



медицинский совет

2017 | № 14

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



О
Н
К
О
Л
О
Г
И
Я

ФТОРАФУР®

Tegafur

Туморактивируемый¹ оригинальный
фторпиримидин

Проверено временем
доказано жизнью



- Фторафур® – безопасная и эффективная альтернатива длительным инфузиям 5-ФУ при предоперационной химиолучевой терапии неоперабельного РПК^{2,5}
- Частота общего ответа при комбинации Фторафура® с Лейковорином в 2 раза выше ($p < 0,004$) в сравнении с режимом Мейо при метастазах КРР⁴
- Фторафур® обеспечивает лучшую переносимость и качество жизни в сравнении с 5-ФУ³

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Komatsu T et al. *Clinical Cancer Research* Vol. 7, 675–681, March 2001
2. J. A. DIAZ-GONZALEZ et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 5, pp. 1378–1384, 2005.
3. Ron G.I. et al. *Anti Cancer Drugs* 1996; 7:649-654
4. M. Nogue, et al. *European Journal of Cancer* 41 (2005) 2241-2249
5. A. CALVO et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 5, pp. 1264–1270, 2001



Один из лидеров фармацевтической
отрасли в России*



20 ЛЕТ ИСТОРИИ
РАБОТЫ
В ФАРМИНДУСТРИИ

2 ГОДА
В СОСТАВЕ ГРУППЫ Abbott –
лидера мировой отрасли
здравоохранения

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

* В 2016 г. компания «ВЕРОФАРМ» заняла наибольшую долю на российском рынке онкопрепаратов в натуральном выражении (16,6%) с объемом продаж порядка 1,9 млн упаковок по данным QuintilesIMS



Достоинства ПОЗИЦИИ

- Широкий спектр активности в отношении опухолевых клеток¹
- Доцетаксел рекомендован² для химиотерапии наиболее распространенных³ злокачественных новообразований⁴
- Удобная лекарственная форма — без промежуточного разведения

veropharm
Таутакс[®]
Доцетаксел



Форма выпуска:
концентрат для приготовления
раствора для инфузий 20 мг/мл

Флаконы:

20 мг/1 мл
40 мг/2 мл
80 мг/4 мл
110 мг/5,5 мл
120 мг/6 мл
150 мг/7,5 мл
160 мг/8 мл

Ознакомиться с инструкцией по применению вы можете на сайте:
<https://products.veropharm.ru/upload/iblock/c75/c756bdfa3f6d7c6b759f37ba2f34dde6.pdf>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Таутакс[®] от 27.07.2016
2. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO). Под ред. Моисеевко В.М. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов; 2016.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017.
4. Полный перечень показаний см. инструкцию по медицинскому применению препарата Таутакс[®] от 27.07.2016

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 №: ЛС 000093, 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.д. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. На правах рекламы. VERTAU170835 от 03.11.2017

ЭФФЕКТИВНЫЙ

ДОСТИГАЮЩИЙ ЦЕЛИ



Препарат ТАГРИССО® показан для терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)¹

Препарат ТАГРИССО® демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с НМРЛ EGFRm при прогрессировании заболевания вследствие возникновения мутации T790M²

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; ДИ – доверительный интервал; ИТК – ингибитор тирозинкиназы; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; НЯ – нежелательные явления; ОР – отношение рисков; цоДНК – циркулирующая опухолевая ДНК.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ТАГРИССО®, РУ ЛП-004492 от 18.10.2017. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 25 октября 2017). 2. Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D. et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer N Engl J Med 2017; 376:629-640 February 16, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa161267. 3. NCCN Guidelines. Портал национальной всеобщей онкологической сети nccn.org. [Электронный ресурс]. 31.07.15 version 7.2017-june 22, 2017. Электронный ресурс: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Дата обращения: 25 октября 2017). 4. Diaz JA Jr, Bardell A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. J Clin Oncol. 2014;32:579-586. 5. Информационный портал молекулярно-генетической диагностики онкологических заболеваний. Электронный ресурс: <http://www.cancergenome.ru/> (Дата обращения: 25 октября 2017).

Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-004492 от 18.10.2017. **Международное непатентованное название:** осимертиниб (osimertinib). **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, тирозинкиназы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниб мезилат³ 47,7 мг, что соответствует осимертинибу 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниб мезилат³ 95,4 мг, что соответствует осимертинибу 80 мг. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо® у пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого должна быть подтверждена мутация T790M в гене EGFR. **Рекомендуемая доза осимертиниба** – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **Показания к применению:** Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к осимертинибу или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов за рубежом продрывающегося на фоне терапии препаратом Тагриссо противоракового. Совместное применение мощных индукторов CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, и карбамазепин). **С осторожностью:** интерстициальное заболевание легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, беклотион, эфавиренз, модафинил), нарушение функции печени легкой степени тяжести. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо® отражает опыт его применения у 690 пациентов НМРЛ с мутацией T790M, которые ранее получали терапию ингибитором тирозинкиназы EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в исследовании III фазы (вторая линия в исследовании AURA 3) и двух исследований, проводимых в одной группе (AURA extension и вторая или последующие линии в исследовании AURA 2). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (44%) и сыпь (41%). Нежелательные явления 3 и 4 степени тяжести в обоих исследованиях составили 26% и 2%, соответственно. 2,3% пациентов, получавших препарат Тагриссо в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 6,5% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций или отклонений в лабораторных показателях. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000); очень редко (<1/10,000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях AURA: Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. Нарушения со стороны органа зрения: кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 15%, степень 3 и выше – 0%. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 1,1%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований: Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%, степень 3 и выше – 0%. Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE: снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения** (работников здравоохранения, фармацевтических работников). **Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению.** Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1, тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98.

Если Вам стала известна информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите нам по электронной почте AdverseEvents.Ru@AstraZeneca.com или по телефону +7 (495) 799-56-99 (доб. 2580).

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

ТАГРИССО® (осимертиниб) – новый и единственный зарегистрированный в РФ пероральный ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, необратимо действующий как при активирующих мутациях, так и при мутации резистентности T790M в гене EGFR у больных с распространенным НМРЛ, в т.ч. при локализации метастазов в головном мозге¹

Преимущества препарата ТАГРИССО® (осимертиниб) в сравнении с химиотерапией у пациентов с НМРЛ и мутацией T790M были продемонстрированы по ключевым показателям эффективности и безопасности²:



Медиана выживаемости без прогрессирования была более чем в 2 раза больше (10,1 vs 4,4 мес., ОР=0,30)



В подгруппе с метастазами в головном мозге медиана выживаемости без прогрессирования составила 8,5 vs 4,2 мес. (ОР=0,32)



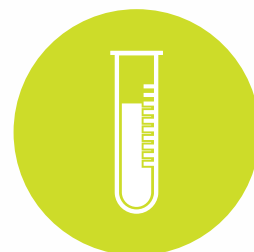
Частота объективного ответа была более чем в 2 раза выше (71% vs 31%; p<0,001)



Препарат ТАГРИССО® (осимертиниб) продемонстрировал **низкую частоту возникновения тяжелых нежелательных явлений**, связанных с терапией (НЯ ≥3 степени 6% vs 34%)

Необходимо провести молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации T790M при первых признаках прогрессирования НМРЛ EGFRm на ИТК EGFR 1–2 поколения

Проведение тестирования образца плазмы (цоДНК) и образца ткани повысит вероятность определения наличия мутации T790M⁴



Анализ образца плазмы (цоДНК)



Анализ образца ткани



Тестирование на мутацию T790M на территории Российской Федерации доступно в рамках программ RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ»⁵.

Более подробную информацию вы можете получить на сайте: www.cancergenome.ru

Показание к применению препарата ТАГРИССО® (осимертиниб)

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене рецептора эпидермального фактора роста у взрослых пациентов¹

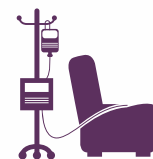
Рекомендованный алгоритм терапии НМРЛ EGFRm³

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией в гене EGFR

гефитиниб или другие ИТК EGFR 1–2 поколений

При прогрессировании заболевания рекомендовано проведение молекулярно-генетического анализа на наличие мутации T790M

T790M–



АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ



ТАГРИССО®
осимертиниб



№14 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

И.В. САМОЙЛЕНКО, Я.А. ЖУЛИКОВ, Л.В. ДЕМИДОВ
Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK у больных метастатической меланомой после прогрессирования на ингибиторах BRAF и MEK. Обзор литературы и клиническое наблюдение 6

В.В. БРЕДЕР, К.К. ЛАКТИОНОВ, М.М. ДАВЫДОВ
Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака: практические вопросы и решения. 11

Е.В. РЕУТОВА, К.К. ЛАКТИОНОВ, М.С. АРДЗИНБА, Л.А. НЕЛЮБИНА, А.Л. АРЗУМАНЯН
Приобретенная резистентность к ингибиторам тирозинкиназы EGFR: пути преодоления 24

Н.С. БЕСОВА, Т.А. ТИТОВА, В.А. ГОРБУНОВА, О.О. ГОРДЕЕВА, А.А. ТРЯКИН, А.В. СНЕГОВОЙ, Р.Ю. НАСЫРОВА, А.А. РУМЯНЦЕВ, Е.А. ВОРОШИЛОВА, Е.В. АРТАМОНОВА
Применение рамуцирумаба в лечении больных диссеминированной аденокарциномой желудка в реальной клинической практике: предварительный анализ опыта Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. 30

Е.В. ЛУБЕННИКОВА, И.П. ГАНЬШИНА, А.Н. ЛУД, Д.В. КОМОВ, И.В. КОЛЯДИНА, Я.В. ВИШНЕВСКАЯ, И.К. ВОРОТНИКОВ, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ, Н.А. САВЕЛОВ, А.Г. МАНИХАС, А.В. ОШЕЙЧИК, Т.Б. СТРЕЛЬНИКОВА, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, К.Р. ЗЕЙНАЛОВА, Л.Г. ЖУКОВА
Российский опыт применения подкожной формы препарата трастузумаб. 40

Е.В. КАРАБИНА, Л.Н. ЛЮБЧЕНКО, М.М. ДАВЫДОВ
Афатиниб в лечении метастатической и местно-распространенной аденокарциномы легкого с наличием мутации EGFR: новые грани изученных возможностей. 46

Д.Д. САКАЕВА
Клинический случай успешного применения препарата Кадсила при метастатическом HER2-положительном раке молочной железы 56

■ ХИМИОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. О. АТРОЩЕНКО, Н. В. ДОБРОВА
Современные возможности терапии колоректального рака. 60

Н.В. ДОБРОВА, О.О. ГОРДЕЕВА, Е.В. ЧЕРНОГЛАЗОВА, А.А. ТРЯКИН
Химиотерапия в лечении локализованного и метастатического рака толстой кишки: новое и еще не забытое старое 67

■ ОНКОУРОЛОГИЯ

Рак предстательной железы. Тенденции и перспективы. Беседа с И.Г. Русаковым и С.В. Мишугиным. 78

С.В. МИШУГИН, А.А. ГРИЦКЕВИЧ, А.А. МОРДОВИН, И.Г. РУСАКОВ
Оценка влияния применения аналога соматостатина пролонгированного действия Октреотида-депо на последующую гормональную и цитотоксическую терапию у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы (м-КРРПЖ) 82

■ ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Е.А. ДЕМИНА
Таргетная терапия брентуксимабом ведотином при лечении рецидивов и рефрактерных форм классической лимфомы Ходжкина 88

В.В. РЫЖКО, М.Л. КАНАЕВА
Даратумумаб в лечении множественной миеломы. 94

■ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Р.А. ХВАСТУНОВ, С.Е. ТОЛСТОПЯТОВ
Бемипарин в практике обширных оперативных вмешательств по поводу рака желудка и пищевода 104

И.А. КОРОЛЕВА, М.В. КОПП, Е.М. ЛИПАЕВА
Схема химиотерапии АС (доксорубицин и циклофосфамид) при раке молочной железы. Профилактика тошноты и рвоты 112

Г.А. КЛЯСОВА, В.А. ОХМАТ, Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, Е.О. ГРИБАНОВА, В.В. ТРОИЦКАЯ, В.Г. САВЧЕНКО
Эффективность позаконазола в профилактике инвазивных микозов у больных острыми миелоидными лейкозами 118

■ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.Д. САКАЕВА, Р.Д. АТНАБАЕВ, В.В. РУЧКИН
Рак молочной железы у мужчин в республике Башкортостан 125

■ ДИССЕРТАНТ

Н.С. ЦИМБАЛИСТ, В.Ф. РЫБАЛЬСКАЯ, В.А. СЁМКИН, А.И. НЕРОБЕЕВ, И.И. БАБИЧЕНКО
К вопросу об особенностях хирургического лечения различных гистологических вариантов амелобластомы. 128

С.Л. ПЛАВИНСКИЙ, П.И. ШАБАЛКИН
Оценка стоимости – полезности и стоимости – эффективности генно-терапевтического препарата неоваскулген при лечении хронической ишемии нижних конечностей 132



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: М.И. ДАВЫДОВ, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Леонова М.В., член-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии (ЦГМА) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Суших Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакционная коллегия: Ксения Кириллова, Наталия Марченко,

Ирина Филиппова, Юлия Чередищенко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 1 ноября 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filipova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Предлагаемый вашему вниманию номер журнала выходит в преддверии XXI Российского онкологического конгресса. Это ежегодное мероприятие, которое организует и проводит Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина. Конгресс – всегда очень заметное событие в жизни онкологического сообщества: он собирает порядка 5 000 участников из различных стран мира, Европы и постсоветского пространства. Задача данного форума, прежде всего, образовательная – освещение достижений мировой онкологии и клинического опыта, накопленного научными коллективами нашей страны.

Современная онкология многолика, это одна из самых быстроразвивающихся и перспективных дисциплин в медицине, которая лидирует по числу научных и клинических исследований и инновационных разработок, особенно в области лекарственного лечения злокачественных опухолей. Речь идет в первую очередь о создании новых иммунных молекулярно-направленных препаратов, которые показали довольно высокую эффективность при таких заболеваниях, как меланома, рак легких и др. После длительного «стояния на месте» это направление сегодня представляется наиболее перспективным.

Один из важнейших разделов, которые будут представлены на конгрессе, – современные методы хирургического лечения онкологических заболеваний у взрослых и детей: операции с искусственным кровообращением и без него; операции на магистральных сосудах, пораженных опухолью; различные виды комбинированных сложных вмешательств; новейшие эндохирургические разработки в онкоурологии и онкопроктологии и т.д.

Следует сказать, что российская школа онкохирургии была и остается одной из самых передовых в мире. Так, в Научном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина проводятся уникальные операции, аналогов которым нет в мировой практике. Кроме того, хочется отметить преемственность традиций научных школ в российской онкологии, которые не просто учат, как правильно оперировать, но и формируют клиническое мышление специалистов-онкологов.

Центральным событием конгресса станет обсуждение стратегии развития онкологической службы страны. Создание этого документа имеет огромное значение, если перед нами стоит задача кардинально изменить ситуацию с онкозаболеваниями. Для этого в первую очередь необходимо соответствующее финансирование, создание материально-технической базы, применение скрининговых программ во всех регионах нашей страны. Но самым главным аспектом, безусловно, остается ранняя диагностика, потому что именно от этого зависит эффективность лечения любого онкологического заболевания.

Уверен, что Конгресс станет не только площадкой для обмена знаниями и опытом, но и поспособствует развитию практической онкологии в России.

Михаил Иванович ДАВЫДОВ,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор ФГБУ «Научный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России,
главный внештатный онколог МЗ России

БОЛЕЕ ПОЛОВИНЫ НОВЫХ ОНКОПРЕПАРАТОВ НЕ УВЕЛИЧИВАЮТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

Согласно данным, опубликованным в журнале *British Medical Journal*, многие из вновь зарегистрированных противоопухолевых лекарств не имеют доказательств эффективности в увеличении выживаемости и качества жизни пациентов. В период с 2009 по 2013 г. европейские контрольные органы зарегистрировали 68 противоопухолевых препаратов. Как отмечают авторы исследования, более чем в 57% случаев положительные решения регуляторов были приняты на основе результатов клинических исследований, в которых были указаны другие конечные точки, а не общая выживаемость или качество жизни. Многие препараты были выведены на рынок после предоставления доказательств сокращения размеров опухоли или увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания. Через пять лет клинической практики только 8 одобренных регуляторами показаний к применению были подтверждены данными по выживаемости и качеству жизни пациентов. Кроме того, подчеркивают исследователи, в ряде случаев новые лекарственные средства не превосходят по этим критериям (или превосходство минимально) уже существующие методы лечения.



БЕТА-БЛОКАТОРЫ СНИЖАЮТ РИСК РЕЦИДИВА МЕЛАНОМЫ

Ученые из Университета Флоренции (Италия) во главе с Винченцо Ди Джиорджи провели проспективное исследование с участием пациентов с меланомой, получающих лечение бета-блокаторами. Больные с подтвержденными стадиями IB и IIIA меланомы без метастазов (19 человек) принимали бета-блокаторы, используемые не по прямому назначению, а в качестве вспомогательной терапии. Контрольную группу составили 34 пациента. Согласно данным исследования, применение бета-блокаторов с момента постановки диагноза снижало риск рецидива у пациентов с меланомой на 80%. Как отмечают авторы работы, «данные результаты подтверждают, что бета-блокаторы защищают пациентов с меланомой от рецидива. Таким образом, использование широкого арсенала лекарственных средств, изначально не направленных на лечение злокачественных новообразований, может стать привлекательной и недорогой стратегией для более эффективного лечения рака».



НЕЙРОЛИГИНЫ: КЛЮЧ К КОНТРОЛЮ НАД ГЛИОМАМИ

Исследования, проведенные специалистами Стэнфордского университета (США), показали, что прерывание сигнала нейролигина NLGN3 способно задерживать рост глиом высокой степени злокачественности. В ходе исследования группа ученых работала с генетически модифицированными мышами, у которых отсутствовал NLGN3. В нормально функционирующий мозг мышей были имплантированы формы человеческой глиомы высокой степени злокачественности, при этом рост раковой опухоли приостанавливался на несколько месяцев. «Результаты исследования оказались поразительными, – отмечает участник исследования Мишель Монже. – В течение нескольких месяцев опухоли просто не росли». Таким образом, прерывание сигнала нейролигина NLGN3 может стать успешной стратегией для контроля над глиомами высокой степени злокачественности. Следует подчеркнуть, что подавление NLGN3 само по себе не является средством излечения от глиом высокой степени злокачественности, поскольку не уничтожает раковые клетки. Но в комплексе с другими методами лечения данный подход поможет достичь впечатляющих результатов в борьбе со злокачественными опухолями мозга, надеются авторы исследования.



В РОССИИ ПОЯВИЛИСЬ ПЕРВЫЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ БИОПРЕПАРАТЫ

Как рассказала министр здравоохранения В.И. Сковорода в интервью газете «Известия», в России начали создавать персонализированные биопрепараты. Речь идет о новой персонализированной фармацевтике, когда на территории клиники формируется чистая зона, работающая как малое фармпредприятие, выпускающее лекарственные препараты.

Подобная система уже действует в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова (Москва). Аналогичные производства могут появиться на базе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова в Санкт-Петербурге и НМИЦ онкологии им. Н.И. Блохина в Москве. Ученые одной из петербургских компаний в числе первых разработали технологию, которая позволяет, забирая клеточный материал из организма человека, генетически преобразовывать его и возвращать в организм модифицированные клетки.

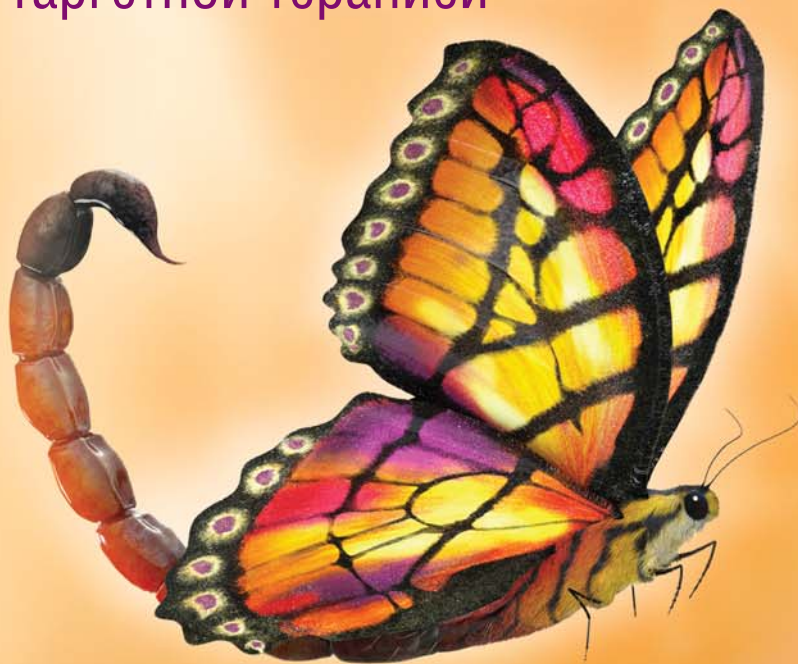
Первый персонализированный биопрепарат уже создан российскими учеными. Как отметила Вероника Игоревна, «это важно, потому что одна и та же опухоль по исходному клеточному составу в каждом организме персонифицирована, продолжает мутировать, и возникают персональные онкомаркеры». По мнению министра, создание персонализированных лекарств – вопрос ближайшего будущего.

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) предоставила статус принципиального нового лекарственного препарата (Breakthrough Therapy Designation) экспериментальному средству для лечения двух подтипов кожной Т-клеточной лимфомы. Данный статус позволяет ускорить разработку и выдачу регистрационного удостоверения для лекарственных препаратов, предназначенных для терапии серьезных и жизнеугрожающих состояний. Японская компания Kyowa Hakko Kirin разработала препарат могамулизумаб для терапии ранее предложенных взрослых пациентов с фунгоидным микозом и синдромом Сезари (подтипы кожной Т-клеточной лимфомы). Могамулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, специфичное к СС-хемокиновому рецептору 4 (CCR4), который экспрессируется на поверхности лейкоэмических клеток. Решение FDA принято после изучения результатов клинического исследования III фазы, которые показали, что препарат статистически значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования.



Кадсила® дает дополнительный год жизни пациенткам с метастазами в головной мозг при HER2+ раке молочной железы* по сравнению со стандартной таргетной терапией^{1,2}



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ³:

В виде монотерапии при метастатическом или местно-распространённом неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после предшествующей терапии трастузумабом и препаратом из группы таксанов (последовательно или в комбинации):

- у пациентов, получавших лечение по поводу местно-распространённого или метастатического заболевания
- или
- после прогрессирования заболевания в ходе адъювантной терапии или в течение 6 месяцев с момента её завершения

Показания. Препарат Кадсила® применяется в виде монотерапии после предшествующей химиотерапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), или после прогрессирования заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной терапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), у пациенток с неоперабельным местно-распространённым или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. Противопоказания. Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата. Инфузионные реакции, связанные с применением трастузумаба, приведшие к отмене терапии. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмонит. Условная регенеративная гиперплазия печени. Симптоматическая застойная сердечная недостаточность. Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), повышение активности печеночных аминотрансфераз >3 верхней границы нормы (ВГН) или концентрация общего билирубина >2 ВГН (эффективность и безопасность применения не установлены). Значение фракции выброса левого желудочка сердца <50% перед началом лечения. Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе. Одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологии. Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии. Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 месяцев перед началом лечения. Количество тромбоцитов <100 000/мм³ перед началом лечения. Периферическая нейропатия >3 степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью. Нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести (см. подраздел «Нарушение функции печени» раздела «Фармакологические свойства», раздел «Способ применения и дозы», раздел «Особые указания»). Дисфункция левого желудочка (см. раздел «Особые указания», подраздел «Дисфункция левого желудочка»). Побочное действие. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (НЯ) являются повышение температуры тела, тромбоцитопения, рвота, боли в животе, тошнота, запор, диарея, одышка и пневмонит. НЯ с частотой ≥25%: кровотечения (в том числе носовое кровотечение), повышение активности печеночных аминотрансфераз, повышенная утомляемость, костно-мышечная боль, головная боль, НЯ 3 и 4 степеней тяжести с частотой >2%; тромбоцитопения, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, гипокалиемия, костно-мышечные боли и нейтропения. НЯ с частотой ≥10%: нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, анемия; нарушения обмена веществ и питания: гипокалиемия; нарушения психики: бессонница; нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, головная боль, головокружение; нарушения со стороны сосудов: кровотечения; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение, кашель, одышка; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: костно-мышечная боль, артралгия, миалгия; нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: инфекции мочевыводящих путей; общие расстройства и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость, повышение температуры тела, астения, озноб, лабораторные и инструментальные данные: повышение активности печеночных аминотрансфераз. Дополнительная информация. Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила®, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Кадсила® и в течение 7 месяцев после введения последней дозы. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно обратиться к врачу. Необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная решит продолжить терапию препаратом Кадсила®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей. Неизвестно, проникает ли трастузумаб эмтанзин в грудное молоко. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения препаратом Кадсила® и в течение 7 месяцев после последней дозы препарата. Проинформировать об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 495 229 29 99, через сайт www.goslen.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению ЛП-002692.

*В исследование EMILIA включались пациентки, предлеченные трастузумабом и таксанами, с бессимптомными метастазами в ГМ, лучевая терапия по поводу которых была завершена не менее чем за 14 дней до включения

1. Krop I, Lin N, Blackwell K, et al. «Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA» Ann Oncol 2015; 26:113-9.
2. Т.Ю. Семилгазова, В.Б. Карахан, Е.С. Половников, Д.Р. Насхлеташвили, Д.М. Белов «Клинические рекомендации РООМ по лечению метастазов РМЖ в головной мозг», 2015.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кадсила ЛП-002692.

 **Кадсила®**
трастузумаб эмтанзин

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



И.В. САМОЙЛЕНКО¹, к.м.н., Я.А. ЖУЛИКОВ², Л.В. ДЕМИДОВ¹, д.м.н., профессор¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ПОВТОРНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ BRAF И MEK У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ИНГИБИТОРАХ BRAF И MEK

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Появление новых эффективных лекарственных препаратов для лечения метастатической меланомы (ингибиторов BRAF/MEK, блокаторов PD1/CTLA4) требует дополнительных исследований относительно оптимальной последовательности их применения. Однако в значительной части случаев длительность эффекта этих лекарственных препаратов оказывается ограниченной во времени даже при их последовательном применении. В настоящем обзоре литературы рассматривается возможность повторного назначения ингибиторов BRAF/MEK после прогрессирования на них в различных клинических ситуациях. Потенциальная польза от такого подхода проиллюстрирована двумя собственными клиническими наблюдениями.

Ключевые слова: ингибиторы BRAF, ингибиторы MEK, повторное назначение.

