

А.М. ЛОЖКИНА, М.А. СВИРИДЕНКО, А.О. ЧЕРЕМНЫХ, Е.А. ФИЛИПОВА, М.А. УРТЕНОВА, С.В. ОДИНЦОВА, С.В. ОРЛОВ
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО (АЛК+)

ХИМИОТЕРАПИЕЙ НА ОСНОВЕ ПЕМЕТРЕКСЕДА

В статье рассмотрены клинический случай АЛК-позитивного немелкоклеточного рака легкого с АЛК-мутацией и его длительное лечение химиотерапевтическим препаратом пеметрексед в первой линии с дальнейшей поддерживающей терапией пеметрекседом.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, пеметрексед, поддерживающая терапия.

A.M. LOZHKINA, M.A. SVIRIDENKO, A.O. CHEREMNYKH, E.A. FILIPPOVA, M.A. URTEANOVA, S.V. ODINTSOVA, S.V. ORLOV
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, St.Petersburg, Russia

CLINICAL CASE OF LONG-TERM PEMETREXED-BASED CHEMOTHERAPY TREATMENT FOR PULMONARY ADENOCARCINOMA (ALA +)

The article describes a clinical case of ALK-positive non-small cell lung cancer and its long-term treatment with a chemotherapy drug pemetrexed as first-line regimen followed by pemetrexed maintenance therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, pemetrexed, maintenance therapy.

Рак легкого – один из самых распространенных видов рака и ведущая причина смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Около 80% случаев приходится на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который, как правило, выявляется на поздних стадиях заболевания. Более 70% больных НМРЛ обращаются с распространенным или метастатическим опухолевым процессом IIIB или IV стадии заболевания, т. к. выявить и определить рак легкого максимально точно и вовремя удается не всегда [2].

В настоящее время большинство больных с НМРЛ подлежат лекарственной терапии. Современный подход к лекарственной терапии НМРЛ включает применение цитотоксических препаратов, таргетных препаратов (при наличии мутаций) и ингибиторов контрольных точек (при определении экспрессии PDL-1). Однако следует отметить, что инновационные препараты (таргетные и иммунонаправленные молекулы), как правило, не являются альтернативой химиотерапии (ХТ). Оптимальным режимом терапии являются комбинации цитотоксических препаратов с таргетными и препаратами иммунотерапии или последовательное применение видов лекарственной терапии, что приводит к увеличению общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП).

В 2017 г. FDA в ускоренном порядке (после получения результатов исследования KEYNOTE-024) одобрило применение пеметрекседа в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины в первой линии лечения больных метастатическим немелкоклеточным НМРЛ с отсутствием мутации EGFR или перестройки АЛК

(KEYNOTE-189). Данное решение учитывает тот факт, что комбинация различных вариантов лекарственной терапии позволяет достичь улучшения отдаленных результатов лечения больных метастатическим НМРЛ.

Современный подход к лекарственной терапии НМРЛ включает применение цитотоксических препаратов, таргетных препаратов (при наличии мутаций) и ингибиторов контрольных точек (при определении экспрессии PDL-1)

При НМРЛ эффективны двухкомпонентные химиотерапевтические режимы на основе производных платины в комбинации с этопозидом, винорельбином, гемцитабином, таксанами, пеметрекседом. Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных немелкоклеточным НМРЛ в рандомизированных исследованиях показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином [3]. Впервые клиническое использование пеметрекседа было разрешено в 2004 г. FDA на основании данных исследований III фазы по прямому сравнению монотерапии цисплатином и комбинации цисплатин/пеметрексед при мезотелиоме плевры. Использование пеметрекседа в сочетании с цисплатином значительно увеличило как ОВ (на 3 мес.), так и общую эффективность лечения [4]. Довольно успешно пеметрексед стал применяться при НМРЛ на основании результатов исследований III фазы в 2004 г. Он был зарегистрирован в качестве второй линии у пациентов с распространенной формой НМРЛ, а в 2008 г. – в качестве первой линии лечения в комбинации с цисплатином [5, 6].

