

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ:

ОТ ПРОШЛОГО К БУДУЩЕМУ

Одним из событий XXI Российского онкологического конгресса (Москва, 14–16 ноября 2017 г.) стал симпозиум «Место цитотоксической терапии в XXI веке», организованный компанией «Верофарм». Ведущие российские онкологи обсудили позиции химиотерапии на современном этапе, практические аспекты и перспективы использования цитостатиков в противоопухолевой терапии.

CYTOTOXIC THERAPY: FROM PAST TO FUTURE

The symposium «The Role of Cytotoxic Therapy in the 21st Century» held by Veropharm was one of the events of the 21st Russian Cancer Congress (Moscow, November 14–16, 2017). The leading Russian oncologists discussed the role of chemotherapy at the current stage, practical aspects and prospects for using cytostatics in the antitumor therapy.

В работе симпозиума приняли участие:



Председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор **Сергей Алексеевич Тюляндин**



Национальный представитель ESMO, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук **Алексей Александрович Трякин**



Руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук **Николай Владимирович Жуков**



Старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук **Михаил Юрьевич Федянин**

Симпозиум открыл председатель Российского общества клинической онкологии, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор **Сергей Алексеевич Тюляндин**. Он отметил, что в течение длительного времени химиотерапия являлась основой противоопухолевой терапии. Ее использование как системного метода лечения позволило добиться определенных успехов. Применение цитостатиков показало, что системная терапия требуется даже на самых ранних этапах развития опухолевого процесса – так появилась адъювантная и неадъювантная терапия, которая позволяет существенным образом улучшить результаты лечения у пациентов с ранними стадиями. В настоящее время химиотерапия является основным методом лечения для больных с метастатическим и местнораспространенным процессом.

Хотя разновидностей гормоночувствительных опухолей не так много, они относятся к числу наиболее распространенных по частоте: это рак молочной железы, рак предстательной железы, рак тела матки. Гормонотерапия –

чаще всего один из этапов системной терапии, особенно у больных с метастатическим процессом.

«Таргетная терапия существенно улучшила результаты лечения пациентов, однако речь идет лишь о достаточно узкой группе больных с драйверными мутациями. Так, наиболее частая при немелкоклеточном раке легкого мутация гена EGFR встречается в европеоидной расе у 10% пациентов, в азиатской – несколько чаще, у 20%. При этом 90% пациентов не имеют этой драйверной мутации, которая может быть таргетирована».

Другой серьезной проблемой, по словам Сергея Алексеевича, является развитие резистентности к таргетным препаратам, особенно к ингибиторам тирозинкиназы первого поколения, что ограничивает возможности их применения. Немаловажным является и тот факт, что большинство опухолей характеризуются множественными генетическими нарушениями, активацией нескольких сигнальных путей, и в этих случаях сложно подобрать таргетную терапию.

Что касается иммунотерапии, то она, без сомнения, позволила сделать фантастический шаг вперед, в первую очередь в лечении меланомы и немелкоклеточного рака легкого, а также рака мочевого пузыря, рака почки,

рака головы и шеи. «Но несмотря на то что иммуноонкологические препараты воздействуют на универсальный механизм противоопухолевого иммунитета, многие опухоли достаточно слабо реагируют на этот вид терапии. Если подытожить сегодняшний опыт использования иммунотерапии, то она эффективна там, где не работает химиотерапия. Эффект зависит от многих факторов, таких как мутационная нагрузка, экспрессия PDL1, лимфоцитарная инфильтрация опухоли... Возможно, комбинация цитотоксических и иммуноонкологических препаратов, применяемых последовательно или одновременно, будет работать лучше, но пока это предмет для клинических исследований». Завершая свой обзор, проф. С.А. Тюляндин выразил уверенность в том, что химиотерапия еще долго будет оставаться основой системной терапии солидных опухолей.

В своем выступлении руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук **Николай Владимирович Жуков** затронул финансовые аспекты лекарственной терапии онкологических больных. Говоря о важности обсуждаемой проблемы, эксперт привел следующие данные: «Ежегодно в РФ регистрируется 600 тыс. новых случаев злокачественных опухолей, примерно 300 тыс. больных погибает. Если сопоставить эти цифры с населением городов России, то за год у нас заболевает количество людей, сопоставимое с населением Махачкалы, а умирает количество людей, сопоставимое с населением Якутска».