I.V. SAMOYLENKO¹, PhD in medicine, Y.A. ZHULIKOV², L.V. DEMIDOV¹, MD, Prof.

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University

REPEATED USE OF BRAF AND MEK INHIBITORS IN METASTATIC MELANOMA PATIENTS AFTER PROGRESSION ON BRAF AND MEK INHIBITORS. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

Development of new effective drugs for therapy of metastatic melanoma (BRAF/MEK inhibitors, PD1/CTLA4 blockers) requires additional studies of the optimal sequence of their use. But in many cases the duration of the effect of these medicinal products is limited by time even in their sequential use. This literature review considers a possibility of repeated indication of BRAF/MEK inhibitors after progression on them in various clinical settings. The potential use of such approach is illustrated by two own clinical observations.

Keywords: BRAF inhibitors, MEK inhibitors, repeated indication.

ВВЕДЕНИЕ

Исторически пациенты с диагнозом «метастатическая меланома кожи» имели плохой прогноз, медиана общей выживаемости составляла всего 8–10 мес. [1]. Однако за последние 5–10 лет появилось много новых терапевтических опций для таких пациентов: ингибиторы BRAF (BRAFi) и MEK (MEKi) при обнаружении мутации в 15 экзоне гена BRAF, модуляторы иммунных синапсов (анти-CTLA-4, анти-PD-1). В настоящее время вопрос о последовательности использования этих препаратов, а также возможности их комбинировать является наиболее обсуждаемым профессиональным сообществом в рамках крупных международных конференций: оба класса лекарственных препаратов при своевременном назначении демонстрируют прекрасные результаты, и, по всей видимости, до окончания соответствующих исследований у нас не будет прямого ответа на этот вопрос. Интересно, что на данный момент нет убедительных данных об эффективности ингибиторов

BRAF/MEK и модуляторов иммунных синапсов в третьей и последующих линиях терапии (рис. 1).

Повторное использование BRAFi и MEKi вместо химиотерапии у ранее прогрессировавших на данной терапии может увеличить общую выживаемость и улучшить качество жизни этой группы пациентов. На данный момент имеются сведения об успехе такого подхода к лечению аденокарциномы легкого с активирующими мутациями в EGFR [2]. В этом обзоре мы рассмотрим целесообразность такого подхода, а также опишем собственные клинические случаи его применения.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К BRAFi И MEKi

Применение таргетных препаратов в лечении различных злокачественных новообразований повышает общую выживаемость пациентов, но практически всегда заканчивается развитием резистентности. Согласно гипотезе

Goldie – Coldman, это происходит из-за накопления в процессе лечения спорадических мутаций в опухолевых клетках, что ведет к образованию клонов, резистентных к проводимой терапии. Однако назначение препаратов, отличающихся по механизму действия, в т. ч. химиопрепаратов, впоследствии может вернуть чувствительность к таргетной терапии [3, 4]. С. Sun et al. показали восстановление чувствительности к ингибиторам BRAF или MEK после «лечебного отпуска» [5]. Для использования данной стратегии лечения необходимо хорошо понимать механизмы приобретенной резистентности к используемым препаратам.

Повторное использование BRAFi и MEKi вместо химиотерапии у ранее прогрессировавших на данной терапии может увеличить общую выживаемость и улучшить качество жизни этой группы пациентов

К настоящему времени механизмы резистентности к BRAFi и MEKi тщательно изучены. Johnson et al. изучили 132 образца опухолевой ткани, полученные от 100 пациентов, имевших прогрессирование на фоне терапии BRAFi. Авторы выявили предполагаемые механизмы резистентности в 58 образцов, они включали: мутации NRAS или KRAS (20%), варианты сплайсинга BRAF (16%), амплификации BRAF (V600E/K) (13%), мутации MEK1/2 (7%) и изменения, обусловленные включением других сигнальных путей (11%) [6]. Наблюдалась гетерогенность опухолевых образцов, полученных как от одного, так и от разных пациентов. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были одинаковыми при развитии любых механизмов резистентности. Медиана выживаемости после прогрессирования заболевания составляла 6,9 мес., ответы на повторное назначение BRAFi и MEKi встречались редко (2 из 15; 13%). Результаты последующего лечения не коррелировали с конкретными приобретенными механизмами устойчивости к BRAFi [6]. В другой работе Romano et al. идентифицировали две соматические мутации: NRAS (Q61R и Q61K) и альтернативный сплайсинг BRAF с участием экзонов 4-10, которые приводили к резистентности к BRAFi [7].

Тем не менее имеются данные исследований *in vitro*, которые демонстрируют потенциальную опасность применения BRAFi после возникновения приобретенной резистентности. Так, Sanchez-Laorden et al. обнаружили, что BRAFi индуцирует инвазию и метастазирование

RAS-мутированных и резистентных к BRAFi клеток меланомы через реактивацию MEK-ERK-пути, повышением экспрессии и секреции интерлейкина-8 [8].

Таким образом, для принятия решения о назначении BRAFi и MEKi после прогрессирования необходимо знать механизмы приобретенной резистентности у данного пациента с учетом возможной гетерогенности, а также мутационный статус опухоли на данный момент.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПОВТОРНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ BRAFi И MEKi ПОСЛЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Впервые эффективность этой тактики лечения изучали Johnson et al. [9]. В данном исследовании II фазы участвовали 45 человек, все пациенты получали комбинацию BRAFi и MEKi после прогрессирования на фоне приема дабрафениба по 150 мг 2 р/сут. Частота объективного ответа на комбинацию составила 13%, частота стабилизации заболевания >8 нед. – 44%. Пациенты, получавшие дабрафениб без признаков прогрессирования более 6 мес., получили большую пользу, чем пациенты, получавшие дабрафениб без прогрессии менее 6 мес., медианы выживаемости без прогрессирования составили 3,9 против 1,8 мес. соответственно.

Схожие данные были получены в исследовании II фазы BRIM7, в которое были включены 129 пациентов, получавшие различные дозы BRAFi и MEKi, 66 из них ранее прогрессировали на вемурафенибе [10]. Частота объективного ответа в этой подгруппе составила 15% (10 из 66 ответили на терапию) против 87% (55 из 63 ответили на терапию) в подгруппе пациентов, не принимавших ранее BRAFi. Медианы выживаемости без прогрессирования составили 2,8 мес. и 13,7 мес. соответственно.

Применение таргетных препаратов в лечении различных злокачественных новообразований повышает общую выживаемость пациентов, но практически всегда заканчивается развитием резистентности

Таким образом, на сегодняшний день можно уверенно сказать, что добавление MEKi сразу после прогрессирования на BRAFi дает скромную прибавку в медиане выживаемости без прогрессирования и может быть рассмотрено только у пациентов, имевших долгий ответ на BRAFi.

Рисунок 1. Возможная последовательность назначения лекарственных препаратов у больных метастатической BRAF-позитивной меланомой



С другой стороны, в последнее время появляются результаты исследований, говорящих о возможной пользе возврата к BRAFi и MEKi после проведения нескольких линий лекарственной терапии. Наиболее показательным является исследование II фазы по повторному применению BRAFi и MEKi у пациентов, ранее прогрессировавших на BRAFi. Все 25 пациентов, включенных в исследование, принимали комбинацию дабрафениб и траметиниб, с момента последнего приема BRAFi прошло более 12 нед. Частичный ответ был зарегистрирован у 8 (32%, 95% ДИ 15–54), стабилизация заболевания отмечалась у 10 пациентов (40%, 95% ДИ 21–61). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,9 мес. Наблюдалась хорошая переносимость терапии, нежелательные явления третьей степени развились только у 2 пациентов. Авторы сделали вывод о возможной обратимости резистентности к BRAFi, а также о пользе повторного назначения BRAFi и MEKi [11].

Для принятия решения о назначении BRAFi и MEKi после прогрессирования необходимо знать механизмы приобретенной резистентности у данного пациента с учетом возможной гетерогенности, а также мутационный статус опухоли на данный момент

Схожие данные были получены Roux et al. в ретроспективном исследовании, включавшем 10 человек, прогрессировавших на BRAFi и получавших другие препараты после прогрессии (5 пациентов имели 1 линию терапии после первого прогрессирования на BRAFi, 4 – 2 линии, 1 – 3 линии). Впоследствии 5 пациентов достигли объективного ответа по критериям RECIST, 3 имели смешанный ответ, у 1 отмечалась прогрессия заболевания. Длительность ответа в среднем составила 11 мес. (от 2 до 36), при этом длительность первого ответа на BRAFi составила 9,4 мес. Интересно, что 8 из 10 пациентов в этом исследовании получали ипилимумаб перед повторным назначением BRAFi. По мнению авторов данного исследования, это, возможно, является причиной получения длительных ответов у данных пациентов [12].

Несколько клинических случаев по данной теме было опубликовано Rogiers et al. Все 4 описанных ими пациента первоначально получали комбинацию дабрафениба с траметинибом, а затем вернулись к этой комбинации после «лекарственного отпуска». У 3 из них удалось добиться частичного ответа, и 1 пациент достиг полного ответа. Выживаемость без прогрессирования варьировала от 9,9 до 24,3 (в среднем 19,8) мес. Интервал без терапии варьировал от 2,3 до 11,7 (в среднем 8,8) мес. У всех 4 пациентов достигнут частичный ответ, время без прогрессирования – от 3,6 до 6,8 (медиана – 5,2) мес. [13].

На данный момент есть результаты многочисленных небольших ретроспективных исследований по применению BRAFi и MEKi повторно после прогрессирования. Данные этих исследований свидетельствуют о том, что повторное лечение ингибиторами BRAF может обеспе-

чить клиническую пользу и что последующие методы лечения следует дополнительно оценивать в клинических испытаниях. По нашему мнению, данный метод лечения может применяться у отдельных пациентов с хорошим соматическим статусом и длительным ответом на предшествующую терапию BRAFi. Остается открытым вопрос о влиянии терапии, назначенной после прогрессирования на BRAFi и MEKi, на эффективность повторного их назначения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент К., 65 лет, с диагнозом «меланома кожи», поставленным в 2015 г., обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в ноябре 2015 г. после появления метастазов в мягкие ткани передней брюшной стенки. В опухоли была обнаружена мутация BRAF V600E. С января 2016 г. пациент получал вемурафениб 960 мг, а затем 720 мг 2 р/сут (доза была редуцирована из-за появления сыпи и зуда 2 степени). На первом обследовании выявлен частичный ответ на терапию. Спустя 7 мес. от начала приема вемурафениба у пациента наблюдалось прогрессирование заболевания (появление метастаза в области постоперационного рубца). Было принято решение выполнить хирургическое удаление всех опухолевых очагов. Пациент продолжил терапию вемурафенибом в «условно адьювантном» режиме. При контрольном обследовании в декабре 2016 г. через 11 мес. после начала приема вемурафениба обнаружено появление новых метастазов в мягких тканях грудной клетки справа, что стало причиной отмены вемурафениба. С января по февраль 2017 г. пациент принимал ниволумаб. При первом осмотре выявлено прогрессирование. С февраля по март 2017 г. пациент принимал комбинацию дабрафениба, траметиниба и ниволумаба. На фоне терапии отмечались повышение температуры тела и кожная токсичность, что стало причиной временной отмены терапии. На фоне отмены наблюдалось прогрессирование заболевания (увеличение опухолевых узлов в мягких тканях, появление метастазов в легкие и печень). Пациенту был назначен курс химиотерапии по схеме: паклитаксел и карбоплатин. На фоне лечения отмечалось ухудшение болевого синдрома.

На сегодняшний день можно уверенно сказать, что добавление MEKi сразу после прогрессирования на BRAFi дает скромную прибавку в медиане выживаемости без прогрессирования и может быть рассмотрено только у пациентов, имевших долгий ответ на BRAFi

С мая 2017 г. пациент возобновил прием дабрафениба и траметиниба с умеренной положительной динамикой (в рамках стабилизации заболевания). На данный момент продолжает прием дабрафениба и траметиниба с небольшой отрицательной динамикой. Этот клинический случай демонстрирует умеренную эффективность повторного применения BRAFi и MEKi после «лекарственного отпуска».

ПРЕВОСХОДЯ ОЖИДАНИЯ

ТАФИНЛАР® + МЕКИНИСТ®: 45% - БЕСПРЕЦЕДЕНТНАЯ
3-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
В 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ
И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ
С МУТАЦИЕЙ BRAF V600^{8,9}

- Двойная блокада патологического сигнального пути²⁻⁵
- Увеличение медианы выживаемости без прогрессирования в 1,5 раза по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF¹
- Увеличение 2-летней общей выживаемости до 53% и 3-летней до 45%^{8,9}
- Увеличение частоты объективных ответов до 64% по сравнению с 51% ответов на монотерапии^{1,6,8}
- Снижение частоты дерматологических осложнений, улучшение качества жизни по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF⁷

ГОДЫ

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ПРИМЕЧАНИЕ: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по применению. При одновременном назначении дабрафениба с траметинибом ознакомьтесь с соответствующими инструкциями. ТАФИНЛАР® Дабрафениб, капсулы 50 мг; 75 мг. Регистрационный номер: ЛП-002274. МЕКИНИСТ® Траметиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг; 2,0 мг. Регистрационный номер: ЛП-002945. **ПОКАЗАНИЯ:** Нерезектабельная или метастатическая меланома: Тафинлар® и Мекинист® в монотерапии* и/или их комбинация для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. *Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF. Распространенный мелкоклеточный рак легкого: препарат Тафинлар® в комбинации с препаратом Мекинист® показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Взрослые: Тафинлар®: Рекомендуемая доза при применении в монотерапии или в комбинации с траметинибом составляет 150 мг 2 р/д. Мекинист®: Рекомендуемая доза при применении в виде монотерапии или в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг 1 р/д. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Только для препарата Тафинлар®: Повышенная чувствительность к дабрафенибу или другим компонентам, входящих в состав препарата. Противопоказано применение у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Только для препарата Мекинист®: Оклюзия вен сетчатки (ОВС). Повышенная чувствительность к траметинибу или другим компонентам препарата. **СПЕЦИАЛЬНЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** Лихорадка, возникающая на фоне терапии, может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией. Требуется мониторинг уровня креатинина сыворотки и функции почек при тяжелой лихорадке и непосредственно после ее разрешения. Кровотечение: отмечались геморрагические явления, в том числе, обширные кровоизлияния как при монотерапии, так и при комбинированном лечении. Только для препарата Тафинлар®: Плоскоклеточный рак кожи и первичная меланома: осмотр кожи до начала лечения, в период лечения и через 6 месяцев после его прекращения или до начала другой противоопухолевой терапии. Внеожожные вторичные/рецидивирующие злокачественные новообразования: контроль в соответствии с клинической необходимостью в течение 6 месяцев после прекращения лечения дабрафенибом или до начала другой противоопухолевой терапии. Панкреатит: боль в животе неясного генеза требует проведения обследования, включая измерение активности сывороточной амиллазы и липазы. Увелич: контроль офтальмологических симптомов в период лечения. Только для препарата Мекинист®: Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/Дисфункция левого желудочка: Всем пациентам должна проводиться оценка ФВЛЖ до начала и в период проведения лечения. Ухудшение зрения: Не рекомендуется применение у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС) в анамнезе. Необходима консультация офтальмолога перед началом лечения и периодически во время его проведения. При выявлении патологии сетчатки следует немедленно прекратить

лечение и обратиться к специалисту. При выявлении ОВС лечение необходимо отменить. Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА): При возникновении ТГВ или ТЭЛА следует немедленно обратиться в соответствующее лечебное учреждение. Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта: Следует с осторожностью проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. **РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ:** Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Необходимо использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 4 недель после прекращения терапии дабрафенибом и, по меньшей мере, в течение 4 месяцев после применения последней дозы траметиниба. Дабрафениб может снижать эффективность гормональных контрацептивов, следует пользоваться альтернативными методами контрацепции. Тафинлар®: Существует риск необратимого нарушения сперматогенеза. Мекинист®: Может оказывать неблагоприятное влияние. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Монотерапия дабрафенибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. Очень часто: папиллома, снижение аппетита, головная боль, кашель, тошнота, рвота, диарея, проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, астения, озноб, утомляемость, лихорадка. Монотерапия траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту, сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция, утомляемость, периферические отеки, лихорадка. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: Очень часто: назофарингит, снижение аппетита, головная боль, головокружение, артериальная гипертензия, кровотечение, кашель, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, сухость кожи, зуд, сыпь, акнеформный дерматит, артралгия, миалгия, боль в конечностях, утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого: Очень часто: нейтропения, анемия, головная боль, головокружение, кровотечение, артериальная гипотензия, одышка, кашель, тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита, запор, сухость кожных покровов, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, лихорадка, астения, периферические отеки, повышенная утомляемость, озноб, увеличение активности ЩФ (щелочной фосфатазы), уменьшение массы тела. Полный список нежелательных реакций указан в полных инструкциях по применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Только для препарата Тафинлар®: Требуется осторожность при одновременном применении с мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, с препаратами, изменяющими pH желудка. Дабрафениб может индуцировать CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT и P-гликопротеин. Только для препарата Мекинист®: Лекарственные взаимодействия неизвестны.

1. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. et al. New Engl J Med. 2015. V. 372, № 1. P. 30–39. 2. Nazarian R. et al. Nature. 2010. V. 468, № 7326. P. 973–979. 3. Johannessen C.M. et al. Nature. 2010. V. 468, № 7326. P. 902–903. 4. Villanueva J. Cancer Cell. 2010. V. 18, № 6. P. 683–695. 5. Wagle N. et al. J Clin Oncol. 2011. V. 29, № 22. P. 3085–3096. 6. Schadendorf D. et al. Eur J Cancer. 2015. V. 51, № 7. P. 833–840. 7. Grob J.J. et al. Lancet Oncol. 2015. V. 16, № 13. P. 1389–1398. 8. Robert, Oral presentation LBA40, ESMO 2016. 9. Robert C. et al. Ann Oncol. 2015;26 (suppl 6) [abstract 3301].

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент Б., 62 года, диагноз «меланома кожи» был поставлен в 2010 г. В апреле 2011 г. обратился к нам за помощью из-за прогрессирования заболевания (появление метастазов в легкие). Получил 1 цикл полихимиотерапии по схеме: цисплатин, ломустин, винкристин. На этом фоне отмечалось прогрессирование – появление метастазов в мягкие ткани туловища. У пациента была выявлена активирующая мутация в гене BRAF V600E. С июня 2011 г. далее получал IMEK – траметиниб в монотерапии. Спустя 5 мес. от начала приема траметиниба наблюдалось прогрессирование заболевания – увеличение размеров метастатических очагов в легких. Было принято решение назначить пациенту химиотерапию по схеме: паклитаксел и карбоплатин. После 1 цикла мы были вынуждены отменить химиотерапию в связи с гематологической токсичностью, однако эффект терапии был оценен как частичная ремиссия. С декабря 2012 г. по февраль 2013 г. получил 4 введения ипилимумаба в рамках программы расширенного доступа к препарату. На этом фоне наблюдалась длительная стабилизация заболевания с положительной динамикой в течение 1 года. В марте 2014 г. было зафиксировано прогрессирование заболевания. Пациенту выполнена реиндукция ипилимумабом, на фоне которой также отмечалась положительная динамика. Однако в январе 2015 г. зафиксировано прогрессирование болезни (появление новых метастазов, в т. ч. в кости). С марта по июль 2015 г. получал ниволумаб. При первом контрольном обследовании: прогрессирование основного заболевания (увеличение размеров метастатических узлов в легких и нижней 1/3 грудины). С сентября по декабрь 2015 г. проведено 4 цикла ПХТ по схеме: паклитаксел и карбоплатин, в октябре 2015 г. проведен курс ДЛТ на метастаз в грудине РОД 4 Гр, СОД 28 Гр. По данным обследо-

вания (февраль 2016 г.) – положительная динамика. С февраля по октябрь 2016 г. лечения не получал, наблюдался. В октябре отмечен рост метастатического узла в области тела грудины. С октября по ноябрь 2016 г. получил 5 еженедельных введений паклитаксела без эффекта.

На данный момент есть результаты многочисленных небольших ретроспективных исследований по применению BRAFi и MEKi повторно после прогрессирования. Данные этих исследований свидетельствуют о том, что повторное лечение ингибиторами BRAF может обеспечить клиническую пользу и что последующие методы лечения следует дополнительно оценивать в клинических испытаниях

С ноября 2016 г. по данный момент получает дабрафениб 150 мг 2 р/сут. По результатам контрольного обследования от июля 2017 г. сохраняется стабилизация заболевания с тенденцией к уменьшению отдельных метастатических узлов.

Повторное назначение BRAFi после проведения нескольких линий системной терапии позволило добиться у этого пациента длительной (более 10 мес.) стабилизации заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторное назначение BRAFi и MEKi может представлять собой альтернативный вариант лечения при прогрессировании на химиотерапии или иммунотерапии, и это следует учитывать, когда все другие возможности лекарственного лечения исчерпаны [14].



ЛИТЕРАТУРА

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6199-6206.
2. Oda N, Ichihara E, Hotta K et al. Phase II Study of the EGFR-TKI Rechallenge With Afatinib in Patients With Advanced NSCLC Harboring Sensitive EGFR Mutation Without T790M: Okayama Lung Cancer Study Group Trial OLCSCG 1403. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(2): 241-244.
3. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 1979, 63(11-12): 1727-1733.
4. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*, 2012, 481(7381): 306-313.
5. Sun C, Wang L, Huang S et al. Reversible and adaptive resistance to BRAF(V600E) inhibition in melanoma. *Nature*, 2014, 508(7494): 118-122.
6. Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer*, 2015, 51(18): 2792-2799.
7. Romano E, Pradervand S, Paillusson A et al. Identification of multiple mechanisms of resistance to vemurafenib in a patient with BRAFV600E-mutated cutaneous melanoma successfully rechallenged after progression. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5749-5757.
8. Sanchez-Laorden B, Viros A, Girotti MR et al. BRAF inhibitors induce metastasis in RAS mutant or inhibitor-resistant melanoma cells by reactivating MEK and ERK signaling. *Sci Signal*, 2014, 7(318): ra30.
9. Johnson DB, Flaherty KT, Weber JS et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33): 3697-3704.
10. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, Flaherty L, Logan T, Chmielowski B, Lewis K et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(9): 954-965.
11. Schreuer M, Jansen Y, Planken S et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 464-472.
12. Roux J, Pages C, Malouf D et al. BRAF inhibitor rechallenge in patients with advanced BRAF V600-mutant melanoma. *Melanoma Res*, 2015, 25(6): 559-563.
13. Rogiers A, Wolter P, Bechter O. Dabrafenib plus trametinib rechallenge in four melanoma patients who previously progressed on this combination. *Melanoma Res*, 2017, 27(2): 164-167.
14. Amann VC, Hoffmann D, Mangana J, Dummer R, Goldinger SM. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2017.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА:

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ И РЕШЕНИЯ

Лекарственная терапия печеночно-клеточного рака представляет собой значительную клиническую проблему современной онкологии. До настоящего времени сорафениб остается единственным вариантом лекарственного лечения местнораспространенного и метастатического гепатоцеллюлярного рака, увеличивающим общую выживаемость пациентов. При отсутствии альтернативного лечения большое значение приобретает понимание онкологом места, времени, а также стратегической цели и тактических задач лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака на разных этапах опухолевого процесса. В статье рассмотрены практические аспекты лекарственного лечения гепатоцеллюлярного рака сорафенибом в различных клинических ситуациях, предложены алгоритмы сопроводительной терапии фоновой патологии печени. Приведены результаты лечения регорафенибом – новым мультикиназным ингибитором, достоверно увеличивающим выживаемость во второй линии терапии сорафениб-резистентного гепатоцеллюлярного рака. Обсуждаются возможности лекарственного лечения печеночно-клеточного рака с использованием цитотоксической и молекулярно-направленной терапии, перспективы современной иммунотерапии.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, сорафениб, регорафениб, ALBI, BCLC, цирроз печени.

V.V. BREDER, PhD in medicine, K.K. LAKTIONOV, MD, M.I. DAVYDOV, MD, Acad. RAS
Blokhiin Russian Cancer Research Centre, Ministry of Health, Moscow

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF HEPATOCELLULAR CANCER PRACTICAL ISSUES AND SOLUTIONS

Pharmaceutical therapy of hepatocellular carcinoma represents a major clinical issue of debate in modern oncology. Until now, Sorafenib remains the only option for the management of locally advanced and metastatic hepatocellular carcinomas, which increases the overall survival of patients. In the absence of alternative treatment, the oncologist understanding of the place, time, the strategic goal and tactical objectives of the pharmaceutical therapy of hepatocellular carcinoma at different stages of cancer is of great importance. The article considers the practical aspects of the Sorafenib therapy of hepatocellular cancer in various clinical situations, and proposes algorithms of accompanying therapy for the underlying liver pathology. It presents the results of Regorafenib therapy, a new multi-kinase inhibitor, which significantly increases survival in the second line therapy of sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma. The options of pharmaceutical therapy for hepatocellular carcinoma using cytotoxic and molecular-directed medicines, prospects of modern immunotherapy are discussed.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, Sorafenib, Regorafenib, ALBI, BCLC, liver cirrhosis.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК, или печеночно-клеточный рак) – самая частая первичная опухолевая патология печени (>85%), имеющая агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость больных не превышает 15% [1]. Среди причин онкологической смертности ГЦР занимает 2-е место: в 2012 г. в мире умерли около 746 тыс. больных [2, 3].

Российскую Федерацию можно отнести к странам со средней заболеваемостью ГЦР – 4–5 случаев на 100 тыс. населения; это 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди причин смерти в РФ. Ежегодно в РФ прижизненно регистрируется более 6 тыс. новых случаев ГЦР, чаще всего уже в распространенной стадии, не подлежащей специальному лечению [4]. При этом удельный вес случаев морфологически подтвержденного рака печени составляет 48,9–56,4% [4, 5].

Следует отметить, что структура факторов риска ГЦР в российской популяции больных отличается и от

европейской, и от азиатской популяций. Анализ 380 случаев ГЦР (больные, проходившие лечение в РОНЦ) показал, что среди факторов риска преобладают вирусные гепатиты В (27,6%) и С (30%), в 17,4% случаев имели место только метаболические факторы риска, злоупотребление алкоголем – потенциальная причина ГЦР в 8,7% случаев. Цирроз как осложнение фоновой патологии печени выявляется только в 53,4% случаев ГЦР [6].

Ситуация с лечением ГЦР в РФ далека от идеальной [7]. В отсутствие принятых и постоянно работающих программ скрининга в группах потенциального риска (цирроз любой этиологии, вирусный гепатит С) удельный вес ранних стадий ГЦР очень мал, что во многом определяет низкую долю хирургического лечения в целом и ортотопической трансплантации печени в частности. Применение радиологических интервенционных технологий ограничено несколькими клиниками в крупных городах. Доля больных, получающих системную терапию сорафенибом, не превышает 5% от ежегодно выявленных

случаев ГЦР, что частично можно объяснить поздним выявлением рака, осложненного суб-/декомпенсацией функции печени.