Многоцелевой антиметаболит пеметрексед представляет собой антифолат, механизм действия которого заключается в ингибировании синтеза пуринов и пириимидинов (в исследованиях *in vitro* он блокирует не менее трех различных энзимов в синтезе фолатов: тимидилатсинтазу, дигидрофолатредуктазу и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу) [7]. В настоящее время пеметрексед имеет широкий спектр показаний при неплоскоклеточном НМРЛ: в качестве первой и второй линий ХТ в сочетании с платиновыми препаратами и в монотерапии у пациентов пожилого возраста или статусом ECOG 2 балла, в качестве поддерживающей терапии НМРЛ, терапии ALK-позитивного рака легкого [8] и НМРЛ с мутацией EGFR, а также при непереносимости или неэффективности таргетной терапии [9].

Комбинация пеметрекседа с цисплатином у больных неплоскоклеточным НМРЛ в рандомизированных исследованиях показала преимущество по сравнению с комбинацией с гемцитабином

Побочные реакции, возникающие при терапии пеметрекседом, наблюдаются со стороны системы кроветворения, пищеварительного тракта, а также в виде дерматологических проявлений. Так, нейтропения (3–4-я степень токсичности) наблюдается у 5% больных, фебрильная нейтропения – у 1,9%; диарея возникает у 12,8% пациентов (все степени, 3–4-я степень – у 0,4%); стоматиты наблюдаются у 14,7% пациентов (все степени, 3–4-я степень – у 1,1%); кожная сыпь – у 15% больных (все степени) [10].

Для лечения пожилых пациентов (старше 70 лет) или молодых с физикальным статусом 2 балла в качестве варианта лечения может быть рекомендована монотерапия пеметрекседом. С учетом того, что гематологическая и негематологическая токсичность при применении пеметрекседа имеет легкую степень выраженности и получен средний уровень эффективности в первой линии терапии у пациентов, имеющих противопоказания к платиносодержащим схемам, пеметрексед включен в рекомендации по лечению данной группы пациентов, для которых ранее подобрать эффективную противоопухолевую терапию представлялось трудной задачей [11].

Пеметрексед также показал выраженное и клинически значимое увеличение ОВ при проведении поддерживающей терапии после достижения контроля над опухолью у пациента. М.Н. Cohen et al. [12] опубликовали результаты исследований, в ходе которых оценивалась эффективность поддерживающей терапии пеметрекседом после проведения 4 курсов индукционной ХТ с платиновыми дуплетами (цисплатин/карбоплатин в сочетании с гемцитабином, винорельбином, паклитакселом или доцетакселом). Эффективность поддерживающей терапии была продемонстрирована по всем параметрам: медиана времени до прогрессирования составила 4,0 мес. против 2,0 мес., общая выживаемость – 13,4 мес. и 10,6 мес. в пользу пеметрекседа.

ALK-позитивный НМРЛ чаще всего встречается у некурящих либо малокурящих людей, а также у лиц молодого возраста. Этот вид рака часто диагностируется на III–IV стадии заболевания, т. к. ранние стадии протекают бессимптомно. Чаще всего метастазированию подвергаются лимфатические узлы, головной мозг, надпочечники и печень. При поражении гена ALK (киназа анапластической лимфомы) происходит выработка патологически измененного белка, который вызывает активный и быстрый рост раковых клеток [13].

В терапии пациентов с НМРЛ с транслокацией гена ALK пеметрексед также занимает достойное место с учетом низкой эффективности других химиотерапевтических схем при данном подтипе опухоли [14]. Так, клиническое исследование III фазы сравнения таргетного препарата кризотиниб и комбинации пеметрексед/карбоплатин 4 курса с дальнейшей поддерживающей терапией пеметрекседом у пациентов с ALK-мутацией показало время безрецидивной выживаемости 10,9 мес. и 7,0 мес. соответственно [15]. С учетом хорошей переносимости пеметрекседа это позволяет рекомендовать его пациентам с НМРЛ с транслокацией ALK после прогрессирования или при непереносимости таргетных препаратов. Также отмечена эффективность пеметрекседа у пациентов с НМРЛ с метастазами в головной мозг [16].