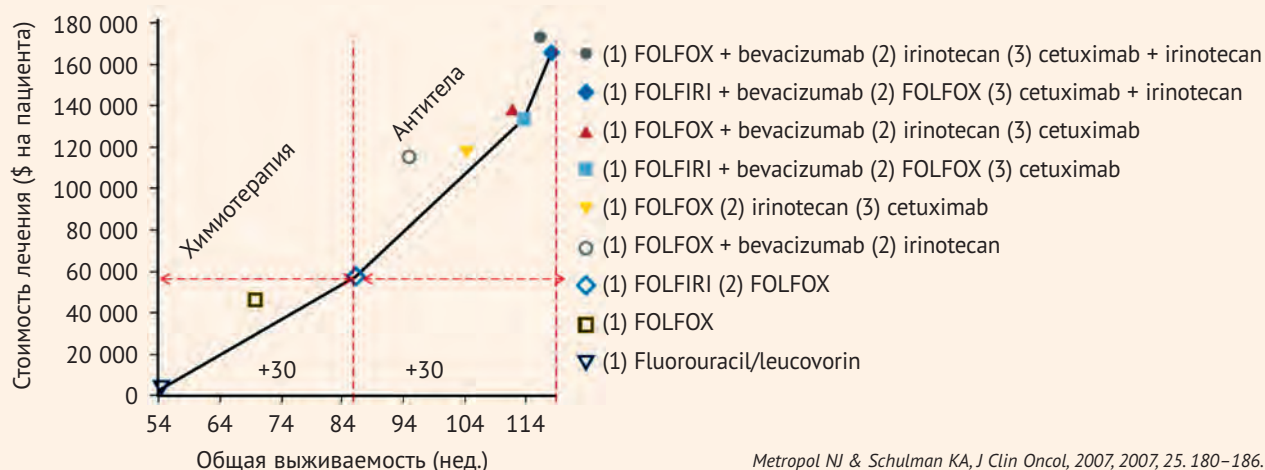
Развитие медицинской науки и фармацевтики, отметил докладчик, обеспечило стремительный прогресс в онкологии, появление все большего числа новых методов лечения и препаратов. «Казалось бы, это открывает блестящие перспективы, но здесь вмешивается уже не

медицинская, а финансовая составляющая. К сожалению, цена успеха не всегда прямо пропорциональна его масштабу, – подчеркнул Николай Владимирович. – Так, в свое время появление иринотекана и оксалиплатина позволило значительно увеличить медиану выживаемости пациентов с колоректальным раком (КРР) на 30 недель. При этом затраты на лечение были несопоставимы со стоимостью таргетной терапии, которая обеспечивала те же дополнительные 30 недель медианы выживаемости» (рис. 1).

Химиотерапия и эндокринотерапия при лечении многих видов опухолей остаются базисом, который дополняют появляющиеся новые методы

Финансовая токсичность, т. е. ситуация, когда стоимость лекарственной терапии возрастает настолько, что не может быть обеспечена системой здравоохранения, представляет проблему во всем мире. Как в условиях жестко ограниченного бюджета спасти наибольшее количество жизней? Отвечая на этот вопрос, эксперт обратился к опыту зарубежных стран, где существуют разные рекомендации – базовые, основные, усиленные и максимальные, что, в зависимости от доступного уровня финансирования, является правильным подходом (рис. 2). По мнению Николая Владимировича, в первую очередь необходимо обеспечить возможность получения базовой терапии для всех пациентов (рис. 3). «Есть фундамент, основа, то, без чего вообще нельзя обойтись. И если у вас нет денег на тамоксифен при раке молочной железы или нет средств или нет средств на банальную кастрацию при метастатическом раке предстательной железы, на ее облучение, вопрос о дальнейшем лечении не стоит. Сначала нужно обеспечить базу и только после этого переходить на следующий уровень, – подчеркнул докладчик. – Именно так построены нормальные системы здравоохранения».

Рисунок 1. Цена успеха часто непропорциональна его размеру



Metropol NJ & Schulman KA, J Clin Oncol, 2007, 2007, 25. 180–186.