Гепатоканцерогенез – сложный многоступенчатый процесс, который запускается в результате активизации поврежденных сигнальных внутриклеточных путей. Вирусная инфекция (HBV и HCV) и хроническое воспаление – основные факторы риска, ассоциированные с развитием ГЦР и формирующие благоприятное для опухоли микроокружение. При всей сложности и условности хронологической реконструкции событий, ведущих к появлению опухоли, именно хроническое воспаление, клеточная пролиферация, устойчивость к апоптозу и появление клона стволовых опухолевых клеток – главные события гепатоканцерогенеза. Но в отличие от других видов рака, где основную роль играют нарушения в сигнальных путях, ассоциированных с EGFR, PI3K и MAPK, при ГЦР главными онкогенными путями являются Wnt/beta-catenin и JAK/STAT, а также активация в системе циклин-зависимых киназ и деактивация апоптоза [8].

Пока не найдено (и, вероятно, никогда не будет найдено) особого патогномичного молекулярного механизма или доминирующего сигнального пути, ведущего к раку печени, что и объясняет отсутствие значимого противоопухолевого эффекта разных вариантов монотерапии. Сегодня можно говорить об известном нам особом значении в гепатоканцерогенезе рецепторов факторов роста и связанных с ними сигнальных внутриклеточных путей. Поэтому в настоящее время в качестве приоритетных мишеней рассматриваются факторы роста и соответствующие рецепторы, звенья различных внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию и устойчивость клетки, факторы ангиогенеза

и метастазирования. Возможно, более эффективными окажутся стратегии одновременного блокирования различных канцерогенных внутриклеточных сигналов либо доминирующего пути на разных уровнях.

МЕСТО ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГЦР

Согласно общепринятым рекомендациям (NCCN, EASL-EORTC, AASLD, RUSSCO и др.), лекарственная системная терапия является методом выбора при печеночно-клеточном раке, не подлежащем локальным вариантам лечения. При этом основной целью медикаментозного лечения является увеличение выживаемости. Сорафениб (BAY 43-9006; Nexavar) был первым препаратом, увеличивающим продолжительность жизни больных ГЦР.

Сорафениб – мультикиназный ингибитор, блокирующий пролиферацию опухолевой клетки и проявляющий антиангиогенный эффект через блокаду серин/треониновых киназ сигнального пути Raf/MEK/ERK, тирозинкиназы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста 1, 2 и 3 типов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β , KIT-рецепторов, Flt-3 и RET и внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT [9]. Сорафениб подавляет рост опухоли через индукцию апоптоза и препятствует активности антиапоптотического белка Mcl-1 без участия Raf/MEK/ERK сигнального пути.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) [10] и аналогичное по дизайну Asia-Pacific Study («Восточное исследование» [11]) впервые продемонстрировали значимое увеличение общей

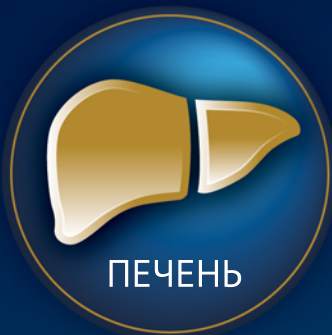
Таблица. Клинические исследования лекарственного лечения ГЦР 1-й линии

Препарат (схема)/исследование	n	Контроль	ОВ, мес.		Значение P	ВдП/ВрдП, мес.		Значение P
			исслед. режим	группа контроля		исслед. режим	группа контроля	
Бриваниб/BRISK-FL [12]	1150	сорафениб	9,5	9,9	0,37	4,2	4,1	0,85
Доксорубин + сорафениб/CALGB80802 [13]	346	сорафениб	9,3	10,5		3,6	3,2	
Эрлотиниб + сорафениб/SEARCH [14]	720	сорафениб + плацебо	9,5	8,5	0,20	3,2	4	0,91
FOLFOX-4 [15]	371	Доксорубин	6,4	9,47	0,07	2,93	1,77	<0,01
Линифаниб [16]	1035	сорафениб	9,1	9,8	1,05	5,4	4,0	0,001
Сорафениб/SHARP [10]	602	плацебо	10,7	7,9	<0,001	5,5	2,8	<0,001
Сорафениб/Азиатское [11]	226	плацебо	6,5	4,2	0,014	2,8	1,4	0,0005
Сунитиниб/SUN1170 [17]	1074	сорафениб	7,9	10,2	0,99	4,1	3,8	0,83
Ленватиниб/REFLECT [18]	954	сорафениб	13,6	12,3	–	7,4	3,6	<0,00001

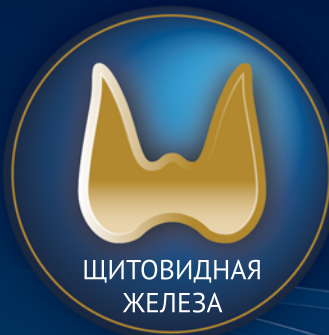
Примечание. ОВ – общая выживаемость, ВдП – выживаемость до прогрессирования, ВрдП – время до прогрессирования.



ПОЧКИ



ПЕЧЕНЬ



ЩИТОВИДНАЯ
ЖЕЛЕЗА

Нексавар: эффективность и надежность в трех показаниях¹⁻⁴

- Нексавар одобрен для лечения трех видов солидных опухолей¹:
 - местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду
 - метастатический почечно-клеточный рак
 - печеночно-клеточный рак
- Нексавар применяется в клинической практике в России 10 лет¹



Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания). **Показания:** метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата Нексавар. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритема, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела. Часто (от ≥1/10 до <1/10): лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, приливы, ринорея, дисфония, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит, стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глосситидию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, депрессия, звон в ушах, миалгия, мышечные спазмы, почечная недостаточность, протеинурия, эректильная дисфункция; гипотиреоз, транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), гипокальциемия, гипонатриемия, гипонатриемия, астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек. **Регистрационный номер:** ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.06.2015. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР № ЛСР-000093 от 01.06.2015. 2. Escudier B. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 125–134. 3. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. J Hepatol. 2012 Oct; 57(4): 821–9. 4. Brose M. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 384(9940): 319–28.

Для специалистов здравоохранения.

RU.MKT.SM.03.2016.0277

АО «БАЙЕР», 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

выживаемости больных распространенным ГЦР, не подлежащих локальным видам лечения. Медиана ОБ при лечении сорафенибом – 10,7 мес. – оказалась достоверно лучше, чем в группе плацебо (7,9 мес., $OR = 0,69$, $p < 0,001$). Сорафениб увеличивал на 73% время до прогрессирования (5,5 мес. vs 2,8 мес.; $p < 0,01$; $OR = 0,58$; $p = 0,000007$).

С момента публикации результатов плацебо-контролируемого исследования эффективности сорафениба SHARP и до настоящего времени сорафениб остается единственным вариантом лекарственного лечения местнораспространенного и метастатического ГЦР, увеличивающим общую выживаемость. К осени 2017 г. проведено несколько крупных клинических исследований первой линии лекарственной терапии ГЦР, изучали как молекулярно-направленное лечение, так и цитотоксическую терапию (табл.).

Первые результаты применения сорафениба в российской популяции больных ГЦР по эффективности и переносимости были сравнимы с результатами, опубликованными в разных странах [19]. Но картина лекарственного лечения рака печени в РФ по ряду причин очень отличается от европейской, различается она и между регионами и областями РФ, что влияет на спектр используемых лекарственных препаратов, на очередность/последовательность их применения.

В повседневной клинической практике сорафениб применяется при метастатическом или местнораспространенном опухолевом процессе, не подлежащем оперативному лечению и (химио)эмболизации, при прогрессировании процесса в печени после локальных методов лечения, при ранних стадиях ГЦР, а также в сочетании с различными методами локального воздействия в качестве терапии ожидания трансплантации печени. Согласно классификации BCLC, в эту группу относят случаи заболевания не более стадии BCLC C.

ОСНОВНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ ГЦР

Обязательными условиями к определению показаний и началу терапии являются: своевременное стадирование ГЦР (регистрация распространенности заболевания с использованием методов объективного обследования), которое проводится по классификации TNM/AJCC (2010) и BCLC (или т. н. Барселонской), оценка прогноза основного заболевания и фоновой патологии печени (цирроз печени, если есть), определение места и задач предполагаемой лекарственной терапии. Всем пациентам должна быть выполнена оценка функционального статуса печени по Child-Pugh на основании врачебного осмотра, развернутого клинического и биохимического (+альбумин) анализа крови и коагулограммы.

Чрезвычайно перспективным объективным инструментом оценки функциональной состоятельности печени является категория ALBI, рассчитываемая на основании уровня альбумина и общего билирубина плазмы крови. В расчете категории ALBI не нужны субъективные пере-

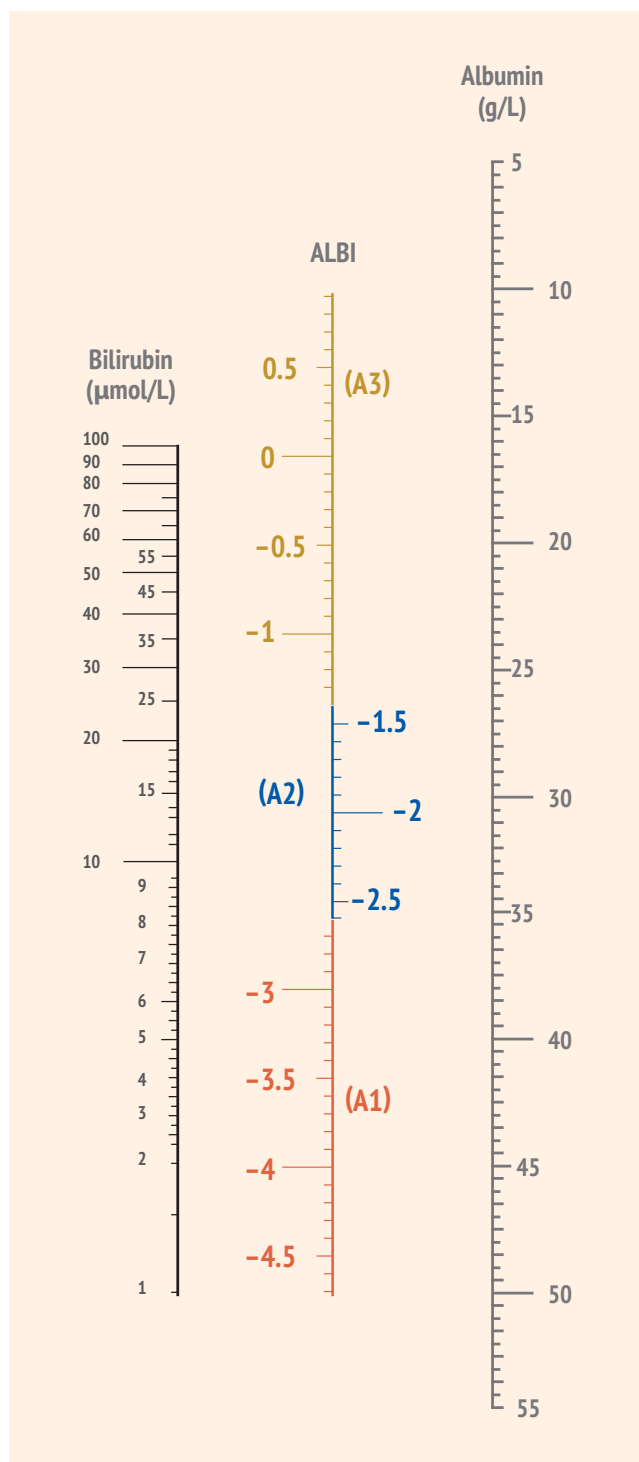
менные, такие как асцит и энцефалопатия [20]. Математически определение категории ALBI выглядит так: прогностическая группа (ALBI-категория) = $(\log_{10} \text{билирубин, ммоль/л } 0,66) \times (\text{альбумин, г/л } 0,085)$. Полученное числовое значение попадает в границы числовых значений одной из трех прогностических групп (ALBI, категория A1, A2 или A3): $\leq -2,60$ (ALBI-категория 1), $-2,60 - -1,39$ (ALBI-категория A2) и $\geq -1,39$ (ALBI-категория A3). Это классическая номограмма, где простое линейное совмещение значений показателей общего билирубина и альбумина сыворотки конкретного пациента дает соответствующее значение ALBI: A1, A2 или A3 (рис.). Авторы исследования, используя категории ALBI, получили значимое различие в общей выживаемости (ОБ) для группы больных (класс Child-Pugh A), получавших сорафениб при распространенном ГЦР, а также у больных с циррозом, в т.ч. после резекции печени. Категория ALBI позволяет стратифицировать больного ГЦР в 1 из 3 категорий риска не хуже, чем общепринятый класс Child-Pugh. В группе больных ГЦР ($n = 3\,887$), где функция печени классифицирована как Child-Pugh A, выживаемость больных с категориями ALBI A1 и A2 достоверно различалась на 10 мес. При оценке группы больных (Child-Pugh A), находящихся на лечении сорафенибом, в рамках клинических исследований применение модели ALBI позволило выделить группу больных с хорошим прогнозом (ALBI категория A1) и относительно неблагоприятным прогнозом (ALBI категория A2), различавшихся в медиане ОБ на 6 месяцев.

Систематический обзор прогностических факторов при циррозе определил альбумин и билирубин плазмы как наиболее значимые параметры индивидуального прогноза в исследованиях [21]. Показана достоверная корреляция категории ALBI и скорости элиминации красителя индоцианина зеленого – объективного диагностического теста функциональной состоятельности печени [22].

Наиболее важными критериями отбора больных ГЦР для проведения химиотерапии являются: объективное состояние по шкале ECOG = 0-2; ожидаемая продолжительность жизни более 12 недель; контролируемые сопутствующие заболевания (состояния); цирроз печени Child-Pugh A/B (5–7 баллов). Клинически значимые отклонения в результатах анализов крови (общий билирубин >51 мкмоль/л; АСТ и/или АЛТ >5 лимитов верхней границы нормы (ВГН); МНО $>1,7$; тромбоциты $<40 \times 10^9/\text{л}$ (только для терапии сорафенибом!); нейтрофилы $<1,0 \times 10^9/\text{л}$; креатинин $>1,5$ лимитов ВГН; альбумин <28 г/л; электролитные нарушения > 2 степени) относятся к условным противопоказаниям к лекарственной терапии ГЦР из-за высокого риска развития осложнений лечения.

Альфа-фетопrotein (АФП) – опухолево-специфический маркер ГЦР, но его уровень может также повышаться при гепатитах, других болезнях печени и иных опухолях. При раннем (I стадия) ГЦР уровень АФП повышается лишь у 10–20% больных. Высокий уровень АФП – неблагоприятный прогностический фактор.

Согласно принятым в РФ принципам диагностики, злокачественный характер заболевания подтверждается

Рисунок. Номограмма определения категории ALBI

результатами патоморфологического (цитологического или гистологического) исследования. Биопсия опухоли в печени необходима при определении нетипичной для ГЦР васкуляризации узла, расхождений в описании и трактовке контрастных КТ/МРТ динамических исследований, выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени. Биопсия локального образования в цирротической печени не нужна, если: (I) не плани-

руется какого-либо противоопухолевого лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией; (II) планируется резекция/трансплантация печени; (III) при циррозе мультифазная КТ и МРТ с контрастированием (2 независимых исследования) описывают признаки, специфичные для ГЦР (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»).

Основной метод дифференциальной диагностики, оценки распространенности процесса, стадирования заболевания – компьютерная и/или магнитно-резонансная томография (с контрастным усилением). Диагноз печеночно-клеточного рака считается обоснованным без морфологической верификации, только если в цирротически измененной печени оба метода (динамическая контрастная КТ и МРТ) независимо выявляют типичную для ГЦР васкуляризацию в опухоли. МРТ с гепатотропным контрастом используется для дифференциальной диагностики опухолевых образований печени на фоне цирроза.

Оптимальный объем обследования также включает ЭГДС, рентгенографию органов грудной клетки, скintiграфию скелета (по показаниям) и КТ/МРТ зон клинического интереса (визуализация метастатических проявлений).

При сопутствующем хроническом вирусном гепатите необходимо определение антител к HBsAg и HCV. При HBsAg+ необходимо определение HBeAg, HBeAb, количественное определение ДНК HBV и анти-HDV. В случае HCV+ и HbsAg- целесообразна уточняющая диагностика – определение HBcAb: часто (до 50%) при HCV+/HbsAg- выявляются следы перенесенного/латентного вирусного гепатита В (HBcAb и/или HBeAb). Клиническое значение этого фактора пока до конца не ясно, но на фоне противоопухолевой терапии возможна реактивация вируса гепатита В в виде острого гепатита. При подозрении на острый вирусный гепатит необходим анализ на HBcAb IgG.

При выявлении вирусного гепатита, осложнений цирроза печени (асцит, варикозное расширение вен пищевода и/или желудка) необходима консультация гепатолога. При выявлении варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) 3-й степени до начала лечения ГЦР рекомендуется лигирование ВРВП с последующим динамическим контролем в специализированном учреждении. Цирротический асцит хорошо купируется правильно подобранной диуретической терапией.

Клинические рекомендации Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) подробно описывают показания и противопоказания к назначению сорафениба при ГЦР [23].

Распространенность опухолевого процесса значительно влияет на прогноз выживаемости в группе системной терапии. Согласно результатам исследования SHARP [10], медиана выживаемости больных с местнораспространенным процессом (BCLC B, 14,5 мес.) была значительно выше, чем при наличии внепеченочных проявлений (BCLC C, 9,7 мес.). Аналогичные результаты получены в нашем исследовании эффективности системной терапии

ГЦР: медиана ОВ для ВCLC В составила 14,8 мес. и для ВCLC С – 10,4 мес. ($p = 0,014$) со значимым ($p = 0,004$) увеличением риска смерти на 58% при появлении внепеченочных метастазов [24]. Опухолевый тромбоз магистральных сосудов (чаще воротной вены и/или ее внутрипеченочных ветвей) при компенсированном циррозе (Child-Pugh A) относится к факторам неблагоприятного прогноза (ОР – 1,44, $p = 0,033$), но не является противопоказанием к лекарственному лечению [24, 25].

Вирусная инфекция (HBV и HCV) и хроническое воспаление – основные факторы риска, ассоциированные с развитием ГЦР и формирующие благоприятное для опухоли микроокружение

К особым клиническим ситуациям следует отнести терапию прогрессирующего ГЦР после трансплантации печени. Прогрессирование заболевания развивается на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолат, стероиды и др.). Противоопухолевое лечение в этом случае сопровождается более выраженной токсичностью (редукция стандартной дозы сорафениба у 60% пациентов): рекомендуется начинать сорафениб с 400 мг/день, при удовлетворительной переносимости возможна эскалация до 600–800 мг/день [26].

Дозовый режим. Стандартная доза сорафениба для лечения ГЦР составляет 800 мг/день в 2 приема по 400 мг. В повседневной практике начальная доза сорафениба определяется выраженностью цирроза и/или других сопутствующих заболеваний.

Фармакокинетическое исследование не выявило корреляции между степенью нарушений функции печени и почек и AUC сорафениба после однократного приема препарата [27]. Согласно его результатам стандартная доза препарата (400 мг 2 р/сут) рекомендуется при отсутствии значимых отклонений функций печени и почек (общий билирубин < 1,5 ВГН и/или АСТ < ВГН, клиренс креатинина > 40 мл/мин); начинать лечение с дозы 200 мг х 2 р/день можно при умеренных отклонениях в биохимическом анализе крови (билирубин 1,5–3 ВГН и любом уровне АСТ или клиренсе креатинина 20–40 мл/мин). Нарушение белково-синтетической функции печени со снижением концентрации альбумина плазмы менее 25 г/л (и любом уровне билирубина и АСТ) ограничивает суточную начальную дозу сорафениба 200 мг/сут; нарушение концентрационно-выделительной функции почек не критично. При удовлетворительной переносимости доза препарата может быть увеличена. Нужно учитывать, что концентрация препарата в плазме может существенно снижаться из-за индукции механизмов активного выброса активной молекулы в кишечной стенке или ускоренного метаболизма сорафениба [28]. Клинически это может проявляться как уменьшение выраженности побочных реакций терапии, и остается только догадываться о

возможном влиянии этого феномена на клиническую эффективность лечения.

В ретроспективном (4 903 случая) анализе влияния стартовой дозы сорафениба на выживаемость больных ГЦР при учете выраженности сопутствующей патологии и функции печени не выявлено различий в выживаемости для группы стандартной (800 мг, $n = 3094$) и редуцированной дозы ($n = 1809$) сорафениба [29]. В когорте со сниженной стартовой дозой отмечена достоверно меньшая вероятность отмены терапии из-за желудочно-кишечных осложнений, что не влияло на выживаемость.

Сопутствующий ГЦР цирроз класса С-Р В при лечении сорафенибом определяет повышенную вероятность развития гипербилирубинемии, энцефалопатии и асциты и не исключает дальнейшей декомпенсации печеночных функций. Вероятнее всего, это следствие независимого от лечения ГЦР прогрессирования цирроза печени [30].

В случаях субкомпенсированного цирроза (С-Р В), ослабленного состояния больного (ECOG = 2) или наличия хронических сопутствующих заболеваний, требующих коррекции (например, артериальной гипертензии), лечение целесообразно начинать с половинной дозы препарата (400 мг/день), при удовлетворительной переносимости (без клинически значимой и ранней токсичности) доза может быть увеличена до стандартной величины.

Наш опыт лечения 246 больных ГЦР показал, что если фоновый цирроз печени выявлялся менее чем у половины больных, то в трех из четырех случаев опухоль развивалась на фоне сочетания различных факторов риска, проявлявшихся клинически значимыми сопутствующими заболеваниями (гепатиты, гипертензия, сахарный диабет, осложнения цирроза), требовавшими активной сопутствующей терапии [25].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ СОРАФЕНИБОМ; МОДИФИКАЦИЯ ДОЗОВОГО РЕЖИМА

Согласно результатам исследования SHARP [10], основными проявлениями токсичности сорафениба (достоверно более частыми, чем в группе плацебо) были: диарея (все степени – 39%, 3–4 степень – 8%), ладонно-подошвенный синдром (все степени – 21%, 3–4 степень – 8%), кожная сыпь (все степени – 16%, 3–4 степень – 1%), снижение аппетита (все степени – 14%, 3–4 степень – <1%), тошнота (все степени – 11%, 3–4 степень – <1%), потеря веса (все степени – 9%, 3–4 степень – 2%) и гипертензия (все степени – 5%, 3–4 степень – 2%).

В наблюдательном исследовании GIDEON ($n = 3202$) побочные эффекты лечения зарегистрированы в 85,3% случаев, у 31,7% больных отмечена 3–4-я степень токсичности, при этом 31,4% пациентов прекращали лечение [31].

При развитии любого вида токсичности 3–4-й степени необходимы перерыв в приеме препарата на 1 неделю и активная симптоматическая терапия. При

уменьшении токсичности <2 степени прием сорафениба возобновляется в редуцированной дозе (400 мг/день) и на фоне симптоматической терапии. Возобновление токсических проявлений предполагает повторную временную отмену препарата; при признаках токсичности сорафениба в дозе 200 мг через день рекомендуется отмена терапии. Например, в Азиатско-Тихоокеанском исследовании (или «Восточной программе») снижение дозы препарата потребовалось у 30,9% больных и выполнялось по следующей схеме: 1-й уровень снижения – 200 мг 2 раза в день, 2-й уровень – 200 мг через день [11].

Клинически значимая токсичность, часто сочетающаяся несколько видов побочных эффектов разной степени выраженности, значительно ухудшает объективное состояние и качество жизни пациентов, особенно в случаях фоновой патологии – гипертонической болезни, сахарного диабета. Поскольку лечение мультикиназными ингибиторами проводится в амбулаторных условиях длительное время, существует вероятность утери значимой и достоверной информации о токсичности лечения, особенно при развитии декомпенсации цирроза печени или быстром прогрессировании ГЦР.

Токсичность сорафениба как суррогатного маркера его эффективности можно отнести к фармакодинамическим маркерам. Артериальная гипертония специфична для всего класса антиангиогенных препаратов. В ретроспективном исследовании Estfan и соавт. было показано, что повышение артериального давления во время терапии сорафенибом значимо ассоциировалось с увеличением ОБ независимо от его исходного уровня [32]. По данным проведенного нами анализа 246 случаев системной терапии ГЦР первой линии, развитие любой ранней (в первый месяц лечения) токсичности ($p < 0,001$; ОР – 0,45) и/или токсичности 3-й степени ($p < 0,001$; ОР – 0,44), как и последующая редукция дозы ($p < 0,001$; ОР – 0,58) мультикиназных ингибиторов, ассоциировалось с увеличением и выживаемости до прогрессирования, и ОБ ($p = 0,001$ для токсичности и $p = 0,027$ – редукции доз) [25]. Анализ выявил достоверную корреляцию токсичности мультикиназных ингибиторов и ОБ.

Кожная токсичность, включая ладонно-подошвенный синдром и сыпь, достаточно часто проявляется на терапии сорафенибом. В двух ретроспективных исследованиях была показана значимая ассоциация кожной токсичности и общей выживаемости [33, 34]. В исследовании Vincenzi и соавт. [35] при анализе 65 случаев лечения ГЦР сорафенибом выявили значимое влияние развития ранней (в 1 месяц) кожной токсичности: при раннем проявлении кожной токсичности любой степени достоверно выше была непосредственная эффективность и время до прогрессии, увеличение ОБ имело тенденцию к достоверности.

Осложнения лечения сорафенибом следует каждый раз рассматривать с точки зрения целесообразности продолжения терапии в индивидуально подобранном дозовом режиме и на фоне адекватной терапии осложнений лечения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Частота объективных эффектов (критерии RECIST 1.1) сорафениба в исследовании SHARP была невысока (2%), стабилизация заболевания отмечена в 73% случаев [10]. Подгрупповой анализ показал, что сорафениб в сравнении с плацебо значимо увеличивал ОБ и частоту контроля роста опухоли независимо от факторов риска (гепатит В/С, алкоголь), объективного состояния пациентов, распространенности опухолевого процесса, стадии и предшествующего лечения.