В настоящее время в нескольких клинических исследованиях при НМРЛ с ALK транслокацией изучается эффективность комбинации (интеркалирующие или интермиттирующие режимы) с применением различных таргетных препаратов с пеметрекседом.

Представляем *клинический случай* лечения пациентки в ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (отдел клинической онкологии).

Пациентка Г., 1951 г. р. (64 года).

При плановой флюорографии (ФЛГ) в октябре 2013 г. выявлено образование правого легкого, метастазы в другую долю и лимфоузлы средостения. При фибробронхоскопии (ФБС) от 11.10.2013 г. (выполнено в Закарпатской области Украины) – подозрение на рак промежуточного бронха. Гистология № 25451 – злокачественный карциноид. Процесс расценен как неоперабельный рак промежуточного бронха правого легкого.

В терапии пациентов с НМРЛ с транслокацией гена ALK пеметрексед также занимает достойное место с учетом низкой эффективности других химиотерапевтических схем при данном подтипе опухоли

Самостоятельно обратилась в НИИ онкологии (Санкт-Петербург), где 11.11.2013 г. была выполнена МСКТ: в обоих легких определялись множественные очаги с неровными контурами размером до 25 x 22 мм, лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов. По данным ФБС от 13.11.2013 г. – перибронхиальный рак среднедолевого бронха с переходом на нижнедолевой, промежуточ-

Рисунок 1. Компьютерная томография. Очаг в правом легком до начала лечения

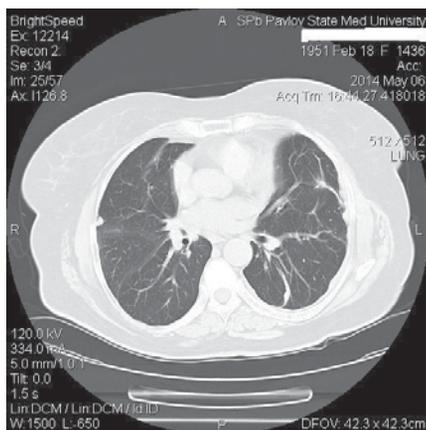


Рисунок 2. Компьютерная томография. Вторично измененные лимфатические узлы средостения до начала лечения

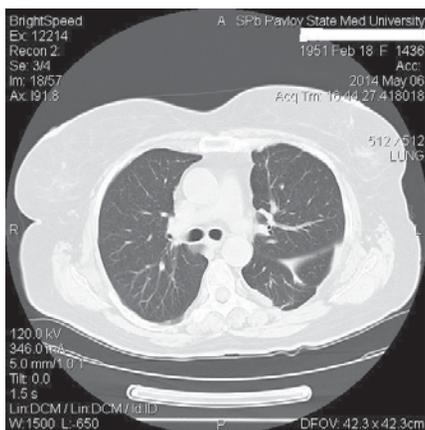
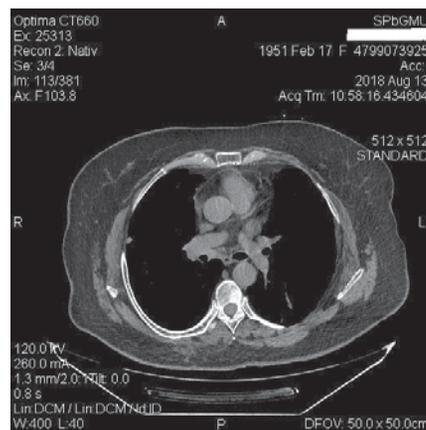


Рисунок 3. Компьютерная томография. Стабилизация заболевания на фоне лечения. Очаг в правом легком



ный. При пересмотре опухолевых образцов от 11.10.2013 г. – препараты низкого качества, низкодифференцированная опухоль трабекулярного строения. Необходимо иммуногистохимическое исследование (ИГХ).