Рисунок 2. Уровни оказания помощи при РМЖ

- **Базовый** – ключевые ресурсы и фундаментальные манипуляции, которые абсолютно необходимы для функционирования системы помощи, обычно требуют однократного контакта с пациентом.
- **Ключевой** – методики, предусматривающие значимое улучшение основных результатов (выживаемости) по сравнению с базовым уровнем, но не требующие значимых расходов и развитой инфраструктуры. Подразумевает как однократный, так и многократный контакт с пациенткой.
- **Продвинутый** – использование дополнительных опций, которые не являются жизненно важными, но могут приводить к дальнейшему улучшению некоторых результатов лечения, увеличивать количество и качество терапевтических опций, предоставляя выбор варианта лечения.
- **Максимальный** – высокочувствительный уровень оказания помощи, доступный лишь некоторым высокообеспеченным странам и/или предусмотренный рекомендациями, не учитывающими вопрос финансовой доступности. **При ограниченности ресурсов дополнительные манипуляции, предусмотренные данным уровнем, должны пользоваться меньшим приоритетом, чем манипуляции базовых уровней, в связи с крайне высокой ценой и невозможностью широкого использования.** Возможность оказания помощи данного уровня обусловлена адекватным функционированием и возможностью оказания помощи более базовых уровней

В связи с этим становится очевидным, насколько важную нишу занимают цитотоксические препараты в терапии опухолей. Иллюстрируя этот тезис, эксперт привел сравнение с пирамидой потребностей Маслоу (рис. 4). «Новые появляющиеся препараты, таргетные, иммуноонкологические – тоже часть лечения. Но они не должны вытеснять химиотерапевтическую составляющую, – пояснил Николай Владимирович, – они являются дополнением. Большинство препаратов, включенных в современные рекомендации, – это цитостатики, гормональные препараты, с некоторыми добавлениями таргетных препаратов и иммунотерапии». Потенциал химиотерапии для совершенствования ее как метода есть. Так, в ближайшее время стоит ожидать появления диагностических тестов для таргетизации химиотерапии, что, несомненно, улучшит результаты лечения пациентов.

Завершая доклад, Николай Владимирович выразил уверенность в том, что химиотерапия и гормонотерапия при лечении многих видов опухолей остаются базисом, который дополняют появляющиеся новые методы.

Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний. Ежегодно в мире выявляется более 1 360 000 новых случаев КРР, при этом почти половина больных умирают. В России же показатели смертности от КРР еще выше. Ключевым вопросам терапии пациентов с метастатическим КРР был посвящен доклад Национального представителя ESMO, главного научного сотрудника отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктора медицинских наук **Алексея Александровича Трякина**. В начале выступления эксперт привел данные М.Ю. Федянина, отражающие реальную статистику оказания помощи

пациентам с мКРР в российских регионах. Так, всего 34–40% пациентов со II и III стадией КРР получают адъювантную химиотерапию; около 40% больных начинают лечение с монотерапии фторпиримидинами; бевацизумаб в первой линии получают 14% больных, анти-EGFR-антитела – всего лишь 5% пациентов, а в ряде регионов больные не получали никакой адъювантной химиотера-

Рисунок 3. Подход, сохраняющий относительное равенство права на жизнь



Рисунок 4. Пирамида «потребностей»



Рисунок 5. I линия: монотерапия, дуплеты, триплеты



пии. При этом, согласно данным того же исследования, отсутствие адъювантной химиотерапии и монотерапия фторпиримидинами в первой линии были независимыми факторами, которые предсказывали ухудшение выживаемости. Как в условиях нехватки финансирования повысить эффективность лечения и, располагая минимумом средств, добиться максимальных результатов? По мнению Алексея Александровича, существует несколько вариантов решения этой проблемы.

Во-первых, важно, чтобы пациенты с мКРП получали три активных химиопрепарата – фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан в комбинации или последовательно, поскольку было доказано, что продолжительность жизни таких больных достоверно выше (Grothey A., 2005 г.) (рис. 5).

Важно, чтобы пациенты с мКРП получали три активных химиопрепарата – фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан – в комбинации или последовательно, поскольку было доказано, что продолжительность жизни таких больных достоверно выше

Монотерапию фторпиримидинами следует оставить для ослабленных, очень пожилых больных, в остальных же случаях лучше использовать двойные комбинации (фторпиримидины с оксалиплатином, бевацизумабом или иринотеканом). По мнению эксперта, не стоит начинать лечение большинства пациентов с монотерапии фторпиримидинами.

Один из путей повышения эффективности терапии – применение тройных комбинаций. Это позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов при умеренном росте токсичности. Если необходимо добиться циторедукции, перевести нерезектабельные метастазы

в резектабельные, то приоритет следует отдавать режиму FOLFOXIRI. Для достижения контроля над болезнью можно использовать любую из двойных комбинаций (рис. 6).