В проведенном нами исследовании эффективности лекарственной терапии ГЦР ($n = 192$) при лечении сорафенибом в 1-й линии зарегистрировано 8,3% объективных эффектов (критерии RECIST 1.1) [25]. В одном случае терапии (BCLC C, тромбоз ветвей и ствола воротной вены) частичный эффект (критерии RECIST 1.1, зарегистрирован уже через 3 месяца от начала лечения) сорафениба при длительном лечении (23 мес.) больного ГЦР реализовался в полный патоморфологический эффект (выполнена ортотопическая трансплантация печени). При объективном эффекте медиана ОБ достоверно ($p < 0,001$) выше (ОР 2,65). Риск ранней прогрессии значимо возрастает с ухудшением исходного функционального статуса ECOG ($p = 0,001$; ОР 1,63) при внепеченочном распространении ($N+$, $p = 0,001$ и $M+$, $p = 0,015$). Раннее (<3 мес.) прогрессирование на первой линии системной терапии достоверно ассоциируется с ухудшением ОБ ($p < 0,001$; ОР 0,32), медиана ОБ в этой группе составила 5 мес., тогда как при контроле роста опухоли ≥ 3 мес. медиана ОБ была втрое больше (15 мес.) [25]. Очевидно, это случаи биологически агрессивного, как правило, распространенного (BCLC C: 63 из 79) опухолевого процесса. Ранняя прогрессия может служить биологическим маркером плохой выживаемости больных ГЦР. Проведенный нами многофакторный анализ всех параметров эффективности первой линии системной терапии не выявил каких-либо значимых факторов прогноза ОБ, что подчеркивает необоснованность отказа от сорафениба (при условии переносимости и сохранной печеночной функции) при ссылке на какие-либо клинические параметры и характеристики болезни.

Интересно, что факт курения в анамнезе показал тенденцию к достоверности ($p = 0,094$; ОР 1,33); дальше кривые выживаемости расходятся, и уже к двум годам более чем двукратное различие в пользу некурявших выглядит значимым.

Многолетний поиск предикторов эффекта сорафениба оказался малопродуктивным. Анализ 10 потенциальных биомаркеров эффективности сорафениба у 491 пациента из исследования SHARP хотя и показал прогностическое значение уровня ангиопоэтина-2 и VEGF для выживаемости, но не выявил предикативной значимости эффекта лечения ни для одного из исследованных биохимических параметров [36].

Недавно опубликованное исследование выявило выраженную амплификацию фактора роста фибробластов 3-го и 4-го типа FGF3/FGF4 в нескольких случаях выраженной эффективности сорафениба [37]. Эта

особенность при ГЦР выявляется достаточно редко (0–7%), ее возможное влияние на эффективность сорафениба пока более никем не изучалось.

Длительность противоопухолевого лечения определяется его эффективностью и переносимостью. Терапия сорафенибом проводится непрерывно, по меньшей мере до объективного прогрессирования. Но в отсутствие второй линии лечения ГЦР после прогрессирования на сорафенибе несколько, в основном ретроспективных, анализов показали возможность и целесообразность продолжения терапии сорафенибом, после чего может рассматриваться вопрос о второй линии лечения, как правило, в рамках клинических исследований.

При ухудшении белково-синтетической и детоксикационной функций печени вследствие декомпенсации цирроза с увеличением класса Child-Pugh до В/С противоопухолевая терапия может быть приостановлена. При неконтролируемой печеночной недостаточности, устойчивом ухудшении детоксикационной и белково-синтетической функций печени (Child-Pugh +2 балла от исходного уровня, или категория ALBI A3), развитии осложнений цирроза (кровотечение из ВРВП и желудка, гипоальбуминемия, печеночная энцефалопатия, рефрактерный асцит, асцит-перитонит, гепаторенальный синдром) на фоне перерыва в противоопухолевом лечении существенно ухудшается жизненный прогноз. При этом дальнейшее противоопухолевое лечение, как правило, нецелесообразно.

Только системная терапия, как правило, проводится при невозможности локального лечения: при более распространенном опухолевом процессе с вовлечением магистральных печеночных вен и ветвей воротной вены, внепеченочными проявлениями; при нарушении функций печени, ограничивающем возможность выполнения эффективной и безопасной химиоэмболизации. Там, где на протяжении болезни проводится системная терапия как один из этапов лечения, – это исходно более благоприятные случаи (менее агрессивные биологически), преимущественно локальной прогрессии. Локальное лечение должно быть обязательным этапом при ГЦР без внепеченочных проявлений, когда это возможно. Эффективность системной терапии при изолированном внутripеченочном поражении недостаточна, чтобы компенсировать отсутствие локальных методов.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НА СОРАФЕНИБЕ: ЧТО ДАЛЬШЕ?

Последние 10 лет сорафениб остается стандартом и референсным режимом в клинических исследованиях 1-й линии лечения ГЦР: к осени 2017 г. не выявлено препарата или комбинации препаратов, превосходящих сорафениб по эффективности. К сожалению, его эффективность далека от результативности использования направленных ингибиторов тирозинкиназ в лечении рака легкого, гастроинтестинальных стромальных опухолей, меланомы, ряда гематологических заболеваний, где присутствует доминирующая активирующая мутация.

Описанный ранее *in vivo*-эффект быстрой реваскуляризации после отмены ингибиторов ангиогенеза мог вызывать увеличение концентрации проангиогенных факторов [38], поэтому прекращение приема сорафениба после прогрессирования ГЦР могло способствовать ускорению прогрессии. Небольшой ретроспективный анализ показал, что продолжение терапии сорафенибом (в сравнении с другими видами лечения, включая симптоматическое) несколько замедляет дальнейшее прогрессирование болезни, но не увеличивает выживаемости [39].

Дополнительная терапия, возможная при мультидисциплинарном подходе, вероятно, может повлиять на общую выживаемость при различных стадиях процесса. Случаи внутripеченочной прогрессии (рост ранее известных узлов и/или появление новых очагов) на фоне терапии сорафенибом прогностически более благоприятны, чем появление новых внепеченочных метастазов [40]. Поэтому дополнительное локальное лечение может быть полезным и для контроля внутripеченочной прогрессии, и в случаях метастазирующего ГЦР [41].

Существующие рекомендации поддерживают проведение только одной линии лечения с использованием мультикиназного ингибитора – сорафениба. Лишь недавно (2016) получены данные о целесообразности проведения второй линии лечения новым мультикиназным ингибитором – регорафенибом [42].

Регорафениб – новый пероральный мультикиназный ингибитор рецепторов VEGF 1–3 типа, c-KIT, тирозинкиназ иммуноглобулин-подобного и EGF-подобного домедна 2 типа, рецептора PDGF2, рецептора фактора роста фибробластов 1, RET, RAF-1, BRAF и p38 MAP-киназы [43]. При его структурной схожести с сорафенибом добавление атома фтора в центральном фенольном кольце могло значимо увеличить эффективность молекулы. Многоцентровое исследование II фазы при прогрессирующем на сорафенибе ГЦР дало обнадеживающие результаты [44]. Побочные эффекты регорафениба подобны сорафенибу. Исследование регорафениба III фазы (RESORCE) у прогрессирующих на терапии сорафенибом больных ГЦР дало впечатляющие результаты: препарат достоверно увеличивал продолжительность жизни больных рефрактерным ГЦР [42].

Впервые в плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы (573 пациента, рандомизация 2:1) во второй линии лечения рефрактерного ГЦР было получено увеличение ОВ (ОР 0,63; $p < 0,0001$) до 10,6 мес. в группе регорафениба vs. 7,8 мес. для плацебо. На терапии регорафенибом зарегистрированы (критерии mRECIST) 40 (11%) объективных эффектов (включая 2 полных эффекта), частота контроля роста опухоли составила 65% (vs 36% в группе плацебо). Подгрупповой анализ подтвердил преимущество препарата для всех клинически значимых параметров [42].

У всех получавших регорафениб (160 мг/день в течение 21 дня, 7 дней перерыв) больных и у 93% пациентов из группы плацебо регистрировались побочные эффекты: гипертония, ладонно-подошвенный синдром, слабость и др. [42]. Клинически значимая токсичность

(3–4-й степени) лечения регорафенибом включала артериальную гипертонию (57 больных – 15%), ладонно-подошвенный синдром (47 больных – 13%), слабость (34 больных – 9%) и диарею (12 больных – 3%). Ассоциированные с лечением побочные эффекты у 202 (54%) пациентов определяли перерывы в лечении или снижение дозы регорафениба и в 39 (10%) случаях служили основанием для прекращения терапии.

Дополнительный анализ показал наличие значимой корреляции выраженности ладонно-подошвенного синдрома и ОВ при лечении регорафенибом: для группы с ладонно-подошвенным синдромом медиана ОВ составила 14,1 мес., тогда как в отсутствие этой токсичности медиана выживаемости была 6,6 мес. (OR = 0,52) [45].

Согласно общепринятым рекомендациям (NCCN, EASL-EORTC, AASLD, RUSSCO и др.), лекарственная системная терапия является методом выбора при печеночно-клеточном раке, не подлежащем локальным вариантам лечения

Как можно объяснить клинически значимую дополнительную эффективность регорафениба при прогрессировании на сорафенибе? Помимо ингибируемых сорафенибом мишеней – внутриклеточных киназ, регорафениб (in vitro) дополнительно блокирует киназы стромы опухоли, включая ангиогенез (VEGFR-1-3, TIE-2, FGFR1, и PDGFR-β), а также онкогенные тирозинкиназные рецепторы KIT и RET, одновременно с внутриклеточными киназами сигнальных путей c-RAF/RAF-1 и BRAF, включая мутацию V600E. Более выраженное антиангиогенное воздействие регорафениба, возможно, объясняется комбинированной блокадой основного проангиогенного каскада VEGFR-2 и TIE-2, а не только блокадой рецептора VEGF.

Приобретенная резистентность к сорафенибу характеризуется специфическими изменениями в опухоли, о чем свидетельствует очевидное увеличение числа клеток-предшественников (Tumor-Initiating Cells), активация сигнальных каскадов, специфичных для роста и выживания клетки (IGF, FGF, Мус и PI3K), неактивных в чувствительных к сорафенибу опухолях, возможность преодоления резистентности блокированием этих сигнальных каскадов [46].

В апреле 2016 г. регорафениб зарегистрирован FDA в качестве 2-й линии лечения сорафениб-резистентного ГЦР, в настоящее время он внесен в клинические рекомендации многих стран.

СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В отсутствие убедительных доказательств увеличения выживаемости как результата цитотоксической терапии возможности использования классической химиотерапии ограничены случаями ГЦР без цирроза печени и при неэффективности или недоступности сорафениба

[47, 48]. Непосредственные результаты исследований II фазы, как правило, не находят подтверждения в рандомизированных исследованиях III фазы: полихимиотерапия не улучшает выживаемости больных ГЦР [47]. Но в ряде случаев (без цирроза, сохранная белково-синтетическая функция печени) она позволяет получить объективный эффект и даже перевести в операбельное состояние [48]. Клинически значимая токсичность системной химиотерапии существенно ухудшает качество жизни пациентов, особенно при сопутствующем циррозе. Химиотерапия ГЦР у больных без цирроза пока остается предметом клинических исследований [49].

ИММУНОТЕРАПИЯ

Последние исследования и достижения в иммуноонкологии, например в лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого, принципиально изменили направление исследований и в области терапии ГЦР. Выраженность иммунного ответа зависит от баланса между стимулирующими и блокирующими сигналами, известными как контрольные точки иммунитета. Именно они, особенно в условиях хронического воспаления, часто активируются под воздействием опухоли и способствуют ускользанию опухоли от эффективного контроля иммунной системой. Рецепторы к антигену цитотоксичности Т-лимфоцитов (CTLA-4) и программируемой клеточной смерти (PD-1) – две наиболее изученные контрольные точки иммунитета. Тремелиумаб, блокатор CTLA-4, изучался в небольшом исследовании ранней фазы при ГЦР: частичный эффект зарегистрирован в 17,6% случаев при контроле роста опухоли у 76,4% больных. Время до прогрессирования – 6,48 мес. [50]. Интересно отметить, что зарегистрировано значимое снижение титра вируса гепатита С.

Первые результаты использования ниволумаба (анти-PD-1) при ГЦР подтвердили возможность получения противоопухолевого эффекта при распространенном процессе. В небольшом исследовании с участием 39 больных ГЦР (73% ранее получали сорафениб) зарегистрировано 2 полных и 7 частичных эффектов; 6 месяцев пережили 72% больных [51]. Опасения о возможности развития fulminантных гепатитов не подтвердились. И в продолжение этого исследования (CheckMate 040) во 2-й фазе уже было включено 262 пациента с ГЦР с распространенным процессом, режим терапии включал ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели [52]. Побочные реакции 3–4-й степени (в основном лабораторные отклонения) регистрировались у 20% пациентов, но никто из больных не выбыл из исследования по причине токсичности. Непосредственные эффекты зарегистрированы у 16,2% больных в I фазе и 18,6% – во II фазе исследования. Медиана длительности эффекта составила 17,1 месяца в I фазе и еще не достигнута во II фазе. Отмечается, что 71% больных были живы на момент достижения 9 месяцев с начала лечения. Частота объективных эффектов в группах, получавших и не получавших сорафениб, была одинакова, эффективность не зависела от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли.

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Только при выявлении ХГВ необходима противовирусная терапия. Иммуносупрессия, вызванная химиотерапией, может спровоцировать ускорение прогрессирования ХГВ, вплоть до развития фулминантного гепатита [53]. Сопутствующий ХГВ не влияет на хирургическое и/или лекарственное лечение больных ГЦР. По современным представлениям, всем больным ГЦР, независимо от формы HBV-инфекции (кроме латентной), показана профилактическая противовирусная терапия аналогами нуклеоз(-т)идов на фоне системной терапии.

Продолжительность профилактического противовирусного лечения определяется характером лечения. Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD-2015) [53] пациентам-носителям HBsAg, которым планируется проведение химиотерапии, рекомендует проводить профилактическую противовирусную терапию и начинать ее одновременно с началом химиотерапии; при низкой вирусной нагрузке (HBV DNA < 2000 МЕ/мл) проводить пациентам противовирусное лечение в течение 6 мес. после завершения химиотерапии; при исходно высокой вирусной нагрузке (HBV DNA > 2000 МЕ/мл) продолжать лечение до тех пор, пока не достигнут таких же результатов лечения, как иммунокомпетентные пациенты; при длительном лечении (>12 мес.) лучше назначать адефовир, тенофовир или энтекавир (предпочтительно); избегать ИФН-α (супрессия кроветворения).

По данным ретроспективного анализа влияния противовирусной терапии ХГВ аналогами нуклеозидов у больных ГЦР, получавших сорафениб, в группе противовирусного лечения было отмечено достоверное увеличение общей выживаемости [54]. При этом показатель времени до прогрессирования достоверно не отличался.

С момента публикации результатов плацебо-контролируемого исследования эффективности сорафениба SHARP и до настоящего времени сорафениб остается единственным вариантом лекарственного лечения местнораспространенного и метастатического ГЦР, увеличивающим общую выживаемость

Сопутствующий ХГС не влияет на возможности проведения системной противоопухолевой терапии: нет убедительных данных, свидетельствующих об активации HCV-инфекции или ХГС на фоне иммуносупрессии. Однако химиотерапия у пациентов с ХГС чаще осложняется гепатотоксичностью и лекарственным гепатитом.

Больные ГЦР не нуждаются в специфической терапии ХГС. В качестве неспецифической терапии для профилактики лекарственного поражения печени возможно назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут), S-адеметионина (800 мг/сут). Использование прямых противовирусных агентов

с целью эрадикации ХГС для больных ГЦР как компонента возможного противоопухолевого лечения остается предметом исследований [55].

ЦИРРОЗ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Риск кровотечения из варикозно расширенных вен для больного циррозом в течение года колеблется от 5 до 15% и в большей степени определяется степенью нарушения функции печени [56, 57]. Пищеводно-желудочное кровотечение, часто осложняющее естественное течение цирроза печени, является следствием портальной гипертензии, варикозного расширения желудочно-пищеводных вен, тромбоцитопении и коагулопатии.

Для предупреждения кровотечения до начала лечения всем пациентам с незначительным или выраженным (2–3-я степень) варикозным расширением желудочно-пищеводных вен необходима первичная профилактика [58]. Для этого используются неселективные β-адреноблокаторы (пропранолол, тимолол, надолол), которые позволяют существенно снизить риск первого эпизода кровотечения. Препараты назначают в дозе, снижающей исходную частоту сердечных сокращений на 25%, либо, при исходно низком пульсе, до 55 уд/мин. Некоторое преимущество имеет карведилол – неселективный β-адреноблокатор с α1-адренергической активностью: в клинических исследованиях препарат эффективнее пропранолола уменьшал градиент портального давления. В любом случае распространенного ГЦР перед началом системной терапии необходимо оценить вероятность кровотечения из пищевода и желудка: при выявлении эрозивно-язвенного процесса на фоне значительного расширения вен (2–3-я степень) системная противоопухолевая терапия не проводится до подтвержденной эпителизации дефектов слизистой и лигирования варикозно расширенных вен 3-й степени.

Лигирование варикозно расширенных вен проводится по строгим показаниям при неэффективности медикаментозного лечения, угрозе кровотечения или для вторичной профилактики рецидивного кровотечения. Но и эти мероприятия не исключают вероятность развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне системной противоопухолевой терапии.

Тромбоцитопения (<150 000/мкл) – типичное осложнение цирроза печени, умеренная тромбопения (50 000–75 000/мкл) встречается у 13% больных. К основным причинам уменьшения числа тромбоцитов относят избыточную активность ретикулоэндотелиальной системы (секвестрация в селезенке), абсолютное снижение уровня тромбопоэтина, подавление костномозгового кроветворения как осложнение хронической вирусной инфекции (чаще HCV) и/или противовирусную терапию интерферонами. Если при уровне тромбоцитов <100 тыс/мкл химиотерапия цитостатиками противопоказана, то терапия сорафенибом не увеличивает вероятности геморрагических осложнений и при числе тромбоцитов не менее 60 000/мкл [59].



ДЕЙСТВОВАТЬ ВОВРЕМЯ...

СТИВАРГА® достоверно увеличивает общую выживаемость у пациентов с мКРР и общим состоянием по ECOG 0-1 после прогрессирования на фоне стандартной терапии, независимо от статуса KRAS¹

СТИВАРГА® / STIVARGA®. Международное непатентованное наименование: Регорафениб/Regorafenib. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40,00 мг регорафениба. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** — метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR); — неоперабельные или метастатические желудочно-кишечные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** — повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; — детский возраст до 18 лет; — беременность и период грудного вскармливания; — тяжелая степень печеночной недостаточности (класс C по классификации Чайлд-Пью); — тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: — при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; — при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений; — при ишемической болезни сердца. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: Очень часто: тромбоцитопения,

анемия, кровотечения*, повышение артериального давления, дисфония, ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, алопеция, диарея, стоматит, рвота, тошнота, гипербилирубинемия, головная боль, снижение аппетита и потребления пищи, снижение массы тела, инфекции, астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек. Часто: лейкопения, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит, повышение активности трансаминаз, тремор, мышечно-скелетная ригидность, протеинурия, гипотиреоз, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомегалия, гиперурикемия, увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО). Регистрационный номер: ЛП-003405. Актуальная версия инструкции от 13.10.2016 г. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции.

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2013; 381: 303–312.

Для специалистов здравоохранения.

L.RU.MKT.SM.03.2016.0274

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При декомпенсированном циррозе, там, где противопоказана трансплантация печени, любые вмешательства, вероятнее всего, приведут к прогрессирующей декомпенсации функций печени. В подобных случаях возможна только симптоматическая терапия: обезболивание, контроль асцита, периферических отеков и лечение нарастающей энцефалопатии.

Противоболевая терапия, включающая наркотические анальгетики и иногда бензодиазепины, может провоцировать ухудшение течения энцефалопатии. Бессонница, частое следствие депрессивного состояния и психастении, также может быть проявлением энцефалопатии. Необходимо предупреждать развитие запоров (например, на фоне наркотиков), оптимальным препаратом в большинстве случаев может быть лактулоза (доза препарата, достаточная для достижения 2–3 актов дефекации в сутки).

Регорафениб – единственный препарат для 2-й линии терапии, увеличивающий ОВ больных с ГЦР, прогрессирующим на лечении сорафенибом

Аспирин и аспириноподобные препараты, как правило, противопоказаны пациентам с признаками задержки жидкости (блокирование простагландинов существенно усиливает задержку воды и соли). Также не следует забывать о вероятном нарушении процесса агрегации тромбоцитов.

Задержка жидкости лучше всего контролируется при применении препаратов спиронолактона (50–400 мг в день) или амилорида (10–20 мг в день) при болезненной гинекомастии в сочетании с фуросемидом (40–160 мг в день). Избыточный диурез приводит к быстрому снижению веса, что может сопровождаться ухудшением почечной функции и нарушениями водно-электролитного баланса.

После парацентеза с удалением большого (5–7 л) объема асцитической жидкости даже на фоне внутривенных инфузий раствора альбумина может развиваться почечная недостаточность, усугубиться энцефалопатия. У терминальных больных иногда развивается гипогликемия с исходом в печеночную кому: здесь иногда помогают своевременные инфузии раствора глюкозы.

Гипоальбуминемия часто становится клинически значимой уже при уровне сывороточного альбумина ниже 28 г/л. Своевременная трансфузия адекватного объема раствора альбумина (10–20%) до достижения приемлемого показателя – 35 г/л позволяет улучшить качество жизни больных, снизить вероятность развития других осложнений цирроза (асцит-перитонит).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственное лечение ГЦР остается сложной клинической задачей. Заболевание характеризуется распространенным опухолевым процессом, нарушением функции печени на фоне сопутствующей патологии (цирроза, вирусных гепатитов и проявлений метаболического синдрома). Единственным препаратом, реально увеличивающим продолжительность жизни таких больных, остается сорафениб. Возможной дополнительной опцией первой линии терапии ГЦР будет ленватиниб, результаты 3-й фазы сравнительного исследования ленватиниба и сорафениба показали сравнимые по ОВ результаты. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован FDA в качестве 1-й линии лечения распространенного ГЦР.

Регорафениб – единственный препарат для 2-й линии терапии, увеличивающий ОВ больных с ГЦР, прогрессирующим на лечении сорафенибом. Следует отметить, что по результатам дополнительного анализа медиана ОВ больных от начала системной терапии в группе регорафениба составила 26 месяцев, что достоверно выше, чем в группе 2-й линии плацебо-терапии (19,2 мес.) [45].

Сложной проблемой остается лечение больных с ГЦР, не переносящих сорафениб по причине выраженной токсичности; для них также закрыта возможность лечения регорафенибом. Большие надежды возлагаются на иммунотерапию препаратами – ингибиторами контрольных точек (анти-PD, анти-PD-L1) иммунного надзора. Впервые в истории клинических исследований лекарственной терапии печеночно-клеточного рака 26 сентября 2017 г. FDA зарегистрировала ниволумаб в качестве 2-й линии терапии ГЦР, прогрессирующего (или непереносимости) на сорафенибе.

В скором будущем возможности лекарственного лечения ГЦР будут быстро расширяться. Тем актуальнее вопрос правильного и своевременного выбора наиболее эффективного лечения. Несомненно, ответы на эти вопросы дадут клинические исследования.



ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R et al. Cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.*, 2014, 64(1): 9–29.
2. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, 136(5): E359–E386.
3. Bray F et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*, 2013, 132(5): 1133–1145.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. *Известия Тинро*, 2014, 226: 1–226.
5. Каприн А.Д., Старинский В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. 2015.
6. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина
7. Бредер В.В. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. *Медицинский совет*, 2016, 10: 10–16.
8. Kan Z et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in hepatocellular carcinoma. *Genome Res*, 2013, 23(23): 1422–1433.

9. Carlomagno F et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98(5): 326–334.
10. Llovet JIM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(4): 378–390.
11. Cheng A-L et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet. Oncol. Elsevier*, 2009, 10(1): 25–34.
12. Johnson PJ et al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(28): 3517–3524.
13. Abou-Alfa G. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). *J. Clin. Oncol.*, 2016, 34(suppl 4S): 192.
14. Zhu AX et al. SEARCH: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sorafenib Plus Erlotinib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(6): 559–566.
15. Qin S et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(28): 3501–3508.
16. Cainap C et al. Linafinib Versus Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(2): 172–179.
17. Cheng A et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(15_suppl): 4000.
18. Cheng A-L et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J. Clin. Oncol.*, 2017, 35(15_suppl).
19. Бисовская Ю.В. et al. Сорафениб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака: анализ российской и австрийской когорт больных. *Клиническая фармакология и терапия*, 2014, 23(2): 42–47.
20. Johnson PJ et al. An assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach -- The albi grade. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(6): 550–558.
21. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J. Hepatol.*, 2006, 44(1): 217–231.
22. Toyoda H et al. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br. J. Cancer*, 2016, 114(7): 744–750.
23. Бредер В.В. Практические рекомендации по лечению первичного рака печени. *Злокачественные опухоли*, 2016, 4: 292–299.
24. Бредер В.В. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 309 p.
25. Bruix J et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol. Elsevier*, 2017, 57(4): 821–829.
26. Rahimi RS, Trotter JF. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and treatment options for recurrence. *Ann. Gastroenterol.*, 2015, 28(3): 323–330.
27. Miller AA et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(11): 1800–1805.
28. Arrondeau J et al. Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*, 2012, 30: 2046–2049.
29. Reiss KA et al. Starting Dose of Sorafenib for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *J. Clin. Oncol.*, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.8245>.
30. Federico A et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A or B cirrhosis. *Oncol. Lett.*, 2015, 9(4): 1628–1632.
31. Lencioni R et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib): Second interim analysis. *Int. J. Clin. Pract.*, 2014, 68(5): 609–617.
32. Estfan B, Byrne MKR. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Hypertension as a Potential Surrogate Marker for Efficacy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2013, 36(4): 319–324.
33. Otsuka T et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol. Res.*, 2012, 1: 1–8.
34. Lee S et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study. *J. Gastroenterol. Hepato*, 2014, 29(7): 1463–1469.
35. Vincenzi B et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist*, 2010, 15(1): 85–92.
36. Llovet JM et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18(8): 2290–2300.
37. Arao T et al. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1407–1415.
38. Mancuso MR et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J. Clin. Invest., American Society for Clinical Investigation*, 2006, 116(10): 2610–2621.
39. Miyahara K et al. Efficacy of sorafenib beyond first progression in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.*, 2014, 44(3): 296–301.
40. Reig M. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: The Issue of Treatment Stage Migration and Registration of Progression Using the BCLC Refined RECIST. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(4): 445–455.
41. Schmidt L et al. Addition of Local Hepatic Therapy to Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (Stage BCLC C). *Digestion*, 2014, 90(4): 219–228.
42. Bruix J et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2016, 0(0): 1020–1022.
43. Strumberg D, Schultheis B. Regorafenib for cancer. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2012, 21(6): 879–889.
44. Bruix J et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: Multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur. J. Cancer.*, 2013, 49(16): 3412–3419.
45. Merle P. Updated overall survival analysis and further exploratory analyses from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment. International Liver Cancer Association 11th Annual Conference, Sept 15–17, 2017 Seoul, Abstract O-031.
46. Tovar V et al. Tumour initiating cells and IGF/FGF signalling contribute to sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2017, 66(3): 530–540.
47. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2012, 56(4): 908–943.
48. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): What's next? *Ann. Oncol.*, 2006, 17(Suppl. 10): 308–314.
49. Edeline J et al. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A retrospective study. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15(6): 713–716.
50. Sangro B et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J. Hepatol. Elsevier*, 2017, 59(1): 81–88.
51. El-Khoueiry AB et al. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(18_suppl): LBA101.
52. El-Khoueiry AB et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet. Elsevier*, 2017, 389(10088): 2492–2502.
53. Terrault NA et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2015.
54. Xu L. et al. Antiviral therapy in the improvement of survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 30(6): 1032–1039.
55. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2016(xxx).
56. Bornman PC, Krige JE, Terblanche J. Management of oesophageal varices. *Lancet (London, England). Elsevier*, 1994, 343(8905): 1079–1084.
57. Garcia-Tsao G et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 2007, 46(3): 922–938.
58. Garcia-Tsao G et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*, 2017, 65(1): 310–335.
59. Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.*, 2001, 35(3): 421–430.

ПРИБРЕТЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR: ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Успехи в лечении диссеминированных больных с немелкоклеточным раком легкого напрямую связаны с таргетной терапией. Пациенты с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при назначении им в первую линию ингибиторов тирозинкиназы EGFR (ТКИ EGFR) первого и второго поколений имеют достоверное преимущество по непосредственной эффективности и времени до прогрессирования. Кроме того, у больных с делецией в 19 экзоне EGFR, получающих афатиниб, общая выживаемость достигает 30 мес., что статистически выше по сравнению со стандартной химиотерапией. Однако в течение 10–12 мес. развивается приобретенная резистентность к таргетным препаратам, основной причиной которой в 60% случаев является мутация T790M. Осимертиниб – ТКИ третьего поколения, оказался высокоэффективен именно у этих больных. Для уточнения механизма резистентности требуется повторное молекулярно-генетическое тестирование. Таким образом, необходима повторная биопсия опухоли, оптимально из очага прогрессирования. К сожалению, это не всегда выполнимо, и альтернативой может быть жидкостная биопсия. Только такой индивидуальный подход может обеспечить выбор оптимальной лечебной тактики и добиться улучшения выживаемости пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, EGFR, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, резистентность, осимертиниб.

Advances in the treatment of disseminated patients with non-small cell lung cancer are directly linked to targeted therapy. Patients with activating mutations in the gene for the receptor of epidermal growth factor (EGFR) in appointing them in the first line EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) of the first and second generations have a significant preference for immediate efficacy and time to progression. In addition, patients with a deletion in exon 19 of EGFR receiving afatinib, overall survival reached 30 months, which is statistically higher compared to standard chemotherapy. However, during the 10–12 months developing acquired resistance to targeted drugs. The main reason which in 60% of cases is a mutation T790M. Osimertinib – TKI third-generation proved to be highly effective in these patients. To clarify the mechanism of resistance requires repeated molecular genetic testing. Thus, you need to re-biopsy the tumor, optimally from the source of progression. Unfortunately, it is not always possible and an alternative may be a liquid biopsy. Only such an individual approach can provide a choice of optimum treatment tactics and improve patient survival.

Keywords: non-small cell lung cancer, EGFR, tyrosine kinase inhibitors of EGFR, resistance, osimertinib.

Таргетная терапия позволила добиться высоких результатов в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора (EGFR) в опухоли. В российской популяции по данным эпидемиологического исследования EPICLIN эти пациенты составляют 10,1% [1]. Два препарата первого поколения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR – gefitinib и erlotinib хорошо знакомы клиницистам. Их механизм действия заключается в обратимой блокаде рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [2]. По результатам клинических исследований при назначении этих препаратов в первой линии терапии НМРЛ EGFRm их непосредственная эффективность составляет 62–83% с длительной медианой выживаемости без прогрессирования [3–9]. К сожалению, в определенный момент времени болезнь вновь прогрессирует, и встает вопрос о дальнейшем лечении. Многие клиницисты считают, что стандартом второй линии терапии НМРЛ EGFRm является комбинированная химиотерапия, однако на современном этапе для получения оптимального результата тактика ведения этих пациентов может и должна основываться на

молекулярно-генетической характеристике опухоли и особенностях течения болезни. Безусловно, чтобы индивидуализировать лечебную тактику, необходимо знать механизмы резистентности к таргетным препаратам. Многие из них уже описаны, но приблизительно у трети больных причина развития лекарственной устойчивости остается неизвестной [10].

Следует также упомянуть о первичной резистентности к таргетной терапии. Как оказалось, различные варианты мутаций гена EGFR определяют различную чувствительность опухоли к ИТК EGFR. Наиболее частые генетические нарушения – делеция в 19 экзоне (45%) и мутация в 18 экзоне (L858R) (40%), – предполагают высокую чувствительность к ИТК EGFR. Инсерции или дупликации в 20 экзоне (4–9% случаев), напротив, являются предикторами резистентности опухоли к таргетной терапии. Большинство инсерций чаще локализуются между 767 и 774 аминокислотами. Мутация T790M, появление которой считается основной причиной приобретенной резистентности, в отдельных случаях определяется в опухоли исходно и может быть причиной первичной резистентности к ИТК EGFR. Минорные клоны, несущие эту мутацию,

обнаруживают в опухолях до лечения наряду с чувствительными активирующими мутациями EGFR. Некоторые авторы указывают на высокую частоту мутации T790M в образцах опухолевой ткани до лечения – от 35 до 79% [12–14]. Мутация T790M как наследуемый полиморфизм гена определяется в плазме больных раком легкого, не курящих, в 0,5% случаев [15]. В литературе описано несколько клинических случаев, когда наследуемая мутация V843L сочеталась с мутацией L858R, и применение ИТК EGFR первого и второго поколений было неэффективно [16, 17].

Возвращаясь к основной теме нашей статьи – проблеме приобретенной резистентности к ИТК EGFR, начнем с определения этого явления. В 2010 г. Jackman et al. сформулировали его как системное прогрессирование болезни, развившееся на фоне таргетной терапии ИТК EGFR после объективного ответа или длительного (более 6 мес.) клинического улучшения [18]. Прогрессирование опухолевого процесса может проявляться по-разному. Так, Gandara et al. выделили три варианта возможного течения болезни. Первый – появление метастазов в центральной нервной системе (ЦНС) при экстракраниальном контроле за болезнью, второй – медленное (индолентное) и, наконец, третий вариант – системное прогрессирование [19]. В отличие от четких критериев оценки эффективности химиотерапии, при проведении таргетной терапии клиницист вправе действовать более гибко, принимая во внимание такие субъективные параметры, как симптоматическое улучшение, отсутствие клинического прогрессирования.

При медленном бессимптомном росте опухоли и/или метастатических очагов оправданно продолжение проводимой таргетной терапии. Это нашло свое подтверждение в результатах клинического исследования ASPIRATION – разница между медианой времени от первого зарегистрированного прогрессирования до следующего прогрессирования составила 4 мес. [20]. Возможно, этот феномен объясняется гетерогенностью опухоли и присутствием клона клеток, сохранивших чувствительность к ИТК EGFR. Продолжение таргетной терапии рекомендовано в случае изолированного поражения ЦНС и олигопрогрессирования при условии добавления одного из методов локального контроля (хирургического и/или лучевого). Согласно опубликованным недавно результатам исследования IMPRESS, продолжение применения gefitiniba в комбинации с платиносодержащей химиотерапией после прогрессирования на таргетной терапии не увеличивает общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с только химиотерапией [21].

От клинических вопросов перейдем к известным биологическим нарушениям, приводящим к развитию приобретенной резистентности к ИТК EGFR. Их можно распределить по трем основным подгруппам:

- Вторичные мутации в гене EGFR.
- Активация альтернативных сигнальных путей.
- Фенотипическая трансформация.

Как уже упоминалось ранее, всесторонний анализ повторных биопсий опухолей больных с прогрессиру-

нием на ИТК EGFR позволил определить механизмы резистентности в 60–70% случаев. Наиболее частой из известных причин лекарственной устойчивости является мутация T790M. Она определяется у 50–60% больных [22–25]. Отмечена любопытная закономерность – больные, у которых при повторной биопсии опухоли при прогрессировании заболевания была выявлена мутация T790M, имели лучший прогноз, и, напротив, у больных, в опухоли которых ее не обнаружили, болезнь протекала более агрессивно, выживаемость после прогрессирования на ТКИ EGFR была достоверно хуже [26].

Ингибиторы тирозинкиназы EGFR второго-третьего поколений разрабатывались как раз для продолжения таргетной терапии после прогрессирования болезни на фоне приема gefitiniba и erlotiniba. К сожалению, препараты второго поколения – афатиниб и дакомитиниб – не оправдали наших надежд на успешное преодоление приобретенной резистентности.

Весьма интересным подходом к преодолению приобретенной резистентности вследствие мутации T790M представлялась комбинация афатиниба и моноклонального антитела EGFR цетуксимаба, *in vitro* и *in vivo* она показала драматический результат [27]. В I/II фазе клинического исследования эффективность этого режима составила 40% [28], однако токсичность была высокой, что ограничивает его внедрение в клиническую практику.

Ситуация коренным образом изменилась с появлением ИТК EGFR третьего поколения – осимертиниба. Препарат оказался высокоэффективен у пациентов после прогрессирования болезни на фоне приема ИТК EGFR первого поколения с мутацией T790M. Это подтверждают результаты III фазы клинического исследования AURA 3. Из оцененных 419 больных объективный ответ был зарегистрирован у 71%, контроль за ростом опухоли составил 93%, медиана времени до прогрессирования – 10,1 мес. Важно отметить хорошую переносимость осимертиниба [29].

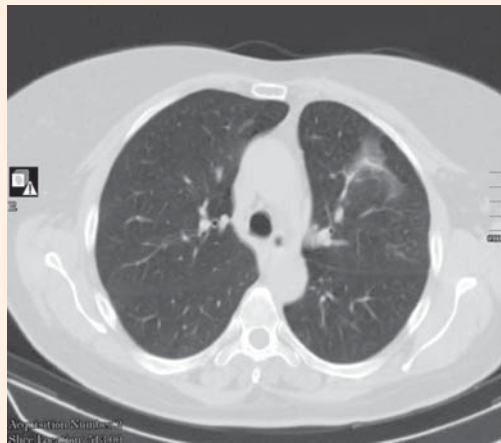
Клинический случай. Пациентка Г., 1951 года рождения, находится под наблюдением в РОНЦ с марта 2013 г. с диагнозом: рак верхней доли левого легкого с метастазами в оба легких T2N0M1. Гистологическое заключение: аденокарцинома. При молекулярно-генетическом тестировании выявлена мутация в 19 экзоне гена EGFR. С апреля 2013 г. по декабрь 2014 г. принимала gefitinib 150 мг/сут. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика.

При очередном контрольном обследовании было выявлено прогрессирование болезни в виде увеличения размеров метастазов в левом легком. 18.12.2014 г. больной была выполнена торакотомия слева. При ревизии в обеих долях левого легкого в паренхиме пальпаторно определялись множественные плотные образования, в т.ч. группа из трех очагов до 1 см (в языковых сегментах) (рис. 1). Выполнена атипичная резекция языковых сегментов с вышеописанными метастазами. Гистологическое заключение: микроинвазивная аденокарцинома стелющегося типа (lepidic) с прорастанием в плевру и участками интраальвеолярной инвазии. При повторном молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в 20 экзоне

Рисунок 1. КТ от 26.12.2014 г.



Рисунок 2. КТ от 19.02.2015 г.



гена EGFR T790M. В рамках клинического исследования с января 2015 г. больная начала прием препарата AZD9291 (осимертиниб) 80 мг/сут внутрь. При первом же контрольном обследовании в феврале 2015 г. была отмечена положительная динамика: на месте контрольных очагов в S3 левого легкого описываются мелкие неизмеряемые, без четких контуров, очаговоподобные уплотнения (фиброзная трансформация), также перестали четко определяться мелкие рассеянные очаги в верхней и нижней долях левого легкого (рис. 2). Таргетную терапию пациентка переносит хорошо. Лечение продолжается. Однако в течение последних 3 мес. (с августа 2017 г.) отмечен рост метастазов в области послеоперационных скрепок. С учетом удовлетворительного общего состояния пациентки, отсутствия симптомов прогрессирования, а также медленного роста очагов лечение ей продолжено. Таким образом, время приема осимертиниба составило 32 мес.

Интересные наблюдения были сделаны в доклинических исследованиях. Осимертиниб задерживал развитие резистентности и обеспечивал более устойчивое по сравнению с гефитинибом торможение опухолевого роста на ксенографтных моделях опухолей с мутацией EGFR. Это стало основанием для дальнейшего изучения препарата, но уже в качестве первой линии терапии НМРЛ EGFRm. В исследование было включено 60 пациентов с активирующими мутациями EGFR, у 8% выявлена мутация T790M de novo. Одна половина больных получала осимертиниб 80 мг/сут, другая – 160 мг/сут. Объективный эффект составил 77% во всех группах в целом, медиана времени до прогрессирования – 22,1 мес. [30]. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение осимертиниба в первой линии у EGFR-позитивных больных ведет к существенному улучшению безрецидивной выживаемости по сравнению с ИТК EGFR первого и второго поколений. Прямое сравнение осимертиниба, эрлотиниба и гефитиниба проводится в рамках III фазы клинического исследования FLAURA. Поскольку эффективность осимертиниба существенным образом не отличалась в зависимости от дозы, а переносимость 80 мг/сут была

значительно лучше, именно эта доза рекомендована к применению. Осимертиниб продемонстрировал противоопухолевую активность у больных как с активирующими мутациями, так и с мутацией резистентности T790M в гене EGFR.

Уже известны некоторые механизмы приобретенной устойчивости к осимертинибу, включая амплификацию KRAS и мутацию C797S, активацию нижележащих и обходных сигнальных путей. Оказалось, что в случае появления мутации C797S и отсутствия T790M хиназолин-содержащие ИТК, в частности гефитиниб, могут быть эффективны [31].

Мутация T790M – самая частая, но не единственная вторичная мутация приобретенной резистентности. Описано еще несколько – D761Y, T854A и L747S, однако механизм их действия пока до конца не ясен.

Активация альтернативных сигнальных путей – второй по частоте механизм резистентности к ИТК EGFR (рис. 3).

Амплификация гена MET, впервые описанная в 2007 г., встречается, согласно последним исследованиям, в 5% случаев приобретенной резистентности к ИТК первого поколения. Гетеродимеризация MET с ErbB3 приводит к активации сигнального пути PIK3/AKT, что в свою очередь стимулирует клеточную пролиферацию и антиапоптоз [33]. Применение ингибиторов MET в этом случае представляется весьма обоснованным.

HER2 амплификация была выявлена у 3 из 26 пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR после прогрессирования на таргетной терапии, механизм приобретенной резистентности реализуется, как и в случае MET амплификации, за счет активации других сигнальных путей [34].

Известно, что мутация в гене KRAS коррелирует с первичной резистентностью к ИТК EGFR, поэтому многие исследователи были сконцентрированы на изучении роли сигнального пути RAS/MAPK в развитии приобретенной резистентности. Однако у больных с мутацией EGFR после прогрессирования болезни на ИТК EGFR мутация KRAS не выявлялась [35, 36]. Егсан идентифицировал амплификацию MAPK1 в опухоли больного с приобретенной резистентностью к эрлотинибу [37].

Описаны и другие механизмы резистентности за счет активации клеточных рецепторов, таких как FGFR1, 2, 3, или сигнальных путей – мутации BRAF (1% больных) и PIK3CA (5%) [38]. В некоторых случаях применение ингибиторов MEK может рассматриваться как потенциально новый путь к преодолению лекарственной устойчивости.

К редким механизмам приобретенной резистентности относится активация сигнальных путей через рецепторы AXL, NF-κB, IGF1-R и KDM5A.

AXL – рецептор тирозинкиназы, ответственный в канцерогенезе за пролиферацию, миграцию и инвазию. Активация данного сигнального пути осуществляется через гиперэкспрессию AXL или его лигандом GAS6. Низкомолекулярные ингибиторы AXL MP-470 и XL-880 смогли восстановить чувствительность к ИТК в устойчивых к ним клетках НМРЛ. Была обнаружена связь между экспрессией AXL и виментином, маркером эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) на клеточных линиях НМРЛ, резистентных к ИТК EGFR. В одном исследовании в 20% образцов опухолевой ткани пациентов, резистентных к ИТК, обнаружены активация AXL и GAS6 и появление виментина [39, 40].

NF-κB является важным регулятором транскрипции генов, который контролирует клеточную пролиферацию и рост клеток, включая рост опухоли. Активация данного сигнального пути ведет к формированию устойчивости к ИТК EGFR [41].

Sharma et al. определили субпопуляцию больных с EGFR-позитивным НМРЛ, у которых развилась обратимая резистентность к ИТК вследствие активации сигнального пути рецептора IGF1 и повреждения хроматина из-за воздействия деметилазы гистона KDM5A [42].

Хотя генетическая основа для развития приобретенной резистентности к ИТК EGFR неоспорима, исследования последних лет выявили обратимый эпигенетический механизм лекарственной устойчивости. Во-первых, только генетические механизмы не могут объяснить высокую распространенность устойчивых к ИТК EGFR опухолей. Во-вторых, у многих больных НМРЛ повторное назначение ИТК EGFR, отмененных вследствие развившейся резистентности, спустя определенный период времени может быть вновь эффективным. В-третьих, существует

значительная доля устойчивых к ИТК EGFR опухолей, в которых отсутствуют какие-либо известные генетические повреждения и активации альтернативного сигнального пути. Наконец, в опухоли проявляются не только генетическая, но и эпигенетическая гетерогенность в популяции клеток [43, 44].

Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ). Сам термин предполагает фенотипическое изменение клеток, которое сопровождается потерей эпителиальных маркеров (таких как Е-кадгерин) и приростом мезенхимальных маркеров (виментин) [45]. На клеточном уровне ЭМТ приводит к повышенной подвижности, инвазии и резистентности *in vitro* к ИТК EGFR [46–48]. Несмотря на подтвержденные данные о роли ЭМТ в развитии вторичной резистентности к ИТК EGFR, пока биологическая причина и конкретные механизмы остаются неизвестными. Исследование продемонстрировало эффективность применения ингибиторов ERK1/2 с целью предупреждения ЭМТ в опухолевых клетках и повышения их чувствительности к ИТК EGFR. Ингибируя MEK1/2 (MAPKK1/2), эпителиальный фенотип был повышен и сохранен в клетках НМРЛ, несмотря на экзогенную стимуляцию фактором роста опухоли [49].

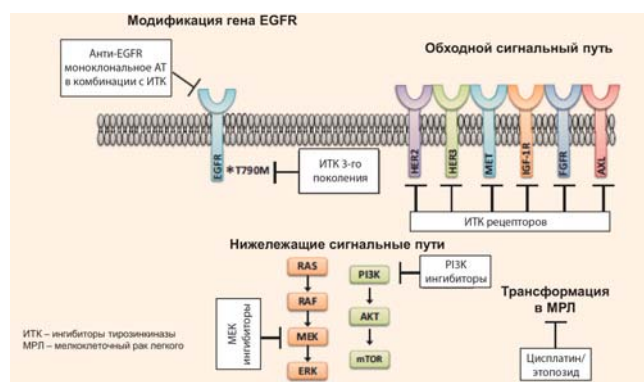
Гистологическая трансформация описана как один из вариантов приобретенной резистентности к ИТК EGFR в 3% случаев. НМЛР с мутацией в гене EGFR трансформируется в мелкоклеточный рак. Чрезвычайно интересно, что стандартная платиносодержащая терапия эффективна в этом случае, несмотря на сохраняющуюся активирующую мутацию EGFR [50].

НМЛР относится к гетерогенным опухолям, наличие нескольких клонов, отличающихся по своим молекулярно-генетическим характеристикам, создает определенные сложности в преодолении лекарственной резистентности. Анализ повторных биопсий на протяжении лечения может дать представление о механизмах развития устойчивости к таргетным препаратам, предсказать течение болезни. Однако этот подход нельзя считать стандартным в рутинной практике. Альтернативой молекулярно-генетическому исследованию биопсийного материала может быть «жидкостная биопсия» – определение циркулирующей опухолевой ДНК в плазме и проведение соответствующего молекулярно-генетического анализа. Этот метод потенциально может быть использован для ранней диагностики рака, оценки эффективности лечения и причин устойчивости к терапии. Определение мутации T790M по плазме в циркулирующей ДНК и, как следствие, назначение осимертиниа позволяют существенно улучшить результаты лечения большого количества больных НМРЛ.

Разрабатываются и другие перспективные направления с целью улучшить общую и безрецидивную выживаемость и отсрочить развитие резистентности опухоли у больных НМРЛ EGFRm – это комбинированные подходы, сочетание таргетной терапии с химио- и иммунотерапией.

Благодаря накопленному опыту, улучшению лабораторной диагностики каждый клинический случай должен быть подвергнут серьезному анализу – только тогда можно выстроить правильный алгоритм лечения.

Рисунок 3. Механизмы приобретенной резистентности за счет активации сигнальных путей [32]



ЛИТЕРАТУРА

- Тюляндин С.А., Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М., Пономаренко Д.М., Гурина Л.И., Королева И.А., Карасева В.В. Терапия больных немелкоклеточным раком легкого в Российской Федерации: исследование EPICLIN-Lung. *Современная онкология*, 2016, 04: 27-33.
- Antonicevich A, Cafarotti S, Indini A et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int J Med Sci*, 2013, 10: 320-330.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012, 30(10): 1122-1128.
- Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 54-59.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2380-2388.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors 1347 with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 121-128.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 735-742.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 239-246.
- Majem M, Remon J. Tumor heterogeneity: evolution through space and time in EGFR mutant non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer Res*, 2013, 226-237.
- Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol*, 2012, 13: e23-31.
- Rosell R, Molina MA, Costa C et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 1160-1168.
- Rosell R, Molina-Vila MA, Taron M et al. EGFR compound mutants and survival on erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) in the EORTC study. *J Clin Oncol*, 2012, 30: abstr 7522.
- Fujita Y, Suda K, Kimura H et al. Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. *J Thorac Oncol*, 2012, 7: 1640-1644.
- Girard N, Lou E, Azzoli CG et al. Analysis of genetic variants in never-smokers with lung cancer facilitated by an Internet-based blood collection protocol: a preliminary report. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 755-763.
- Ikeda K, Nomori H, Mori T et al. Novel germline mutation: EGFR V843I in patient with multiple lung adenocarcinomas and family members with lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85: 1430-1432.
- Ohtsuka K, Ohnishi H, Kurai D et al. Familial lung adenocarcinoma caused by the EGFR V843I germline mutation. *J Clin Oncol*, 2011, 29: e191-192.
- Jackman D, Pao W, Reilly GJ et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28: 357-360.
- Gandara DR, Lara PN et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications. *Clin. Lung Cancer*, 2014, 15: 1-6.
- Park K, Tsai C-M, Ahn M-J et al. ASPIRATION: Phase II study of continued erlotinib beyond RECIST progression in Asian patient (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30: A#TPS7614.
- Mok TS, Kim SW, Wu YL et al. Gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer resistant to first-line gefitinib (IMPRESS): overall survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol*, 2017 Oct 2. doi: 10.1200/JCO.2017.73.9250.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2380-2388.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2005, 352: 786-792.
- Pao W, Miller VA, Politi KA et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*, 2005, 2: e73.
- Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*, 2009, 28: S24-31.
- Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J et al. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 5530-5537.
- Regales L, Gong Y, Shen R et al. Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer. *J Clin Invest*, 2009, 119: 3000-3010.
- Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov*, 2014, 4: 1036-1045.
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2017, 376: 629-640.
- Ramalingam S.S., Yang J.C-H, Chee Khooon Lee. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 35. Aug2017.
- Niederst MJ, Hu H, Mulvey HE et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 3924-3933.
- Lovly CM. ASCO EDUCATIONAL BOOK, 2015: e165-173.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 75ra26.
- Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov*, 2012, 2: 922-933.
- Pao W, Wang TY, Riely GJ et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*, 2005, 2: e17.
- Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME et al. Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: E2127-2133.
- Ercan D, Xu C, Yanagita M et al. Reactivation of ERK signaling causes resistance to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov*, 2012, 2: 934-947.
- Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest*, 2006, 116: 2695-2706.
- Zhang Z, Lee JC, Lin L et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet*, 2012, 44: 852-860.
- Byers LA, Diao L, Wang J et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 279-290.
- Bivona TG, Hieronymus H, Parker J et al. FAS and NF- κ B signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature*, 2011, 471: 523-6KDM5A.
- Sharma SV, Lee DY, Li B et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell*, 2010, 141: 69-80.
- Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity-a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumours. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 336-342.
- Gupta PB, Fillmore CM, Jiang G et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell*, 2011, 146: 633-644.
- Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 442-454.
- Thomson S, Buck E, Petti F et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res*, 2005, 65: 9455-9462.
- Rho JK, Choi YJ, Lee JK et al. Epithelial to mesenchymal transition derived from repeated exposure to gefitinib determines the sensitivity to EGFR inhibitors in A549, a non-small cell lung cancer cell line. *Lung Cancer*, 2009, 63: 219-226.
- Suda K, Tomizawa K, Fujii M et al. Epithelial to mesenchymal transition in an epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib. *J Thorac Oncol*, 2011, 6: 1152-1161.
- Buonato JM, Lazzara MJ. ERK1/2 blockade prevents epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells and promotes their sensitivity to EGFR inhibition. *Cancer Res*, 2014, 74: 309-319.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 75ra26.



XI научно-практическая конференция **Современная гематология.** **Проблемы и решения в 3-х столицах** (Москва, Минск, Астана)

Тематическая выставочная экспозиция

23-24 ноября 2017 года

Москва, Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XI Научно-практической конференции
«Современная гематология. Проблемы и решения в 3-х столицах».

Данная конференция организуется в рамках направления **«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».**

ЦЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ

- Повышение профессионального уровня и квалификации врачей гематологов
- Внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение, обмен достижениями, результатами
- Эффективное использование возможностей и средств ЛПУ
- Своевременная диагностика, правильный выбор специалиста
- Анализ достижений и эффективных методов комплексного лечения гематологических заболеваний в клинической практике
- Обучение профессиональным навыкам врачей-гематологов лечению больных с гематологическими и онкологическими заболеваниями, обмен опытом
- Улучшение качества жизни пациента с гематологическими заболеваниями

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОВОДИТСЯ ПОД ПАТРОНАТОМ

Департамент здравоохранения города Москвы
Российское профессиональное общество онкогематологов
Национальное общество детских гематологов и онкологов
Ассоциация специалистов сопроводительной терапии при раке
Кафедра онкологии, гематологии и лучевой терапии
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

- Острые лейкозы
- Хронические миелопролиферативные заболевания
- Хронический лимфолейкоз
- Неходжкинские лимфомы
- Лимфома Ходжкина
- Анемия
- Сопроводительная терапия
- Нарушения свертывания крови
- Орфанные заболевания в гематологии

ДОКЛАДЧИКИ И АУДИТОРИЯ

С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Министерства здравоохранения РФ, Департамента здравоохранения города Москвы, ведущие ученые и практики ведомственных, коммерческих и общественных организаций. Также доклады по заболеваниям системы крови у взрослых и детей представят ведущие специалисты Минска и Астаны.

ПОСТОЯННЫЕ УЧАСТНИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

Руководители, врачи, специалисты больниц и клиник города Москвы, Московской области, а также других регионов РФ (в 2016 году в конгрессно-выставочном мероприятии приняли участие около 600 человек, on-line – 430 человек).

ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, средств диагностики, препаратов крови и кровозаменителей, диагностического и лабораторного оборудования, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

ОРГАНИЗАТОР: Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог».

ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ: 23-24 ноября 2017 года с 9:00 до 18:00 (Вход свободный, по пригласительным билетам).

АДРЕС ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

Материалы конференции предоставляются при регистрации.

По окончании конференции выдается свидетельство участника.

Организована on-line трансляция конференции – подробная информация на сайте: www.imfd.ru

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

127055, Москва, ул. Суцеская, д.25, стр.1

Тел./факс: (495) 797-62-92; (499) 750-07-27; (499) 750-07-47

Сайт: www.imfd.ru



Н.С. БЕСОВА, к.м.н., Т.А. ТИТОВА, В.А. ГОРБУНОВА, д.м.н., профессор, О.О. ГОРДЕЕВА, А.А. ТРЯКИН, д.м.н., А.В. СНЕГОВОЙ, д.м.н., Р.Ю. НАСЫРОВА, к.м.н., А.А. РУМЯНЦЕВ, Е.А. ВОРОШИЛОВА, к.м.н., Е.В. АРТАМОНОВА, д.м.н.
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ РАМУЦИРУМАБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПЫТА НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

Ангиогенез является важной мишенью, а антиангиогенные препараты – перспективным направлением противоопухолевой терапии. Рамуцирумаб – антиангиогенный препарат, являющийся антителом к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR-2). В апреле 2014 г. на основании результатов исследований REGARD и RAINBOW препарат был рекомендован FDA в качестве второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка (РЖ) в монорежиме или в комбинации с паклитакселем.

В статье представлены результаты применения рамуцирумаба во 2-й линии лечения больных диссеминированным РЖ. С апреля 2017 г. по 20.09.17 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение рамуцирумабом было проведено 40 больным: в монорежиме – 8 больным, в комбинации с паклитакселем – 26.

Медиана выживаемости без прогрессирования процесса (МВБП) и медиана общей выживаемости (МОВ) больных на монотерапии составили 1,8 и 7,6 мес. соответственно, для комбинации рамуцирумаба с паклитакселем МВБП составила 5,02 мес., МОВ не достигнута. Переносимость лечения была удовлетворительной. Полученные данные сопоставимы с результатами международных исследований REGARD и RAINBOW.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, вторая линия лечения, рамуцирумаб.

N.S. BESOVA, PhD in medicine, T.A. TITOVA, V.A. GORBUNOVA, MD, Prof., O.O. GORDEEVA, A.A. TRYAKIN, MD, A.V. SNEGOVOY, MD, R.Yu. NASYROVA, PhD in medicine, A.A. RUMYANTSEV, E.A. VOROSHILOVA, PhD in medicine, E.V. ARTAMONOVA, MD
Blokhin Russian Cancer Research Centre, Ministry of Health, Moscow

REAL-LIFE CLINICAL UTILITY OF RAMUCIRUMAB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED GASTRIC ADENOCARCINOMA: PRELIMINARY REVIEW OF THE EXPERIENCE OF BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTRE

Angiogenesis has become an important target in the treatment of solid tumors and anti-angiogenic agents are a promising approach to cancer therapy. Ramucirumab, an anti-angiogenic agent specifically targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2). In April 2014, the FDA approved ramucirumab as a single agent or in combination with paclitaxel for treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC) that has progressed on or after prior fluoropyrimidine – or platinum-containing chemotherapy based on data of REGARD and RAINBOW trials.

We evaluated the progression free (PFS), overall survival (OS) and safety of ramucirumab in patients (pts) with advanced GC in routine clinical practice. From June 2016 to 20 Sep 2017 40 pts with advanced GC were treated with ramucirumab in the second line treatment as single agent (8 pts) or in combination with paclitaxel (26 pts) in N.N.Blokhin National medical research center of oncology.

Median PFS (MPFS) and median OS (MOS) was 1,8 and 7,6 mons for monotherapy group. For combination group MPFS was 5,02 mons, MOS was not reached. Ramucirumab had an acceptable safety profile.

Our data are similar to the data of REGARD and RAINBOW trials.

Keywords: advanced gastric cancer, second line treatment, ramucirumab.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. По данным мировой статистики, в структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимает четвертое место у мужчин и пятое место у женщин, в структуре смертности от онкологических заболеваний – третье и пятое места соответственно [1]. В России в 2015 г. было диагностировано 37717 новых случаев рака желудка, что составляет 7,9% всех злокачественных заболеваний у мужчин и 5,2% – у женщин [2]. В большинстве случаев данная форма рака выявляется на поздних стадиях (III стадия – 23,6%; IV стадия – 40,3% [3]), что обуславливает высокую смертность от этого заболевания в России (11,1% случаев в структуре смертности от рака для мужчин и 9,3% для женщин [2]) с летальностью на первом году после постановки диагноза 48,5% [3].

Основным методом лечения диссеминированных форм рака желудка является лекарственная терапия. Современные режимы химиотерапии первой линии позволяют не только увеличить продолжительность жизни больных (до медианы 7–11 мес.), но и на протяжении длительного времени обеспечить пациентам удовлетворительное состояние. Признанным стандартом первой линии лечения являются разнообразные комбинации фторпиримидинов с препаратами платины, к которым в определенных случаях возможно добавление доцетаксела. Комбинация химиотерапии с таргетными препаратами оказалась успешной только при опухолях с экспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста человека 2 типа (HER2). Трастузумаб в комбинации с цисплатином и капецитабином или 5-фторурацилом при HER2-позитивном раке желудка позволил увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) больных с 11,1 до 13,8 мес. [4].

При прогрессировании болезни в идеале всем больным может быть назначена лекарственная терапия второй линии. Однако анализ клинических исследований эффективности первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка показывает, что доля пациентов, получивших вторую линию лечения, колеблется от 14% в исследовании REAL-2 [5] до 75% в исследовании SPIRITS [6], в повседневной практике – около 45% [7].

История развития химиотерапии второй линии начинается с 2009 г., когда впервые были доложены, а позже и опубликованы [8] результаты небольшого рандомизированного исследования по сравнению эффективности иринотекана и оптимальной симптоматической терапии. Применение иринотекана во второй линии лечения статистически достоверно увеличило медиану ОВ больных с 2,4 до 4,0 мес. ($p = 0,012$).

Схожие результаты были получены и для монотерапии доцетакселом [9].

Последующие сравнительные исследования показали равную эффективность иринотекана, доцетаксела и паклитаксела (в режиме еженедельного введения) при распространенном раке желудка, резистентном к комбинации фторпиримидинов и препаратов платины [10, 11].

Таким образом, была доказана целесообразность проведения второй линии лечения больным диссеминированным раком желудка и ее вклад в увеличение продолжительности жизни пациентов и контроль симптомов заболевания.

Важная роль в опухолевой прогрессии принадлежит неоангиогенезу. Ангиогенез в нормальных тканях обеспечивает репродукцию, развитие и репарацию тканей. В опухолевой ткани формируется патологическая, функционально неполноценная сосудистая сеть, которая не обеспечивает адекватную доставку кислорода, что усугубляет гипоксию, постоянно стимулируя выработку сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и гиперэкспрессию рецепторов к нему (VEGFR) в ткани опухоли. Показано, что высокие уровни VEGF и VEGFR коррелируют с ускорением темпа роста опухоли, увеличением ее метастатического потенциала и являются негативным фактором прогноза выживаемости больных. Ключевая роль в неоангиогенезе принадлежит VEGFR-2 [12].

Как показали доклинические исследования, ингибирование VEGF, VEGFR-2 или их сигнальных путей приводит к подавлению роста опухоли [13].

Экспериментальные данные были подтверждены в клинических испытаниях рамуцирумаба.

Рамуцирумаб – моноклональное антитело, которое селективно с высокой степенью аффинности связывается с VEGFR-2, блокируя, таким образом, соединение всех лигандов VEGF с этой мишенью [14, 15].

Согласно результатам I фазы клинических испытаний дозолимитирующими видами токсичности рамуцирумаба при еженедельном введении в дозе от 2 до 16 мг/кг являются артериальная гипертензия (при дозах 10 мг/кг/нед и 16 мг/кг/нед) и тромбоз глубоких вен при дозе 16 мг/кг/нед, максимально переносимая доза – 13 мг/кг/нед. При введении рамуцирумаба в дозе 6–10 мг/кг каждые 2 недели или в дозе 15–20 мг/кг каждые 3 недели дозолимитирующих видов токсичности не было отмечено, максимально переносимая доза не была определена. Период полувыведения рамуцирумаба в равновесном состоянии при введении 1 раз в 2 недели в дозах 8–16 мг/кг колеблется от 200 до 300 часов (8,3–12,5 сут.) [14].

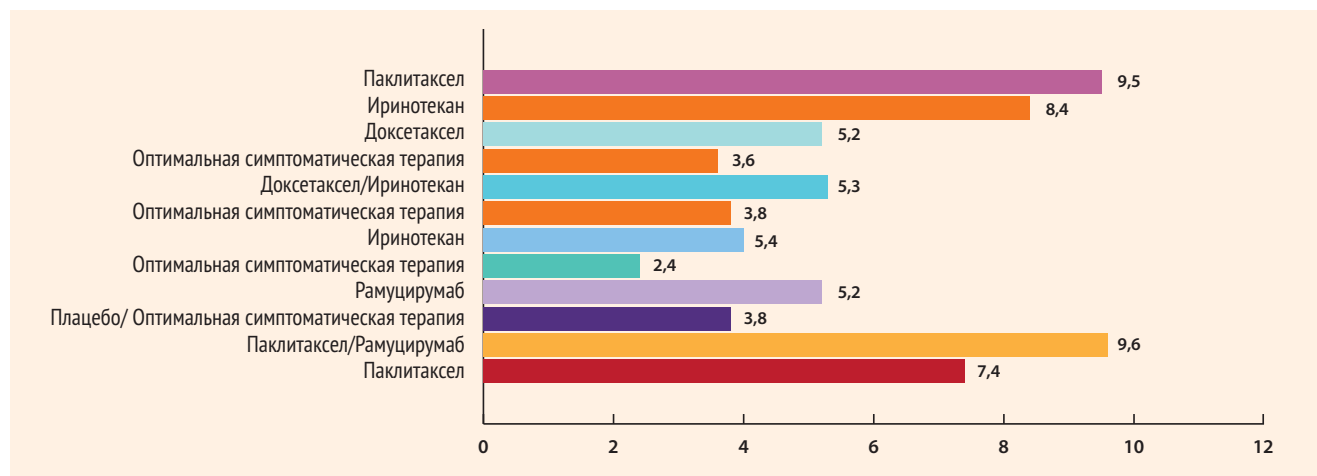
Для дальнейших клинических исследований был рекомендован 2-недельный режим введения препарата по 6–8 мг/кг.

В двух международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы REGARD [16] и RAIBOW [17] доказана клиническая эффективность рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка как в монотерапии по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [16], так и в комбинации с паклитакселом по сравнению с одним паклитакселом [17].

Главной целью обоих исследований являлось увеличение продолжительности жизни больных в результате применения рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка.

В исследовании REGARD применение рамуцирумаба по сравнению с оптимальной симптоматической терапией

Рисунок 1. Медианы ОВ больных диссеминированным раком желудка на второй линии лечения по данным рандомизированных исследований [18]



увеличило медиану ОВ больных с 3,8 до 5,2 мес. ($p = 0,047$), медиану выживаемости без прогрессирования процесса (ВБП) – с 1,3 до 2,1 мес. ($p < 0,001$).

Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом по сравнению с монотерапией паклитакселом в исследовании RAINBOW позволила увеличить медиану ОВ больных с 7,4 до 9,6 мес. ($p = 0,017$), медиану ВБП – с 2,9 до 4,4 мес. ($p < 0,001$), а также повысить объективный эффект – с 16 до 28%.

Полученные данные вполне сопоставимы с результатами применения цитостатиков во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка (рис. 1).

В апреле 2014 г. на основании результатов исследований REGARD и RAINBOW рамуцирумаб был рекомендован FDA для лечения больных диссеминированным РЖ в монорежиме или в комбинации с паклитакселом в качестве терапии 2-й линии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» в рамках программы безвозмездной передачи препарата рамуцирумаб для пациентов по жизненным показаниям с июня 2016 г. по 20.09.2017 г. проведено лечение 59 больным, из которых рамуцирумаб во 2-й линии лечения был назначен 40 больным, в 3–4-й линиях – 19.

Во 2-й линии лечения терапия рамуцирумабом в монорежиме по 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней была проведена 7 пациентам, рамуцирумабом по 8 мг/кг 1 раз в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней в комбинации с паклитакселом (по 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней) – 26, в комбинации с двухкомпонентными режимами (иринотекан/оксалиплатин + 5-ФУ/лейковорин) – 6.

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом курсе в соответствии с международными стандартами [19], оценка эффективности – каждые 2 курса согласно критериям RECIST v.1.1 [20].

Целью настоящего анализа является оценка специфичной токсичности рамуцирумаба, а также оценка ВБП болезни и ОВ больных, получивших хотя бы один 28-дневный цикл рамуцирумаба в монорежиме и в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения диссеминированного рака желудка.

Выживаемость больного без прогрессирования болезни определялась как временной интервал с момента начала ХТ 1-й линии до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

Общая выживаемость больного определялась как временной интервал с момента начала ХТ 1-й линии до регистрации смерти пациента от любой причины.

В таблице 1 представлены некоторые исходные клинические характеристики больных.

Большинство больных, которым был назначен рамуцирумаб, имели симптомный (у 67,5% ECOG 1 или 2), агрессивно текущий (у 84,2% время до прогрессирования болезни от начала 1-й линии химиотерапии – менее 6 мес., у 70% – низкодифференцированный или перстневидноклеточный рак) рак желудка с обширной диссеминацией (у 42,5% – наличие 3 и более зон метастазирования, у 62,5% – перитонеальные метастазы).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

1. Оценка переносимости лечения.

Токсичность лечения оценена у всех 40 больных (табл. 2).

В целом лечение рамуцирумабом пациенты переносили хорошо. Побочные эффекты, зарегистрированные в процессе лечения, в основном характеризовались легкой и умеренной степенью тяжести. Тяжелые побочные эффекты фиксировались относительно редко.

Наиболее частым побочным эффектом рамуцирумаба была артериальная гипертензия, отмеченная в 42,5% случаев. У подавляющего числа больных гипертензия была

Таблица 1. Характеристика больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения

Клинические характеристики		Рамуцирумаб в монорежиме (n = 8)	Рамуцирумаб+ паклитаксел (n = 26)	Все больные (n = 40)
Пол	мужской	4 (50%)	20 (76,9%)	28 (70%)
	женский	4 (50%)	6 (23,1%)	12 (30%)
ECOG	0	1 (12,5%)	10 (38,5%)	13 (32,5%)
	1	6 (75%)	12 (46,2%)	21 (52,5%)
	2	1 (12,5%)	4 (15,4%)	6 (15%)
Время до прогрессирования болезни от начала 1-й линии химиотерапии	< 6 мес.	8 (100%)	23 (88,2%)	34 (84,2%)
	≥ 6 мес.	0 (0%)	3 (11,4%)	6 (15,8%)
Локализация первичной опухоли	желудок	5 (62,5%)	15 (57,7%)	25 (62,5%)
	кардиоэзофагеальный переход	3 (37,5%)	11 (42,3%)	15 (37,5%)
Наличие первичной опухоли	есть	3 (37,5%)	16 (61,6%)	23 (57,5%)
	нет	5 (62,5%)	10 (38,4%)	17 (42,5%)
Степень дифференцировки опухоли	высокая и умеренная	2 (25%)	7 (26,9%)	12 (30%)
	низкая	3 (37,5%)	7 (26,9%)	10 (25%)
	перстневидно клеточный	3 (37,5%)	12 (46,2%)	18 (45%)
Число зон метастазирования	0--2	5 (62,5%)	23 (50%)	21 (52,5%)
	3 и более	3 (37,5%)	23 (50%)	19 (42,5%)
Метастазы по брюшине	есть	4 (50%)	17 (65,4%)	25 (62,5%)
	нет	4 (50%)	9 (34,6%)	15 (37,5%)

Таблица 2. Специфичная токсичность рамуцирумаба в монотерапии и в комбинациях во 2-й линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Вид токсичности	Рамуцирумаб n = 8 (%)		Паклитаксел + рамуцирумаб n = 26 (%)		Все больные n = 40 (%)	
	Любая степень тяжести	Степень тяжести ≥3	Любая степень тяжести	Степень тяжести ≥3	Любая степень тяжести	Степень тяжести ≥3
Артериальная гипертензия	4 (50%)	0	8 (30%)	2 (7,7%)	17 (42,5%)	2 (5%)
Кровотечение, кровоточивость	0	0	6 (23%)	3 (11,5%)	6 (15%)	3 (2,5%)
Артериальный тромбоз	0	0	0	0	0	0
Венозный тромбоз	0	0	2 (7,69%)	1 (3,84%)	3 (7,5%)	1 (2,5%)
Протеинурия	0	0	2 (7,69%)	0	3 (7,5%)	0
Инфузионные реакции	0	0	4 (15,38%)	0	5 (12,5%)	0

Рисунок 2. Выживаемость больных без прогрессирования болезни на фоне терапии рамуцирумабом в монорежиме во 2-й линии лечения

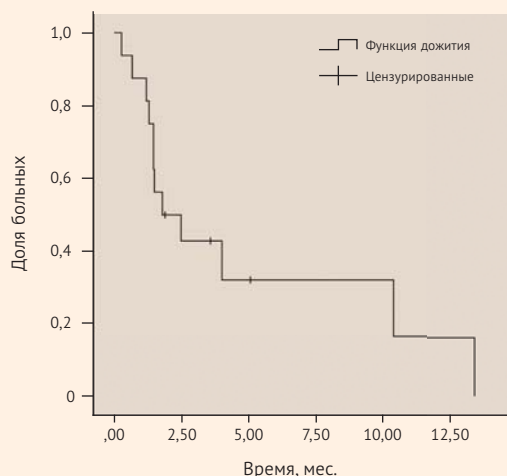


Рисунок 3. Общая выживаемость больных на фоне терапии рамуцирумабом в монорежиме во 2-й линии лечения

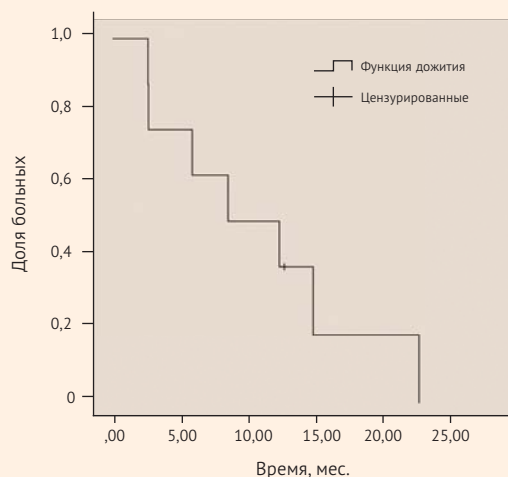


Рисунок 4. Выживаемость больных без прогрессирования болезни на фоне терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения

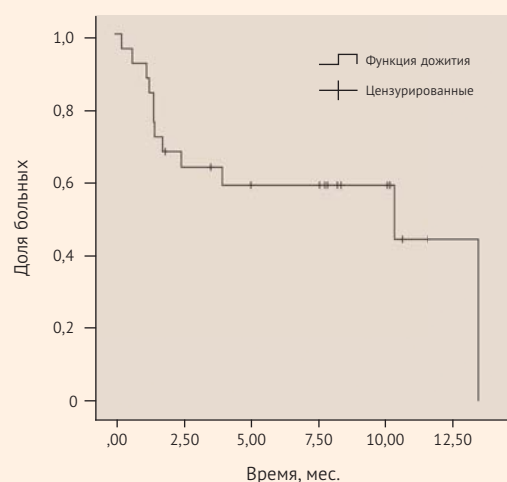


Рисунок 5. Общая выживаемость больных на фоне терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения

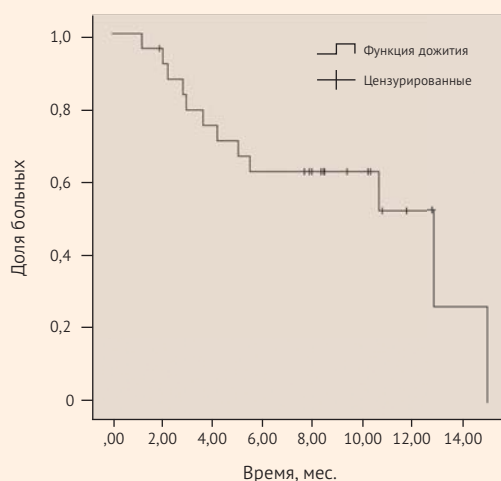


Рисунок 6. Кривая ВБП всех больных, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения

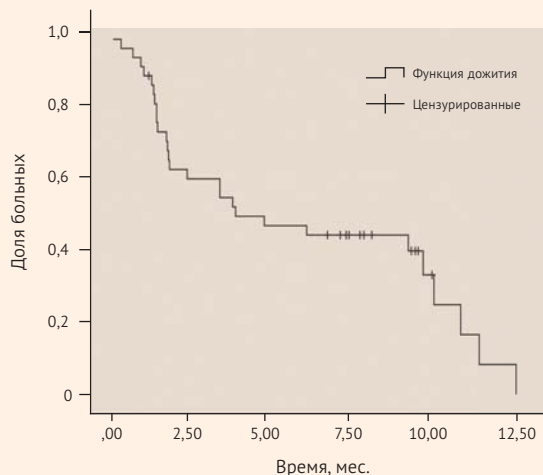
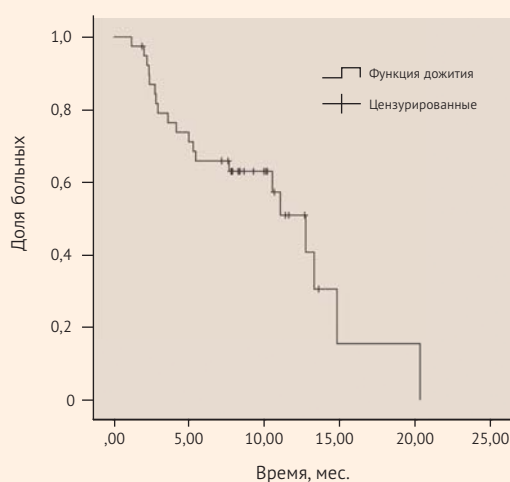


Рисунок 7. Кривая ОВ всех больных, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения



легкой и умеренной степени тяжести и контролировалась антигипертензивными препаратами. Выраженная гипертензия была отмечена только у 2 пациентов, однако после коррекции артериального давления лечение было продолжено. Желудочно-кишечное кровотечение 3-й степени тяжести на фоне терапии рамуцирумабом было зафиксировано у 3 больных, у 1 из которых лечение было прекращено, остальным двум пациентам было продолжено введение рамуцирумаба в редуцированной дозе. Венозные тромбозы были зарегистрированы у 3 больных, в связи с чем дальнейшее лечение проводилось на фоне антикоагулянтной терапии, причем кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии не было отмечено ни у одного больного.

2. Оценка выживаемости больных.

2.1. Рамуцирумаб в монорежиме.

Монотерапия рамуцирумабом во второй линии лечения была проведена 8 больным. Два пациента погибли от прогрессирования болезни после 1 курса лечения.

пациентов. Медиана ВБП составила 5,027 мес. [95% ДИ 0–10,57] (рис. 4). Медиана ОВ не достигнута (рис. 5).

При медиане наблюдения за больными 7,53 мес. медиана ОВ составила 12,682 [95% ДИ 5,08–20,276].

У 9 (34,6%) больных в результате лечения рамуцирумабом и паклитаксолом достигнута частичная регрессия опухоли. Медиана ВБП данной когорты пациентов составила 10,3 мес., медиана ОВ – 14,75 мес.

Данные по выживаемости всей группы больных, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения, представлены на рисунках 6 и 7.

Медианы ВБП и ОВ составили 5,02 мес. [95% ДИ 0,8–9,4] и 12,6 мес. [95% ДИ 9,5–15,8] соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленный нами опыт применения рамуцирумаба в клинической практике свидетельствует о хорошей переносимости препарата, специфические побочные эффекты

Таблица 3. Специфические побочные эффекты (ПЭ) рамуцирумаба по данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и международных исследований

Побочный эффект (ПЭ)	Степень ПЭ	НМИЦ онкологии (n = 59)	Исследование REGARD (n = 236)	Исследование RAINBOW (n = 327)
Артериальная гипертензия	любая	42,5%	16%	25%
	≥ 3	5%	8%	15%
Кровотечение	любая	15%	13%	42,2%
	≥ 3	7,5%	3%	4,2%
Протеинурия	любая	7,5%	3%	17%
	≥ 3	0	<1%	1%
Венозные тромбозы	любая	7,5%	5,5%	5,5%
	≥ 3	2,5%	2,5%	3,3%
Инфузионные реакции	любая	12,5%	0,4%	5,8%
	≥ 3	0	0,4%	0,6%
Гастроинтестинальные перфорации	любая	0	0,8%	1,2%
	≥ 3	0	0,8%	1,2%

На рисунке 2 представлен график ВБП всех 8 больных, медиана составила 1,80 мес. [95% доверительный интервал (ДИ) 0,66–3,02 мес.].

На момент анализа умерло 7 из 8 пациентов. График ОВ больных представлен на рисунке 3.

Медиана ОВ составила 7,622 мес. [95% ДИ 1,552–13,693].

3.2.2. Рамуцирумаб в комбинации с паклитаксолом.

Комбинация рамуцирумаба с паклитаксолом во второй линии лечения была назначена 26 больным. В оценку выживаемости включено 26 пациентов.

К моменту проведения анализа у 16 пациентов зарегистрировано прогрессирование процесса, 9 продолжают лечение, погибли от прогрессирования заболевания 12

которого в целом соответствуют доложенным в клинических исследованиях (табл. 3).