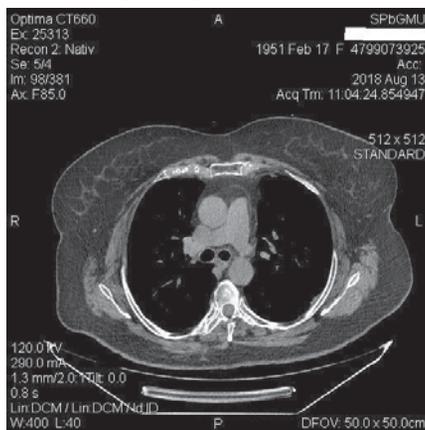
23.12.2013 г. пациентке была выполнена торакотомия слева, метастазэктомия.

По данным ИГХ послеоперационного материала № 14141-51/324164 от 07.03.2014 г. аденокарцинома легкого. При молекулярно-генетическом исследовании опухоли с помощью ПЦР (проводилось проф. Е.Н. Имянитовым) выявлена транслокация EML4ex13/ALKex20(V.1).

Больная была направлена в ПСПБГМУ им. И.П. Павлова 16.06.2014 г. с жалобами на выраженную слабость, одышку при умеренной физической нагрузке, непродуктивный кашель (рис. 1, 2).

С 20.08.2014 г. получила 6 циклов: пеметрексед 500 мг/м², суммарно 1000 мг, 1 раз в 3 нед., цисплатин 75 мг/м², суммарно 150 мг, 1 раз в 3 нед. С 30.12.2014 г. получает поддерживающую терапию пеметрекседом 500 мг/м², суммарно 1000 мг 1 раз в 3 нед. Лечение переносит удовлетворительно, в качестве стандартной премедикации пациентка получает дексаметазон 4 мг 2 раза накануне, в день и через день после в/в введения ХТ, также постоянно получает фолиевую кислоту 1000 мкг и цианокобаламин 1000 мг 1 раз в 9 нед. Осложнения лечения: нейтропения 1–2 степени. Результаты: жалоб на кашель и выраженную одышку не предъявляет с октября 2014 г., также отмечает улучшение общего самочувствия. Лечение переносит удовлетворительно, осложнения лечения: нейтропения 1–2 степени (при комбинации пеметрекседа с цисплатином).

Рисунок 4. Компьютерная томография. Стабилизация заболевания на фоне лечения. Вторично измененные лимфатические узлы средостения



Наилучший ответ по данным КТ – стабилизация заболевания, которая сохраняется по данным от 13.08.2018 г. (рис. 3, 4).

К настоящему времени больная получает терапию пеметрекседом уже на протяжении 50 мес. (более 4-х лет). При оценке объективного ответа сохраняется стабилизация заболевания, качество жизни и переносимость терапии удовлетворительные.

Данный клинический случай показывает возможность длительного применения пеметрекседа в первой линии с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом при ALK-позитивном НМРЛ с хорошей переносимостью, длительным, стойким клиническим эффектом. В настоящее время для лечения ALK-

позитивного НМРЛ зарегистрированы и широко применяются таргетные препараты (кризотиниб, серитиниб, алектиниб, бригантиниб, лорлатиниб), в то время как метод ХТ используется все реже. Однако, учитывая актуальность проблемы рака легкого по всему миру, позднюю диагностику заболевания, малую доступность выполнения молекулярно-генетического анализа опухоли с целью выявления мутации и назначения таргетных препаратов в регионах из-за высокой стоимости метода и препаратов, а также возможность применения пеметрекседа как альтернативного лечения при формировании резистентности на фоне приема таргетной терапии и /или при токсической непереносимости таргетных препаратов, можно сделать вывод о необходимости более широкого применения препарата при данном заболевании. При более низкой стоимости препарат эффективен и хорошо переносится. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.