Важным вопросом является продолжительность терапии, отметил эксперт. Как долго лечить пациента – до прогрессирования болезни, до ухудшения качества жизни или нужно остановиться после какого-то фиксированного числа курсов? Ограничивающим фактором здесь, конечно же, является токсичность терапии, выражающаяся, например, в развитии хронической полинейропатии при назначении оксалиплатина.

Реинтродукция, или повторное применение препарата, – одна из интересных возможностей, которая позволяет добиться контроля болезни при снижении токсичности терапии

Реинтродукция, или повторное применение препарата, – одна из интересных возможностей, которая позволяет добиться контроля болезни при снижении токсичности терапии. В исследовании OPTIMOX путем повторного назначения режима FOLFOX или XELOX у половины пациентов удалось достичь стабилизации либо частичного, или даже полного ответа, т.е. добиться контроля болезни у больных с, казалось бы, рефрактерным заболеванием (рис. 7). Алексей Александрович также привел данные de Gramont A. (2007), который проанализировал кривые выживаемости в нескольких клиниках Франции. При прогрессировании заболевания пациентов переводили на оксалиплатин, и, таким образом, только за счет повторного применения ранее эффективного препарата удалось значительно увеличить продолжительность жизни больных (рис. 8). «При этом, – подчеркнул эксперт, – нужно не забывать о том,

Рисунок 6. Тройные vs. двойные комбинации: большая эффективность при умеренном росте токсичности

Режим	N	ЧОО	PFS, мес.	OS, мес.	Автор
FOLFIRI ± оксали	122 122	41% 66%	6,9 9,9	16,7 23,6	Falcone JCO 2007
FOLFIRI/бева ± оксали	256 252	53% 65%	9,7 12,2	25,8 29,8	Falcone NEJM 2015
FOLFOX/бева ± иринотекан	39 41	62% 81%	–	–	Grunberger Ann Oncol 2015
FOLFOX/бева ± иринотекан	121 121	60% 79%	9,8 12	–	Schmoll ESMO 2016
FOLFIRI ± оксали	3–4 ст.: диарея 12% → 20%, ФН 3% → 5%				Falcone JCO 2007
FOLFIRI/бева ± оксали	3–4 ст.: диарея 11% → 19%, ФН 6% → 9%, SAE 19% → 20%				Falcone JCO 2007

Рисунок 7. Реинтродукция оксалиплатина в исследовании OPTIMOХ

Интервал	Число больных	CR+PR	Стабилизация	Прогрессирование
<6	116	15%	30%	52%
6–12	148	24%	39%	24%
>12	66	35%	36%	11%

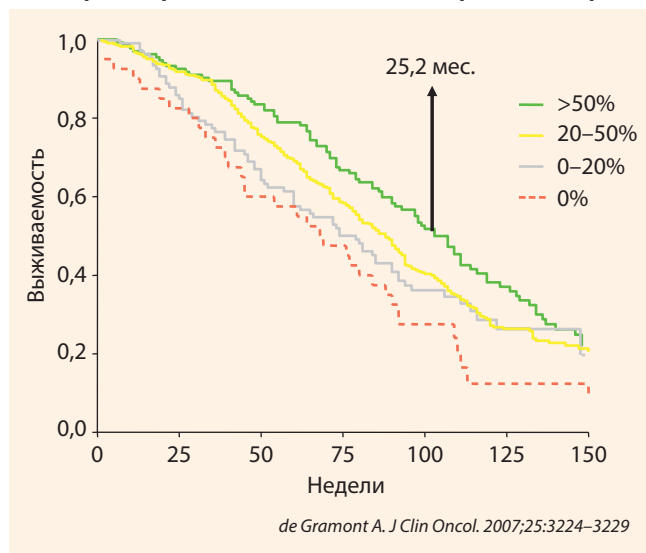
Эффект/стабилизацию от повторного применения оксалиплатина возможно достичь у половины пациентов даже при коротком интервале до прогрессирования

что полный перерыв в лечении ухудшает выживаемость при неблагоприятных факторах прогноза. Поэтому оптимальной стратегией на сегодняшний день представляется прерывистое лечение (12–16 недель FOLFOX/XELOX) с последующей монотерапией фторпиримидинами до прогрессирования».

Подводя итог, Алексей Александрович подчеркнул, что первичной задачей здравоохранения является 100%-ное обеспечение больных адекватной адъювантной химиотерапией, и перечислил основные этапы оптимизации лекарственной терапии мКРП в условиях недостаточного финансирования (рис. 9).

Герминогенные опухоли (ГО) – наиболее частый вариант злокачественной опухоли у мужчин в возрастной группе от 17 до 35 лет. В то же время эта форма злокачественных новообразований отличается высокой чувствительностью к современным противоопухолевым препаратам, что открывает широкие возможности для лечения пациентов даже при наличии отдаленных метастазов. Об этом рассказал в своем докладе

Рисунок 8. OPTIMOХ 1: выживаемость в зависимости от % повторного применения оксалиплатина в разных центрах



старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук **Михаил Юрьевич Федянин**. Как объяснил эксперт, существуют биологические предпосылки к тому, что герминогенные опухоли чувствительны к стандартной химиотерапии: низкая частота мутаций, отсутствие выраженной внутриопухолевой гетерогенности, а также сохранение в опухоли активных механизмов апоптоза.

Стандартный режим ВЕР должен назначаться абсолютно адекватно. Снижение дозы или увеличение интервалов введения препаратов повышает риск прогрессирования болезни и гибели пациента в дальнейшем

Докладчик напомнил, что с 1987 г. до настоящего времени золотым стандартом 1-й линии терапии пациентов с ГО является режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Важно ли сохранять дозовую интенсивность режима ВЕР или же можно снижать дозу препаратов с целью уменьшения отдаленной токсичности? Михаил Юрьевич сослался на результаты собственного анализа, проведенного на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Как оказалось, в группе благоприятного прогноза необходимо поддерживать дозы этопозида и цисплатина на уровне не ниже 80%, а в группах промежуточного и неблагоприятного прогнозов недопустимо снижение доз ни одного из трех препаратов; в группе неблагоприятного прогноза поддержание интенсивности дозового режима являлось независимым прогностическим фактором. «Таким образом, стандартный режим ВЕР должен назначаться абсолютно адекватно, – заключил эксперт. – Снижение дозы или

Рисунок 9. Этапы оптимизации ХТ в условиях недостаточного финансирования

- I.
Обеспечить полноценную ХТ, включая длительные инфузии, порты
- II.
• цетуксимаб/панитумумаб для потенциально резектабельных метастаз в печень (на первые 4–6 курсов терапии);
- III.
• бевацизумаб в I–II линии терапии (особенно при правосторонних опухолях)
• цетуксимаб/панитумумаб – отдельным пациентам в I линии (wtRAS/BRAF, слева), кому критично достижение объективного ответа;
остальным пациентам (wtRAS/BRAF, слева) – в III линии
- IV.
• регорафениб в III–IV линии терапии;
• афлиберцепт во второй линии терапии

«ВЕРОФАРМ» (группа Abbott)

Один из лидеров фармацевтической отрасли в России



20

ЛЕТ ИСТОРИИ
РАБОТЫ
В ФАРМИНДУСТРИИ

БОЛЕЕ
300

ПРЕПАРАТОВ В ПОРТФЕЛЕ
(онкология, гастроэнтерология,
дерматология, женское здоровье и др.)

- Лидер в производстве онкологических препаратов для ЛПУ России (в упаковках)
- Более **300** препаратов в портфеле (онкология, гастроэнтерология, дерматология, женское здоровье и др.)
- Уникальный ассортимент удобных дозировок и форм выпуска
- Производство по стандартам GMP
- Экспертный опыт мирового лидера Abbott для обеспечения качества продукции

* В 2017 г. компания «Верофарм» заняла наибольшую долю на российском рынке онкопрепаратов в натуральном выражении (19,5%) с объемом продаж порядка 2,7 млн упаковок по данным IQVIA.

Реклама. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

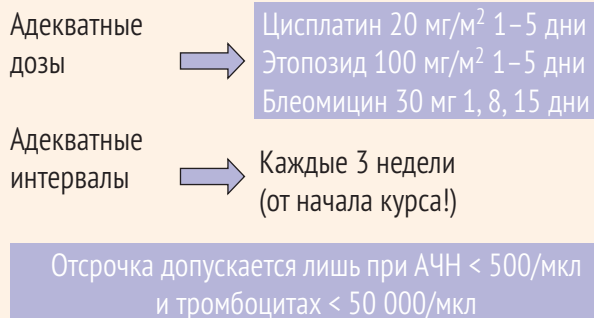
увеличение интервалов введения препаратов повышает риск прогрессирования болезни и гибели пациента в дальнейшем» (рис. 10).

С другой стороны, имеет ли смысл увеличивать интенсивность дозы и сокращать интервал введения до 2 недель вместо 3? Результаты исследования, в котором изучался данный подход, оказались обнадеживающими: показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования в группах благоприятного и промежуточного прогнозов находились на уровне 92–94%, в группе неблагоприятного прогноза – 50% с учетом приемлемой переносимости терапии (рис. 11). Поиск других возможностей усиления эффективности, например добавление к ВЕР паклитаксела, применение высокодозной химиотерапии

Рисунок 11. Ускоренная схема химиотерапии БЭП (блеомицин, этопозид, цисплатин) метастатической герминогенной опухоли: мультицентровое исследование II фазы, проведенное Австралийской и Новозеландской группой исследований рака уrogenитальной системы и предстательной железы (ANZUP)

Критерий	Хороший прогноз (n = 15)	Средний прогноз (n = 16)	Плохой прогноз (n = 12)
Целесообразность лечения, n (%)			
Да	12 (80)	13 (81)	12 (100)
Нет	0	3 (19)	0
Неоцененные	3 (20)	0	0
Наилучший ответ, n (%)			
Полный ответ (ПО) на химиотерапию	13 (87)	8 (50)	1 (8)
ПО на химиотерапию + операция	2 (13)	5 (31)	3 (25)
Нерезецированная болезнь после операции	0	0	0
Остаточная болезнь с отрицательными показателями маркеров	0	2 (13)	3 (25)
Неполный ответ	0	1 (6)	5 (42)
Продолжительная полная ремиссия сроком 12 месяцев, n (%)			
Да	15 (100)	15 (94)	5 (42)
Нет	0	1 (6)	7 (58)
Прогрессирование (рецидив или смерть), n (%)			
Да	1 (6)	1 (6)	6 (50)
Нет	14 (93)	15 (94)	6 (50)
Смерть, n (%)			
Да	0	1 (6)	0
Нет	15 (100)	15 (94)	12 (100)
Выживаемость без прогрессирования заболевания в течение 2 лет (%)	92	94	50
Общая выживаемость в течение 2 лет (%)	100	93	100
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода	14 (33)	16 (38)	12 (29)
Форсированная жизненная емкость легких	41 (98)	1 (2)	0
Режим 1 раз в 2 недели не является стандартным и проводится дальнейшее его исследование в рамках 3 фазы			
Annals of Oncology, 2014, 25: 143-148.			

Рисунок 10. Интенсивность дозового режима ВЕР



в 1-й линии, не увенчался успехом: было отмечено усиление токсичности, но общая выживаемость не отличалась относительно группы сравнения.

«Для пациентов с рецидивами ГО золотым стандартом лечения признан режим TIP, содержащий паклитаксел, ифосфамид и цисплатин, – отметил эксперт. – В случаях химиорефрактерной опухоли оптимальным подходом является хирургическое лечение. Что же касается эффективности высокодозной химиотерапии по сравнению со стандартной терапией, то анализ данных более 1500 пациентов с рецидивом, распределенных по пяти когортам в зависимости от прогноза (от очень высокого до очень низкого риска прогрессирования), показал, что во всех случаях более эффективным оказался высокодозный режим, за исключением группы низкого риска». В заключение Михаил Юрьевич сообщил, что в настоящее время проводится рандомизированное исследование 3-й фазы TIGER, в котором сравнивается классический вариант режима TIP с высокодозной химиотерапией у больных с рецидивом ГО.

Существуют биологические предпосылки к тому, что герминогенные опухоли чувствительны к стандартной химиотерапии: низкая частота мутаций, отсутствие выраженной внутриопухолевой гетерогенности, а также сохранение в опухоли активных механизмов апоптоза

Итоги симпозиума подвел Сергей Алексеевич Тюлядин, подчеркнув, что классическая противоопухолевая терапия остается фундаментом лечения многих видов злокачественных опухолей, и потенциал ее применения не исчерпан. «Правильно используя дозы препаратов, комбинации и последовательность их применения в сочетании с таргетной терапией, – заверил докладчик, – можно существенно улучшить результаты лечения».



Материал подготовила Людмила Головина
VERCIS180467 от 18.06.2018