Наиболее частым отмеченным нами побочным эффектом рамуцирумаба явилась артериальная гипертензия, однако тяжелая гипертензия, не послужившая причиной прекращения лечения, была зафиксирована только у 5%. Однако 32,2% больных получали лечение рамуцирумабом в 3-й или 4-й линии терапии.

Обращает на себя внимание более высокая частота кровотечений 3-й степени тяжести, зафиксированная нами в 7,5% случаев, что отчасти может быть следствием обширной распространенности процесса и предшествующего лечения.

Включение больных в международные клинические исследования требует строгого соответствия всем критериям включения и полного отсутствия критериев исключения. Так, основными критериями включения пациентов в исследования REGARD и RAINBOW, помимо наличия морфологически верифицированной аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного перехода и проведения 1-й линии лечения платино- или фторпиримидин-содержащими режимами, являлись хороший функциональный статус больного, соответствующий оценке 0–1 по шкале ECOG, регистрация прогрессирования процесса на фоне 1-й линии лечения или в течение 4 месяцев после введения последней дозы химиопрепарата по поводу диссеминированного процесса (в течение 6 месяцев после окончания адъювантной химиотерапии). Не включали больных, в анамнезе которых фиксировались любые артериальные тромбоэмболии, включая инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, эпизоды транзиторных ишемических атак, цереброваскулярных нарушений в течение последних 6 месяцев перед рандомизацией или наличие гастроинтестинальных кровотечений 3-й и более степени тяжести, венозных тромбозов на протяжении последних 3 месяцев и плохо контролируемая гипертензия.

Подобный подход, с одной стороны, обеспечивает однородность клинических характеристик пациентов, исключает участие больных с высоким риском развития летальных осложнений лечения, но, с другой стороны,

проводит селекцию, включая в клиническое исследование пациентов с наиболее благоприятным прогнозом.

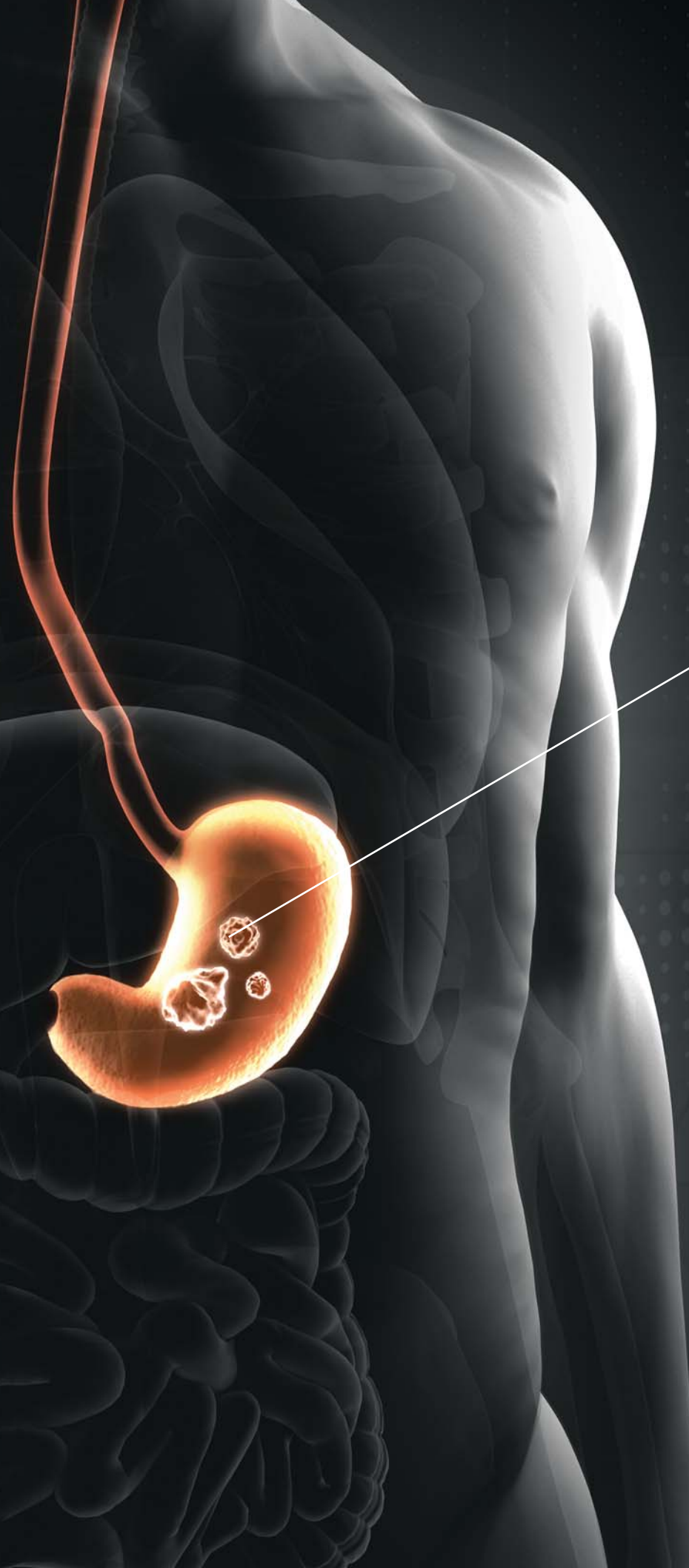
В рутинной практике для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии.

Многофакторный анализ объединенных данных двух международных исследований REGARD и RAINBOW показал, что независимыми неблагоприятными факторами прогноза выживаемости больных, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения, являются следующие исходные клинические характеристики пациентов: наличие перитонеальных метастазов, соматический статус 1 по шкале ECOG, время до прогрессирования процесса с момента начала 1-й линии лечения менее 6 месяцев, низкая дифференцировка опухоли и наличие первичного очага, хотя в однофакторном анализе в их число входили еще число зон метастазирования 3 и более, потеря веса в течение последних 3 месяцев 10% и более, продолжительность времени с момента постановки диагноза 9 и более месяцев, масса больного менее 60 кг, диффузный подтип по классификации Лаурена [21].

В соответствии с результатами анализа мы сопоставили исходные клинические характеристики больных диссеминированным раком желудка (прогностически значимые выделены жирным шрифтом), получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, с аналогичными характеристиками больных, получивших рамуцирумаб в рамках международных исследований (табл. 4).

Таблица 4. Клинические факторы неблагоприятного прогноза выживаемости больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб в монорежиме и в комбинации с паклитакселом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и в рамках международных клинических исследований

Исходные характеристики		НМИЦ онкологии (n = 40)	REGARD (n = 238)	RAINBOW (n = 330)
		% больных	% больных	% больных
Перитонеальные метастазы	есть	62,5	27	49
ECOG	0	32,5	28	35
	1	52,5	72	65
	2	15	0	0
Время до прогрессирования болезни на 1-й линии химиотерапии	< 6 мес.	84,2	65	76
	≥ 6 мес.	15,8	34	24
Степень дифференцировки опухоли	высокая и умеренная	30	Не указано	37
	низкая	70	Не указано	56
Наличие первичной опухоли	есть	57,5	73	63
Локализация первичной опухоли	желудок	62,5	75	80
	кардиоэзофагеальный переход	37,5	25	20
Число зон метастазирования	0–2	52,5	68	63
	3 и более	42,5	32	37



РАК ЖЕЛУДКА: СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В РОССИИ

Каждый год

регистрируется
более 35 000

новых случаев
рака желудка¹

Умирает более
21 800 пациентов,
страдающих раком желудка

Каждый день

более 100 человек
узнают, что они
больны раком
желудка

Умирает более
60 человек,
которым поставили диагноз
«рак желудка»

Каждый час

рак желудка
выявляется
у 4-х пациентов

Умирают
3 пациента

¹ «Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г.»
под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой

Lilly

ООО «Лилли Фарма»
123112, Москва, Пресненская наб., д.10
Тел.: +7 (495) 258 50 05

ONCO-EM-3379-2017-09-11

Таблица 5. Результаты лечения больных диссеминированным раком желудка рамуцирумабом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и в международных исследованиях

	Рамуцирумаб в монорежиме		Рамуцирумаб + паклитаксел	
	НМИЦ	REGARD	НМИЦ	RAINBOW
МВБП, мес.	1,8	2,1	5,02	4,4
МОВ, мес.	7,6	5,2	Не достигнута	9,6

Из трех представленных групп пациентов больные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина характеризуются наименее благоприятным прогнозом. Несмотря на это, а также на огромную численную разницу лечебных групп, полученные нами предварительные результаты лечения

близки к данным международных исследований и для наглядности представлены в *таблице 5*.

Несмотря на то что значение медианы ВБП наших больных на фоне монотерапии рамуцирумабом несколько (1,8 мес.) меньше, чем в исследовании REGARD, медианы общей продолжительности жизни сопоставимы. При лечении рамуцирумабом в комбинации с паклитакселем предварительный анализ выживаемости наших больных показал, что она не уступает исследованию RAINBOW ни по медиане ВБП, ни по медиане ОВ. Наиболее высокие результаты получены при достижении объективного эффекта лечения: медиана ВБП – 10,3 мес., медиана ОВ – 14,75 мес.

Таким образом, анализ результатов применения рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике подтверждает данные международных исследований. 

ЛИТЕРАТУРА

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65(Issue 2): fmi–fmii, 83–162. DOI: 10.3322/caac.21262.
- Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. МНИОИ П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2017.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2017 г.
- Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376: 687–97.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358: 36–46.
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 215–21.
- Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, et al. Chemotherapy or Targeted Therapy as Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Studies. *PLoS ONE*, 2014(9): e108940. doi:10.1371/journal.pone.0108940.
- Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*, 2011, 47: 2306–2314. [PMID: 21742485 DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002].
- Ford H, Marshall A, Wadley J, Coxon FY, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 78–86. [PMID: 24332238 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7].
- Kang JH, Lee SI, Lim do H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1513–1518. [PMID: 22412140 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.4585].
- Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 Trial. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(35): 4438–4444. [PMID: 24190112 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5805].
- Galdy S, Cella CA, Spada F, Murgioni S, Frezza AM, Ravenda SP, Zampino MG, Fazio N, et al. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol/Hematol*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrev-onc.2015.09.004>
- Tian S, Quan H, Xie C, Guo H, Lü F, Xu Y et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci.*, 2011, 102(7): 1374–80.
- Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(5): 780–7.
- Lu D et al. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *J Biol Chem*, 2003, 278(44): 43496–43507.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2014, 383: 31–39. [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5].
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1224–1235. [PMID:25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6].
- Young K, Smyth E and Chau I. Ramucirumab for advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Ther Adv Gastroenterol*, 2015, 8(6): 373–383. DOI: 10.1177/1756283X15592586.
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v4.02. 2009. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40 (accessed Sept 15, 2009)].
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 205–16.
- Fuchs CS, Muro K, Tomasek J, Van Cutsem E, Cho JY, Oh S-C, Safran H, Bodoky G, Chau I, Shimada Y, Al-Batran S-E, Passalacqua R, Ohtsu A, Emig M, Ferry D, Chandrawansa K, Hsu Y, Sashegyi A, Liepa AM, Wilke H. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-Line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer*, 2017 Jun, 17(2): 132–144. [<https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e16> pISSN 2093-582X•eISSN 2093-5641].

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4



Регистрационный взнос (до 02 октября 2017 г.)	6000 руб.
Регистрационный взнос (03–20 октября 2017 г.)	6500 руб.
Регистрационный взнос при оплате на месте	6500 руб.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Ассоциация гинекологов-эндокринологов России
- Российская ассоциация по менопаузе
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

РУКОВОДИТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ:

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор
Г.Т. Сухих

Руководитель отделения гинекологической эндокринологии, профессор
Г.Е. Чернуха



31 Октября – 3 Ноября 2017 года

Российская научно-практическая конференция ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие

в Российской научно-практической конференции «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения»

В ходе конференции будут рассматриваться следующие ключевые вопросы здоровья женщин на различных этапах репродуктивного старения:

- Мультидисциплинарный подход к репродуктивной медицине. Возрастные аспекты
- Достижения онкологии в XXI веке
- Функциональная гипоталамическая анорексия
- Современная репродуктология – от аборта к эффективной контрацепции
- Рентген-радиологические методы диагностики сочетанной патологии мио-эндометрия
- Современные подходы к диагностике и лечению нетипической и атипической гиперплазии эндометрия
- Миома матки: актуальные вопросы диагностики и лечения
- Ультразвуковая диагностика гормонально активных опухолей яичников
- ЭКО и эндометриоз
- Синдром поликистозных яичников и бесплодие
- Основные факторы раннего канцерогенеза и пути профилактики рака молочной железы
- Новые научные тренды и стратегии в терапии климактических расстройств
- Заболевания органов репродуктивной системы в возрастном аспекте
- Вагинальная микробиота в постменопаузе
- Эстетические аспекты гинекологической эндокринологии
- Дифференцированные подходы к назначению гормонотерапии при преждевременной недостаточности яичников
- Диагностика постменопаузального остеопороза
- Первичная профилактика в anti-age программах у женщин

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ:

Мария Сизова
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб.: +7 (929) 646-51-66
e-mail: reg@mediexpo.ru

ОТЕЛИ, БИЛЕТЫ, ЭКСКУРСИИ:

Анастасия Князева
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)
моб.: +7 (926) 095-29-02
e-mail: hotel@mediexpo.ru

УЧАСТИЕ В ВЫСТАВКЕ:

Анастасия Князева
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
моб.: +7 (926) 611-23-94
e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

М+Э МЕДИ Экспо

Более подробная информация на сайте:
web: mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66
e-mail: expo@mediexpo.ru

Е.В. ЛУБЕННИКОВА¹, И.П. ГАНЬШИНА¹ к.м.н., А.Н. ЛУД¹ к.м.н., Д.В. КОМОВ¹ д.м.н., профессор, И.В. КОЛЯДИНА² д.м.н., профессор, Я.В. ВИШНЕВСКАЯ¹ к.м.н., И.К. ВОРОТНИКОВ¹ д.м.н., профессор, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ³ к.м.н., Н.А. САВЕЛОВ³, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ⁵ д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, А.Г. МАНИХАС⁴ д.м.н., А.В. ОШЕЙЧИК³, Т.Б. СТРЕЛЬНИКОВА³, К.Р. ЗЕЙНЛОВА⁶, Л.Г. ЖУКОВА¹ д.м.н.

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

³Московская городская онкологическая больница №62

⁴Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

⁵Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

⁶Государственный Азербайджанский медицинский университет

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДКОЖНОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ТРАСТУЗУМАБ

В исследовании HannaH была продемонстрирована сопоставимая эффективность и переносимость подкожной и внутривенной форм трастузумаба при проведении неоадьювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы. Анализ результатов применения подкожной и внутривенной форм трастузумаба в рамках исследования HannaH в российских центрах показал, что достижение в процессе неоадьювантной терапии полного патоморфологического регресса опухоли, вне зависимости от формы используемого трастузумаба, ассоциируется с улучшением безрецидивной выживаемости. Подкожная форма трастузумаба позволяет больным с затрудненным венозным доступом, не требующим в данный момент назначения внутривенной химиотерапии, получать эффективное лечение без риска развития осложнений, с которыми сопряжена катетеризация центральной вены.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак молочной железы, неоадьювантная терапия, трастузумаб.

E.V. LUBENNIKOVA¹, I.P. GANSHINA¹ PhD in medicine, A.N. LUD¹, PhD in medicine, D.V. KOMOV¹, MD, Prof., I.V. KOLYADINA², MD, Prof., Y.V. VISHNEVSKAYA¹, PhD in medicine, I.K. VOROTNIKOV¹, MD, Prof., D.L. STROYAKOVSKY³, PhD in medicine, N.A. SAVELOV³, V.F. SEMIGLAZOV⁵, MD, Prof., Corresponding Member of RAS, A.G. MANIKHAS⁴, MD, A.V. OSHEYCHIK³, T.B. STRELNIKOVA³, K.R. ZEYNALOVA⁶, L.G. ZHUKOVA¹, MD

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia

³Moscow Municipal Oncology Hospital No.62

⁴Municipal Clinical Oncologic Health Center, Saint-Petersburg

⁵Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg

⁶State Azerbaijan Medical University

EXPERIENCE WITH SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB USED IN RUSSIAN FEDERATION

The HannaH study showed that neoadjuvant-adjuvant subcutaneous and intravenous trastuzumab have similar efficacy and tolerability in patients with early HER2-positive breast cancer. The analysis of the results of the subcutaneous and intravenous trastuzumab usage in Russian population showed the favorable association between tpCR and EFS. tpCR achievement is associated with clinical benefit in HER2 positive breast cancer. For patients with difficult venous access who do not require intravenous chemotherapy currently, Subcutaneous trastuzumab allows to receive effective treatment without the risk of complications, which involves catheterization of a Central vein.

Keywords: HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, trastuzumab.

Трастузумаб является стандартом лечения рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2. С момента внедрения трастузумаба в клиническую практику произошли кардинальные изменения в течении заболевания, и исходно неблагоприятная группа пациентов имеет в настоящее время наилучший прогноз. Достиженные успехи в лечении рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 послужили основой для дальнейшей эволюции препарата, которая произошла по двум направлениям: создание конъюгата с цитостатическим агентом (трастузумаб эмтанзин, TDM-1) и создание новой лекарственной формы, предназначенной для подкожного введения. Следует отметить, что введение подкожных объемов >2 мл обычно

сопровождается болезненными ощущениями и ограничивается физиологией внеклеточного матрикса подкожной ткани. Включение в состав препарата рекомбинантной гиалуронидазы человека (гHuPH20) позволяет временно устранить этот барьер, что обеспечивает легкость и безболезненность подкожного введения трастузумаба в объеме 5 мл. При подкожном введении трастузумаба не требуется нагрузочная доза. Проведенные исследования показали, что назначение фиксированной дозы 600 мг позволяет поддерживать достаточную концентрацию трастузумаба в крови уже с первого цикла лечения [1].

Препарат одобрен для клинического применения на основании международного исследования III фазы

HannaH (BO22227), целью которого было сравнить фармакокинетику, эффективность и безопасность двух различных форм трастузумаба: подкожной и внутривенной [2]. В исследование включались пациентки с HER2-позитивным инвазивным раком молочной железы I-III стадий (опухоль ≥ 1 см), включая инфильтративно-отечную форму рака. Гиперэкспрессия HER2 подтверждалась в центральной лаборатории. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 на получение подкожной либо внутривенной формы трастузумаба со стратификацией по стадии болезни и рецепторному статусу. Режим лечения включал проведение неоадьювантной терапии в режиме: 4 цикла доцетаксела 75 мг/м² каждые 3 недели, далее 4 курса FEC (фторурацил 500 мг/м², эпирубицин 75 мг/м², циклофосфан 500 мг/м²) каждые 3 недели. Одновременно в комбинации с химиотерапией проводилась анти-HER2-терапия трастузумабом: внутривенный трастузумаб 8 мг/кг – нагрузочная доза, далее 6 мг/кг каждые 3 недели либо трастузумаб 600 мг подкожно каждые 3 недели.

После хирургического этапа лечения продолжалась терапия трастузумабом той же формы (внутривенно или подкожно) в прежнем режиме до 1 года. Лучевая и эндокринотерапия проводилась по клиническим показаниям.

Всего в исследование было включено 596 пациенток, из них 299 получали трастузумаб внутривенно и 297 – подкожно. Характеристика включенных больных представлена в таблице 1.

На момент первого запланированного анализа медиана наблюдения в группе внутривенного трастузумаба составляла 19,7 мес. и 20,4 мес. в группе подкожной формы трастузумаба.

Фармакокинетические показатели были сопоставимы в двух группах: сывороточная концентрация перед хирургическим этапом лечения составила 51,8 µg/mL (коэффициент вариабельности 52,5%) в группе с внутривенным введением и 69,0 µg/mL (55,8%) в группе с подкожным применением [2].

Профиль безопасности был также сопоставим в двух группах. Нежелательные явления 3–4 степеней встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Наиболее частыми осложнениями 3–4 ст. были нейтропения (33,2% из 298 пациенток из группы с внутривенным введением и 29% из 297 пациенток группы с подкожным введением) и гастроинтестинальная токсичность (6,4 и 5,7% соответственно). Частота фебрильной нейтропении составила 3,4% против 5,7% соответственно. Серьезные нежелательные явления достоверно чаще встречались в группе с подкожным применением трастузумаба (21% против 12%), боль-

шинство из них относилось к инфекционным осложнениям. У 4 больных нежелательные явления, возникшие в процессе неоадьювантного лечения, привели к смерти (1 из группы с в/в введением, 3 в группе с п/к введением). Две смерти были квалифицированы как связанные с лечением, обе в группе с подкожным введением трастузумаба.

Введение фиксированной дозы препарата трастузумаб подкожно в дозе 600 мг в течение 5 мин каждые 3 недели способно обеспечить реальную альтернативу внутривенному режиму в терапии HER2-положительного рака молочной железы. Меньшая продолжительность подкожного введения обладает потенциалом для значительной экономии временных и финансовых ресурсов пациентов, врачей и среднего медицинского персонала

Случаев развития сердечной недостаточности 3–4 ст. в обеих группах отмечено не было, у 2 больных из группы подкожного трастузумаба была зафиксирована сердечная недостаточность 2 ст., в то время как в группе в/в не отмечено. У 6 больных (2,1%) в группе в/в трастузумаба и у 7 больных (2,4%) в группе п/к трастузумаба было

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	В/в форма трастузумаба (n = 263)	П/к форма трастузумаба (n = 260)
Возраст, лет (границы)	50 (24–77)	50 (25–81)
Клинический N, n (%)		
N0	57 (21,7%)	64 (24,6%)
N1	137 (52,1%)	115 (44,2%)
N2	41 (15,6%)	47 (18,1%)
N3	28 (10,6%)	27 (10,4%)
Клинический T, n (%)		
T1b	0	1 (<1%)
T1c	19 (7,2%)	17 (6,5%)
T2	119 (45,2%)	113 (43,5%)
T3	45 (17,1%)	47 (18,1%)
T4a,b,c	65 (24,7%)	63 (24,2%)
T4d	15 (5,7%)	19 (7,3%)
Рецепторный статус, n (%)		
Негативный	132 (50,2%)	125 (48,1%)
Положительный	130 (49,4%)	135 (51,9%)
Неизвестный	1 (<1%)	0
Распространенность процесса, n (%)		
Операбельный рак (T1b-3, N0-1)	149 (56,7%)	136 (52,3%)
Местно-распространенный рак (T1b-4c, N2-3)	99 (37,6%)	105 (40,4%)
Отечно-инфильтративный рак	15 (5,7%)	19 (7,3%)

зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 10\%$ по сравнению с исходным уровнем.

Полного патоморфологического регресса опухоли (tpCR) удалось достичь у 107 (40,7%) из 263 пациенток в группе с внутривенным введением и у 118 (45,4%) из 260 больных в группе с подкожным применением препарата, разница в достижении полной патоморфологической регрессии была достоверно незначимой и составила 4,7% (95% ДИ 4,0–13,4). [2]

Анализ обновленных данных [3] при медиане наблюдения 40,3 мес. для группы п/к трастузумаба и 40,6 мес. для в/в формы показал, что достижение полной морфо-

спечить реальную альтернативу внутривенному режиму в терапии HER2-положительного рака молочной железы. Меньшая продолжительность подкожного введения обладает потенциалом для значительной экономии временных и финансовых ресурсов пациентов, врачей и среднего медицинского персонала.

Предпочтение пациентов той или иной лекарственной формы трастузумаба, удовлетворенность медперсонала, а также затраты времени и ресурсов здравоохранения были изучены и в исследовании PrefHer.

Результаты исследования показали, что подавляющее большинство (88,9%) пациентов предпочли подкожное введение трастузумаба, в то время как внутривенный

Таблица 2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от достигнутой патоморфологической регрессии опухоли

	п/к форма трастузумаба (n = 294)		в/в форма трастузумаба (n = 297)	
	tpCR (n = 108)	Резидуальная опухоль (n = 186)	tpCR (n = 94)	Резидуальная опухоль (n = 203)
3-летняя БСВ HR (95%ДИ)	88%	69%	87%	67%
	0,38 (0,22–0,65)		0,32 (0,18–0,60)	

логической регрессии опухоли сочетается с достоверным увеличением бессобытийной выживаемости (БСВ) независимо от способа введения трастузумаба. Так, 3-летняя бессобытийная выживаемость в группе п/к трастузумаба составила 76% и 73% в группе в/в формы (HR = 0,95, 95% ДИ 0,69–1,3). 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 92% для п/к формы и 90% для в/в трастузумаба (HR = 0,76, 95% ДИ 0,44–1,32).

Отдаленные результаты (3-летняя БСВ и ОВ) были достоверно лучше у больных, у которых в результате неоадьювантной терапии была достигнута полная патоморфологическая регрессия опухоли. Причем различия в 3-летней бессобытийной выживаемости были достоверными вне зависимости от формы трастузумаба (табл. 2).

В качестве наиболее важных причин выбора подкожной формы пациенты назвали экономию времени (80,3%) и уменьшение боли от манипуляции (34,3%). Опрос медицинского персонала показал: 77% предпочли подкожный путь введения, 3% – внутривенную форму и 20% не определились с предпочтениями относительно способа введения препарата

Авторы исследования NannaH делают вывод, что эффективность, безопасность и фармакокинетические показатели практически идентичны при применении различных форм трастузумаба. Введение фиксированной дозы препарата трастузумаб подкожно в дозе 600 мг в течение 5 мин каждые 3 недели способно обе-

способ – только 9,6% ($p < 0,0001$); 1,5% не смогли отдать предпочтение тому или иному методу. В качестве наиболее важных причин выбора подкожной формы пациенты назвали экономию времени (80,3%) и уменьшение боли от манипуляции (34,3%). Опрос медицинского персонала показал: 77% предпочли подкожный путь введения, 3% – внутривенную форму и 20% не определились с предпочтениями относительно способа введения препарата [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В России было включено в исследование NannaH 126 больных. Нами были проанализированы результаты терапии в рамках исследования 85 пациенток из 4 российских центров.

Патоморфологический эффект оценивался в первичной опухоли и лимфоузлах в соответствии с классификацией Anderson and Hauck (1986).

Для статистической обработки материала нами использовалась программа SPSS (20.0 for Windows). Для анализа использовался тест «хи-квадрат Пирсона», различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана – Мейера, различия оценивались лог-ранговым тестом. В оценку безрецидивной выживаемости были включены только радикально прооперированные пациентки, длительность БРВ рассчитывалась с момента операции и до даты диагностики рецидива или метастазов, или последнего наблюдения за пациенткой. Общая выживаемость рассчитывалась с даты начала неоадьювантной химиотерапии до даты смерти (по любой причине) или даты последнего наблюдения больного.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения за пациентами на момент анализа составила 54,6 мес. С учетом полученных международных данных о сопоставимости, безопасности и эффективности обеих форм трастузумаба и небольшим количеством наблюдений нами проведен совместный анализ подкожной и внутривенной форм трастузумаба. Основные характеристики групп больных представлены в *таблице 3*.