Время для того, что важно

veropharm
Веротрексед®
пеметрексед

лиофилизат для приготовления раствора
для инфузий, 100 мг и 500 мг

- Рекомендован в первой линии местнораспространенного или метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого¹
- Увеличивает продолжительность жизни у пациентов с аденокарциномой до 12.6 месяцев²
- Применяется в качестве поддерживающей терапии



Ссылка на инструкцию
[https://products.veropharm.ru/
upload/iblock/0f4/
0f41af792c16e3ade17400f66f565e52.pdf](https://products.veropharm.ru/upload/iblock/0f4/0f41af792c16e3ade17400f66f565e52.pdf)

Международное непатентованное наименование (МНН): пеметрексед. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит. **Показания к применению:** местнораспространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого; злокачественная мезотелиома плевры. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; Миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов <1 500/мкл, тромбоцитов <100 000/мкл); Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) <45 мл/мин); Беременность, период грудного вскармливания; Детский возраст (отсутствии данных по безопасности и эффективности); Одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки.

¹ Рекомендации РУССКО по лечению немелкоклеточного неплоскоклеточного рака легкого. Коллектив авторов: Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д. DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-28-42

² The Oncologist 2009;14:253-263. The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. GIORGIO SCAGLIOTTI, NASSER HANNA, FRANK FOSSELLA, et al.

ООО «ВЕРОФАРМ», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.
Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28. E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru. РУ №: ЛП-0045-49 от 20.11.2017.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь полной инструкцией по применению. На правах рекламы. VERPMTR180700 от 03.10.2018

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 (2012). <http://globocan.iarc.fr>.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*, 2016 Apr, 4(8): 150.
- Практические рекомендации RUSSCO, версия 2017: 34/ Practical recommendations RUSSCO, version 2017: 34.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 2636–2644.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1589–1597.
- Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3543–3551.
- Chen VJ, Gosssett LS et al. LY231514, a pirrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate requiring enzymes. *Cancer Res*, 1997, 57: 1116–1123.
- Shaw AT, Varghese AM, Solomon BJ et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, August 10, 2012 [Epub ahead of print].
- Chih-Jen Yang, Ming-Ju Tsai, Jen-Yu Hung et al. Pemetrexed had significantly better clinical efficacy in patients with stage IV lung adenocarcinoma with susceptible EGFR mutations receiving platinum-based chemotherapy after developing resistance to the first-line gefitinib treatment. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 1579–1587.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(9): 1589–1597.
- Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V et al. Single-agent pemetrexed or sequential pemetrexed/gemcitabine as front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients or patients ineligible for platinum-based chemotherapy: a multicenter, randomized, phase II trial. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 221–229.
- Cohen MH, Cortazar P, Justice R, Pazdur R. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncologist*, 2010, 15(12): 1352–1358.
- Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 2081.
- Jo J, Kim SH, Kim YJ, Lee J et al. Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy in Comparison to Non-Pemetrexed-based Chemotherapy in Advanced, ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer. *Yonsei Med J*, 2018 Mar, 59(2): 202–210. doi: 10.3349/ymj.2018.59.2.202.
- Solomon BJ, Mok T, Kim D-W et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society*, 2014 Dec 4.
- Bearz A, Garassino I, Tiseo M et al. Activity of Pemetrexed on brain metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, 2010, 8: e3–e5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ложкина Александра Михайловна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черемных Антонина Оскаровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Свириденко Мария Александровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Одинцова Светлана Валентиновна – к.м.н., врач-онколог, КДЦ Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Филиппова Елена Александровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Уртенова Магарипа Анзоровна – младший научный сотрудник отдела торакальной хирургии клиники экстренной хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Орлов Сергей Владимирович – чл.-корр. РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия