прогрессирование, %	<b>28</b>	<b>9</b>
мОВ, PD-L1 +	18,6 (n=50)	10 (n=43)
ОР	0.56	
Медиана длительности терапии, мес	<b>2.7</b>	<b>3.5</b>

- 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

≈ **65%-80%** пациентов

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

## Достоверное увеличение ОВ у пациентов, получавших как цисплатин -, так и карбоплатин-содержащие схемы ХТ



# 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 <b>после рандомизации</b> (после 1Л ХТ)		Оценивалась от <b>старта 1Л терапии</b>		
мОВ (95% ДИ), мес	<b>24.0</b>	16.1	<b>12.3</b>	<b>18.6 (n=50)</b>	<b>10 (n=43)</b>
ОР	0.67		–	0.56	

## У 14.3% пациентов - углубление ответа на авелумабе после PtXT

	Общая популяция	
	Авелумаб + НПТ (n = 350)	НПТ (n = 350)
<b>Подтвержденная ЧОО* (95% ДИ), %</b>	<b>14.3 (10.8-18.4)</b>	4.0 (2.2-6.6)
<b>Подтвержденный лучший ответ, n (%)</b>		
ПО	25 (7.1)	4 (1.1)
ЧО	25 (7.1)	10 (2.9)
СЗ	74 (21.1)	50 (14.3)
<b>Контроль над заболеванием, n (%)**</b>	<b>178 (50.9)</b>	<b>119 (34.0)</b>
<b>Медиана времени до ответа, мес</b>	<b>2,0 (1,7-16,4)</b>	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 <sup>2</sup> в/в	1, 8 и 15
Цисплатин	70 мг/м <sup>2</sup> в/в	2
Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в	1,8
Цисплатин	70 мг / м <sup>2</sup> в/в	1
Гемцитабин	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в	1,8
Карбоплатин	AUC-4,5 в/в	1

21  
день



21  
день



**! Возможно разделение  
GC:**

Цикл 21 день  
гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и  
15 дни и цисплатин 35 мг/м<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Краткосрочный курс (2-6 часов)</li><li>• Небольшие объемы гидратации (2-4 л)</li><li>• +/- добавление калия</li><li>• +/- добавление магния (8-16мЕ)</li></ul>
Цисплатин ≥ 50 мг/м <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Краткосрочный курс (2-6 часов)</li><li>• Небольшие объемы гидратации (2-4 л)</li><li>• +/- добавление калия</li><li>• +/- добавление магния (8-16мЕ)</li></ul>
Цисплатин ≥ 100 мг/м <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рассмотреть добавление маннитола;</li><li>• Дробные введения?</li></ul>
Пациент с исходной гипертензией	<ul style="list-style-type: none"><li>• Тщательный контроль АД, диуреза;</li><li>• Скорректировать АД до начала терапии</li></ul>

## 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 <sup>2</sup>	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

## ПАРТНЕРЫ

---

# MERCK



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



ООО «Мерк»  
115054, Москва, ул. Валовая, д. 35  
Тел.: +7 (495) 937-33-05  
Веб-сайт: [www.merckgroup.com/ru-ru](http://www.merckgroup.com/ru-ru)  
Почта: [russia@merckgroup.com](mailto:russia@merckgroup.com)  
Официальный сайт Мерк Онкология в России  
<https://merck.oncology.ru/>