Как видно из приведенной таблицы, российская популяция больных отличалась большей распространенностью болезни на момент начала неоадьювантной терапии: более 60% больных имели местно-распространенный процесс по сравнению с 40% в общей группе, включенных в исследование NannaH больных.

Лишь две пациентки не завершили неоадьювантную терапию. У пациентки из группы с внутривенным введением трастузумаба после 4 курсов химиотерапии развилось прогрессирование в виде увеличения размеров первичной опухоли в молочной железе, усиление отека кожи железы, распространение отека по грудной стенке с переходом на кожу контралатеральной железы, в связи

с чем пациентка прекратила лечение в рамках исследования и была переведена на вторую линию химиотерапии. От дальнейшего наблюдения отказалась. Еще одна пациентка, из группы с подкожным введением, досрочно завершила лечение в рамках протокола в связи с развившейся после 5 курсов химиотерапии ТЭЛА, осложнившейся пневмонией, потребовавшей длительного лечения. У данной пациентки после 4 курсов терапии достигнута частичная регрессия, она переведена на эндокринотерапию, эффект сохранялся в течение 34 мес., когда был отмечен дальнейший рост опухоли, в настоящее время пациентка получает вторую линию эндокринотерапии без признаков прогрессирования. В полном объеме неоадьювантную терапию получили 83 пациентки.

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

На фоне проводимого неоадьювантного лечения отмечен высокий процент клинических регрессов опухоли (полная + частичная регрессия опухоли) – 92,8%. Прогрессия отмечена только у одной больной из группы с в/в введением трастузумаба. У 1 пациентки из группы

Таблица 3. Российская популяция больных, характеристика группы

Характеристика	П/к трастузумаб (n = 36)	В/в трастузумаб (n = 49)	Все больные, NannaH (n = 591)
Возраст, медиана (границы), лет	51,0 (24–70)	50,0 (26–69)	50 (24–81)
Вес, кг	68 (46–136)	73 (50–118)	67 (43,0–137,1)
Менструальный статус, n (%) менструирует перименопауза менопауза	17 (42,2%) 2 (5,6%) 17 (44,4%)	25 (51%) 3 (6,1%) 21 (42,9%)	Нет данных
Гистологический подтип, n (%) инвазивный протоковый инвазивный дольковый другое	32 (88,9) 3 (8,4%) 1 (2,7%)	44 (89,8%) 4 (8,2%) 1 (2%)	545 (92,2%) 29 (5,0%) 16 (2,8%)
Степень злокачественности, n (%) I II III	2 (5,6%) 24 (66,7%) 10 (27,8%)	6 (12,2%) 26 (53,1%) 17 (34,7%)	21 (35,5%) 303 (51,3%) 267 (45,2%)
РЭ-/РП-	14 (38,9%)	32 (65,3%)	288 (48,7%)
T (клинически), n (%) T1 T2 T3 T4abc T4d	1 (2,8%) 14 (38,9%) 5 (13,9) 16 (44,4%) 0	1 (2%) 17 (34,7%) 4 (8,2%) 25 (51,1) 1 (2%)	42 (7,3%) 259 (43,8%) 101 (17,1%) 149 (25,2%) 39 (6,6%)
N (клинически), n (%) N0 N1 N2 N3	7 (19,4%) 3 (8,3%) 10 (27,8%) 16 (44,4%)	7 (14,3%) 14 (28,6%) 12 (24,5%) 16 (32,7%)	133 (22,5%) 280 (47,4%) 110 (18,7%) 67 (11,4%)
Распространенность, n (%) операбельный (T1b-3, N0-1) местно-распространенный (T1b-4c, N2-3) отечно-инфильтративный	14 (38,9%) 22 (61,1%) 0	16 (32,7%) 32 (65,3%) 1 (2%)	314 (53,1%) 238 (40,3%) 39 (6,6%)

Таблица 4. Непосредственные результаты неоадьювантной терапии

Эффективность	n = 85
Клинический эффект после 4 курсов н/адьювантной х/т, n (%)	
частичная регрессия	67 (78,8%)
полная регрессия	10 (11,7%)
стабилизация	7 (8,2%)
прогрессирование	1 (1,1%)
Клинический эффект после 8 курсов н/адьювантной х/т, n (%)	
частичная регрессия	57 (67%)
полная регрессия	22 (25,8%)
стабилизация	4 (4,7%)
прогрессирование	0
Радикальная операция, n (%)	
выполнена	82 (96,4%)
нет	3 (3,5%)
Полная патоморфологическая регрессия (n=84)	
pCR (первичная опухоль)	32 (39%)
tpCR (первичная опухоль + л/у)	30 (36,6%)

с п/к трастузумабом после 8 циклов терапии зафиксирована стабилизация болезни, опухоль признана нерезектабельной, пациентке были продолжены введения трастузумаба, проведен курс неоадьювантной лучевой терапии с удовлетворительным эффектом, после чего удалось выполнить радикальную мастэктомию. Из анализа степени лечебного патоморфоза больная была исключена (табл. 4).

Одна пациентка из группы с п/к трастузумабом отказалась от хирургического вмешательства на фоне достижения полного клинического ответа, в связи с чем была исключена из исследования.

Таким образом, 82 больным, закончившим неоадьювантную терапию в рамках клинического исследования, были выполнены радикальные операции, 4 пациенткам из группы с подкожным применением были выполнены органосохраняющие операции.

Полный морфологический регресс в первичной опухоли (pCR) достигнут у 32 пациенток (39%). Полный морфологический регресс в первичной опухоли и в л/узлах (tpCR) достигнут у 30 (36,6%).

Следует отметить, что у больных с отрицательными рецепторами частота достижения полного патоморфоза была несколько выше – 43,47%, в то время как у больных с положительными рецепторами частота достижения полного патоморфоза составила только 27,7%, однако различия не имели статистической достоверности ($p = 0,172$).

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

При медиане наблюдения 54,6 мес. 3-летняя БРВ составила 72,2%, 5-летняя – 68,8%. 3-летняя общая выживаемость составила 83,0%, 5-летняя – 79,9%.

Наиболее частой локализацией метастатического поражения оказался головной мозг, его поражение отме-

чено у 11,8% пациенток. Локальный рецидив развился у 9,4% больных, метастазы в костях – у 7,1%, печень и легкие – по 5,9%, также у одной пациентки отмечено метастатическое поражение яичника.

У 4 пациенток диагностированы метастатические опухоли: рак тела матки, рак толстой кишки, меланома и рак второй молочной железы без признаков прогрессирования по первичному заболеванию.

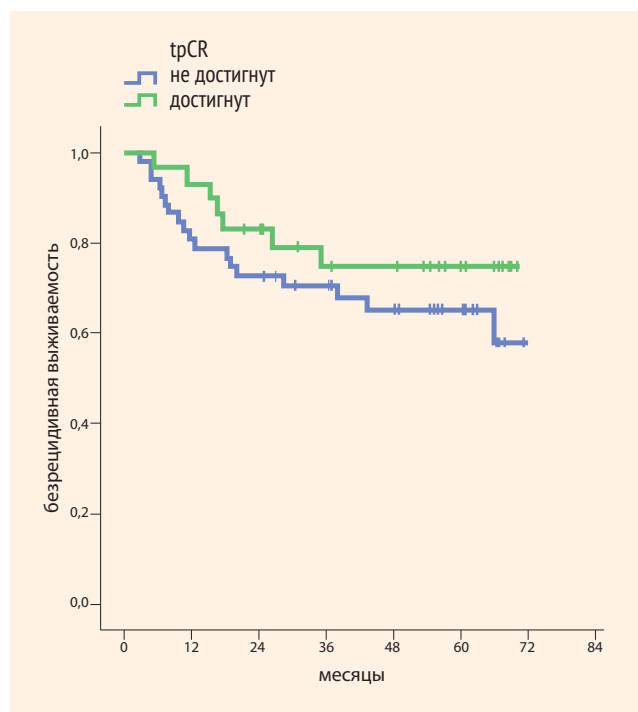
Отдаленные результаты (3-летняя БСВ и ОВ) были достоверно лучше у больных, у которых в результате неоадьювантной терапии была достигнута полная патоморфологическая регрессия опухоли

Нами был проведен анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от достижения полного патоморфологического регресса в первичной опухоли и л/узлах (tpCR). 3-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с полным патоморфологическим регрессом составила 74,9%, тогда как в группе больных с резидуальной опухолью – 70,6% (рис. 1). Несмотря на имеющиеся различия в численном выражении статистической достоверности, различий достигнуто не было, что может быть связано с небольшим числом наблюдений.

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Наиболее частыми негематологическими нежелательными явлениями во время неоадьювантной терапии были алопеция, тошнота, астения, мышечно-суставной синдром, сухость кожи и слизистых оболочек 1–2 степени, частота

Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от достижения tpCR



встречаемости была одинаковой в двух группах. У одной из пациенток отмечалась местная реакция 1 степени в виде покраснения кожи в месте подкожного введения трастузумаба. Нейтропения 3–4 степени зафиксирована 18 раз в группе с п/к трастузумабом и 21 раз в группе с в/в введением препарата ($p > 0,05$), инфекционных осложнений отмечено не было. На этапе адъювантного применения трастузумаба отмечалась сухость кожи и слизистых 1 степени с равной частотой встречаемости в группах.

КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

У одной из пациенток из группы с в/в введением после 3 цикла адъювантной терапии трастузумабом диагностирована кардиомиопатия токсического генеза 2 степени, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ) до 28%. Применение трастузумаба было завершено. На фоне кардиотропной терапии симптомы регрессировали, ФВ восстановилась до 55% в течение года. У остальных пациенток кардиотоксичности не отмечено, значимого снижения ФВ в двух группах не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание доказанную равноэффективность и переносимость внутривенной и подкожной форм трастузумаба, основным ожидаемым преимуществом лечения трастузумабом в подкожной форме является экономия времени. Пациенты с HER2-положительным раком молочной железы ранних стадий получают трастузумаб в качестве адъювантной терапии на протяжении 1 года, причем 10–12 введений после завершения химиотерапии осуществляется в монотерапии. Больные метастатическим раком молочной железы получают терапию трастузумабом практически пожизненно, при этом часть больных получают монотерапию в качестве поддерживающего лечения после окончания химиотерапии.

На наш взгляд, именно эта категория больных (не нуждающихся в одновременном с трастузумабом назначении внутривенной цитостатической терапии) является идеальной для получения трастузумаба в подкожной форме, что позволяет значительно облегчить интеграцию терапии в повседневную жизнь социально активных молодых женщин.

Особую группу представляют больные с затрудненным венозным доступом. Венозный доступ считается

неадекватным, если для пункции и уверенного использования периферической вены требуется несколько попыток и/или использование дополнительных вмешательств [5]. Факторами, ассоциирующимися с затрудненным венозным доступом, являются: ожирение, лимфостаз, диабет, внутривенные инфузии в анамнезе, особенно проведение химиотерапии.

Так, по результатам анализа Paskett E.D. с соавт. было показано, что от 8 до 56% пациентов, прооперированных по поводу рака молочной железы, в течение 2 лет после хирургического вмешательства имеют риск развития лимфостаза верхней конечности со стороны имевшегося поражения, что в большинстве случаев полностью исключает дальнейшую перспективу периферического венозного доступа на стороне поражения [6]. Флебиты, индуцированные введением цитостатиков, развиваются у 70% больных [7].

Применение подкожной формы трастузумаба у больных, не получающих внутривенную цитостатическую терапию и имеющих проблемы с венозным доступом, позволяет нивелировать риски, связанные с катетеризацией центральной вены, и обеспечить возможность адекватного проведения этим пациенткам высокоэффективной таргетной терапии

При отсутствии адекватного периферического доступа единственным путем остается пункция и катетеризация центральной вены, что всегда сопряжено с определенными рисками.

Применение подкожной формы трастузумаба у больных, не получающих внутривенную цитостатическую терапию и имеющих проблемы с венозным доступом, позволяет нивелировать риски, связанные с катетеризацией центральной вены, и обеспечить возможность адекватного проведения этим пациенткам высокоэффективной таргетной терапии.

Таким образом, лекарственная форма для подкожного введения (Герцептин® SC) представляет собой полноценную альтернативу внутривенной лекарственной форме с доказанной сопоставимой эффективностью и безопасностью, но со значительными преимуществами для пациентов и медицинского персонала.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bittner B et al. Development of a subcutaneous formulation for trastuzumab-nonclinical and clinical bridging approach to the approved intravenous dosing regimen. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62(09): 401-409.
2. Ismael G. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *The lancet oncology*, 2012, 13(9): 869-878.
3. Jackisch C et al. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *European Journal of Cancer*, 2016, 62: 62-75.
4. Pivot X et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Annals of oncology*, 2014, 25(10): 1979-1987.
5. Kuensting LL et al. Difficult venous access in children: taking control. *Journal of Emergency Nursing*, 2009, 35(5): 419-424.
6. Paskett E. D. et al. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2007, 16(4): 775-782.
7. Tagalakis V, Kahn SR, Libman M and Blostein M. The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: a critical review. *Am. J. Med.*, 2002, 113: 146-51.

Е.В. КАРАБИНА¹, Л.Н. ЛЮБЧЕНКО², д.м.н., М.М. ДАВЫДОВ², д.м.н., чл.-корр. РАН¹Тульский областной онкологический диспансер²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

АФАТИНИБ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО С НАЛИЧИЕМ МУТАЦИИ EGFR:

НОВЫЕ ГРАНИ ИЗУЧЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

Рациональная стратегия лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями EGFR заключается в применении ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в первой линии лечения, обеспечивая двукратное увеличение продолжительности жизни больных с метастатической или местно-распространенной формой заболевания. Результаты нескольких рандомизированных исследований определена и доказана роль селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB афатиниба, которая заключается в следующих позициях: достоверное увеличение времени без прогрессирования (ВБП) в качестве 1-й линии метастатического EGFR-мутированного НМРЛ в сравнении с химиотерапией, независимо от типа мутации гена EGFR; преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ) в качестве 1-й линии терапии при частых мутациях гена EGFR НМРЛ, в частности, при Del19 (увеличение ОВ более чем на 1 год в сравнении с химиотерапией); преимущество в отношении ВБП, времени продолжительности лечения (ВПЛ) и частоты объективных ответов (ЧОО) в сравнении с гефитинибом при метастатическом EGFR-мутированном НМРЛ; терапевтическая эффективность в отношении метастазов в головной мозг и многих редких мутаций; коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости является эффективной мерой снижения частоты лекарственно-обусловленной токсичности без влияния на терапевтическую эффективность. В данной статье представлены итоги клинико-экономических анализов эффективности и полезности затрат сравниваемых препаратов (афатиниба, гефитиниба и эрлотиниба) для лечения пациентов с НМРЛ в Российской Федерации (РФ), а также результаты небольших исследований, в которых продемонстрированы новые возможности афатиниба и его комбинаций с другими «партнерами». В частности, показана эффективность использования афатиниба в лечении пациентов с HER2-мутированным раком легкого. Кроме того, обозначены безопасность и эффективность комбинаций афатиниб + бевацизумаб и афатиниб + цетуксимаб после формирования приобретенной резистентности к ИТК, которая может служить терапевтической опцией при наличии мутации T790M. Существующие на сегодняшний день спорные вопросы эффективности данного препарата при новых и других нечастых мутациях, предположительно неполная перекрестная резистентность к двум предыдущим средствам этой группы, отсутствие информации о терапевтическом эффекте афатиниба в случае дискордантности первичного очага и его метастазов требуют проведения дальнейших клинических исследований и совершенствования диагностических тестов и систем.

Ключевые слова: местно-распространенный и метастатический немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, активирующие мутации EGFR, таргетная терапия, резистентность, афатиниб.

E.V. KARABINA¹, L.N. LUBCHENKO², PhD in medicine, Prof., M.M. DAVYDOV², PhD in medicine, member-correspondent of the Russian Academy of Sciences

¹ Tula Regional Oncology Center. Hospital

² Blokhin Federal State Budgetary Establishment National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia

AFATINIB IN THE TREATMENT OF METASTATIC AND LOCALLY ADVANCED LUNG ADENOCARCINOMA WITH EGFR MUTATIONS: NEW SIDES STUDIED POSSIBILITIES

A reasonable strategy for drug therapy of non-small-cell lung cancer (NSCLC) with activating mutations of EGFR is the use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in front-line therapy, providing a two-fold increase in life expectancy for patients with metastatic or locally advanced form of the disease. The results of several randomized trials determined and proved the role of Afatinib, the selective irreversible inhibitor of protein kinase receptors of the ErbB family, which consists in the following positions: a verifiable increase in progression-free period (PFP) as front-line metastatic EGFR-mutated NSCLC as compared to chemotherapy, regardless of the EGFR gene mutation type; the advantage in respect of overall survival (OS) as front-line therapy with frequent EGFR gene mutation in NSCLC, with Del19 in particular (OS increase by more than 1 year in comparison with chemotherapy); the advantage in progression-free survival (PFS), treatment time duration (TTD) as well as in objective response rate (ORR) in comparison with Gefitinib against metastatic EGFR-mutated NSCLC; therapeutic efficacy against brain metastasis and many rare mutations; dose adjustment of Afatinib with a view of its tolerability is an effective measure to decrease the drug-induced toxicity rate without affecting its therapeutic efficacy. This article also presents the results of clinical and economic research of the response and benefit of comparable drugs (Afatinib, Gefitinib and Erlotinib) for treatment of patients with NSCLC in the Russian Federation and the results of minor studies demonstrating the new opportunities of Afatinib and its combinations with other «partners». In particular, the efficiency of Afatinib use in the treatment of patients with HER2-mutated lung cancer is provided. In addition, the safety and efficacy of combinations of Afatinib + Bevacizumab and Afatinib + Cetuximab after the formation of acquired resistance to TKI is also noted, which can be used as a therapeutic option in case of T790M mutation. Current controversial issues concerning the effectiveness of this drug with the new and other rare mutations, the allegedly incomplete cross-resistance against the previous two drugs of this group, lack of information about the therapeutic benefit of Afatinib in case of discordancy of the primary tumor and its metastasis call for further clinical research studies and refinement of diagnostic tests and systems.

Keywords: locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer, adenocarcinoma of the lung, tyrosine kinase inhibitors of EGFR, EGFR-activating mutations, targeted therapy, resistance, afatinib.

Горизонты эффективных опций для лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с наличием активирующих мутаций существенно расширились и давно стали повседневной клинической реальностью. Что же касается перспектив лечебных стратегий в отношении пациентов с НМРЛ, резистентных к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК), то можно утверждать, что в рутинной практике они достаточно широки, но в настоящее время пока недоступны в полном объеме. Более пессимистичной выглядит картина в отношении плоскоклеточного НМРЛ, где обилие препаратов, а также скорость их регистрации, отсутствие четких предикторов и «идеальных портретов пациентов» не дают клиницистам однозначных суждений о правильности выбора.

С учетом того факта, что каждая пятая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин в Российской Федерации (РФ), локализуется в органах дыхания (21,4%), а злокачественные новообразования (ЗНО) трахеи, бронхов и легких входят в тройку ведущих локализаций в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости (10,2%) и смертности, масштабы и актуальность проблемы не вызывают сомнений [1]. Именно поэтому в условиях нашей страны очень важно понимать значимость формирования адекватных регистров, включающих демографические и молекулярно-генетические характеристики российской популяции больных НМРЛ, показатели встречаемости мутаций, виды лекарственной терапии этого заболевания и исходы данной патологии. Различия в доступности современных методов диагностики и лечения в разных лечебных учреждениях РФ, связанные, как правило, с разным экономическим статусом каждого конкретного региона, нацеливают на проведение клинико-экономического анализа эффективности и полезности затрат сравниваемых препаратов для лечения пациентов с НМРЛ.

Наблюдая на протяжении 10 лет принципиальные изменения в лечении метастатического и местно-распространенного НМРЛ, трудно не признать успех молекулярно-направленной терапии в 1-й линии при наличии соответствующих драйверных мутаций [17–19]. Применение ИТК (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) в качестве 1-й линии терапии НМРЛ улучшает показатели объективного ответа (ОО), результаты выживаемости и качество жизни пациентов с активирующими мутациями EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста) по сравнению с платиносодержащей химиотерапией [2, 3]. Однако в более ранних исследованиях продемонстрированы преимущества использования вышеуказанных лекарственных препаратов, которые заключались в их позитивном влиянии на выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективных ответов (ЧОО) и качество жизни пациентов с хорошим соматическим статусом (performance status – PS 0-2) [4–11]. Данные выводы не исключают возможности использования ИТК в случаях тяжелого общего состояния (PS 3-4), поскольку в работе A. Inoue et al. было показано, что этим больным могут быть предложены ИТК, т. к. они, скорее

всего, получают такую же клиническую пользу, как и пациенты с хорошим PS [11, A] [12].

Рациональная стратегия лекарственной терапии НМРЛ с активирующими мутациями EGFR заключается в применении ИТК в первой линии лечения [13], обеспечивая двукратное увеличение продолжительности жизни больных с метастатической или местно-распространенной формой заболевания. Этим выводам предшествовало большое количество клинических исследований, посвященных изучению эффективности ИТК первого поколения (гефитиниб, эрлотиниб) [4–8, 11–13, 15–18, 20, 21], в т.ч. и с негативными результатами. Сложности внедрения в повседневную практику и эволюция научного поиска «точек приложения» для гефитиниба после создания данной молекулы в очередной раз доказывают то, что эффективность разработанного средства находится в прямой зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли, позволяя тем самым определить критерии отбора целевой популяции пациентов и грамотно спланировать клинические исследования.

С этих позиций наиболее прагматичным и научно обоснованным представляется вывод на лекарственный рынок селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB афатиниба, блокирующего передачу сигналов от гомо- и гетеродимеров, образованных рецепторами ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, ErbB4. Актуальность разработки данного препарата, являющегося представителем ИТК второго поколения, была обусловлена тем, что все больные, имеющие значимый положительный эффект на фоне ИТК первого поколения, демонстрируют прогрессирование заболевания. Необратимое ингибирование мутированного рецептора и широкий спектр активности, включающий способность афатиниба блокировать HER2, а также, возможно, неполная перекрестная резистентность к двум предыдущим средствам этой группы позволяли предполагать улучшение результатов лечения, большую эффективность за счет усиления ингибирования сигнальных путей EGFR и более длительное сохранение эффекта по сравнению с ИТК первого поколения у больных EGFR-мутированным НМРЛ [31, 47]. Кроме того, наличие широкого спектра дозировок (20, 30, 40, 50 мг) афатиниба обуславливает одну из отличительных его особенностей в плане возможности проведения своевременной коррекции дозы, обеспечивая тем самым предотвращение и регулирование тяжести лекарственно-обусловленных нежелательных явлений [48]. Причем, согласно обновленному анализу результатов регистрационных исследований, опубликованному в журнале *Annals of Oncology*, показано, что коррекция дозы афатиниба не влияет на терапевтическую эффективность данного препарата [49].

В рандомизированных исследованиях III фазы LUX-Lung 3 (сравнение действия афатиниба и цисплатина/пеметрекседа в качестве препаратов первой линии у больных с распространенной аденокарциномой легкого с активирующими мутациями EGFR) и LUX-Lung 6 (эффективность и переносимость афатиниба по сравнению с эффективностью стандартной химиотерапии первой

линии (цисплатин + гемцитабин) у пациентов-азиатов с распространенным НМРЛ и активирующими мутациями EGFR) было показано преимущество данного препарата с точки зрения объективного ответа и выживаемости до прогрессирования на фоне первой линии терапии НМРЛ с частыми мутациями (Del19 и L858R). Кроме того, в объединенном подгрупповом анализе этих исследований проводилось изучение показателей ВБП, ОБ и ЧОО у пациентов с бессимптомными метастазами в головной мозг [53]. Авторами отмечено улучшение ВБП в группе больных НМРЛ с частыми мутациями EGFR и наличием метастазов в головной мозг со снижением риска прогрессирования до 50%. Также было выявлено улучшение ВБП в группе пациентов с НМРЛ и делецией в 19-м экзоне с метастазами в головной мозг со снижением риска прогрессирования до 76% [53].

Однако дополнительный анализ исследования LUX-Lung 3 продемонстрировал сохранение возможности получения эффекта от приема афатиниба и при редких мутациях [39]. Группа пациентов с нечастыми мутациями

была незначительной – 37 человек (11%) и генетически разнородной: 10 молекулярных подтипов, в т. ч. мутации T790M, вставки в 20 экзоне, S768I, G719X, L861Q, а также комбинации мутаций. У всех пациентов наблюдался ответ на терапию афатинибом и/или длительный контроль заболевания [39]. Результаты объединенного анализа исследований LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 также продемонстрировали терапевтическую активность рассматриваемого препарата в отношении ряда редких мутаций гена EGFR: G719X (n = 18), L861Q (n = 16), S768I (n = 8) [50]. Данные по максимальным изменениям от исходной оценки представлены на *рисунке 1*, а характеристики различных генотипов – в *таблице* (по критериям показателя объективного ответа (ПОО), медианы ВБП и медианы ОБ). На основании проведенной работы авторы сделали вывод о том, что применение афатиниба в качестве первой линии терапии должно быть рекомендовано для лечения пациентов с мутацией Del19 EGFR и остается одним из вариантов лечения для пациентов с мутацией L858R EGFR и редкими мутациями [50].

Несмотря на вышеуказанные результаты, при ранее выполнявшихся анализах генетического профиля опухоли и общей выживаемости зафиксированы различия между делецией 19 экзона и точечными заменами 21 экзона [3, 9, 10]. Более высокая эффективность ИТК у больных с делецией в 19 экзоне была описана и для других препаратов, но только при афатинибе было показано увеличение продолжительности жизни [15, 16]. В исследовании LUX-Lung 3 общая выживаемость при наличии делеции в 19 экзоне в группе афатиниба была максимальной – 33,3 мес. (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 26,8–41,5) против 21,1 мес. (отношение рисков (ОР) 0,54; 95% ДИ 0,36–0,79), p = 0,0015 при химиотерапии цисплатином и пеметрекседом [9]. В аналогичной популяции (LUX-Lung 6) показатели общей выживаемости составили 31,4 (95% ДИ 24,2–35,3) и 18,4 мес. (ОР 0,64; 95% ДИ 0,44–0,94, p = 0,023) соответственно [10]. Объединенный анализ продемонстрировал улучшение общей выживаемости в группе афатиниба по сравнению с химиотерапией у пациентов с делецией в 19 экзоне [3].

В связи с полученными данными сформировалась потребность в проведении клинко-экономического анализа применения афатиниба в терапии первой линии НМРЛ с мутацией Del19 для определения целесо-

Рисунок 1. Объединенный анализ LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 продемонстрировал эффективность в группе пациентов с редкими мутациями

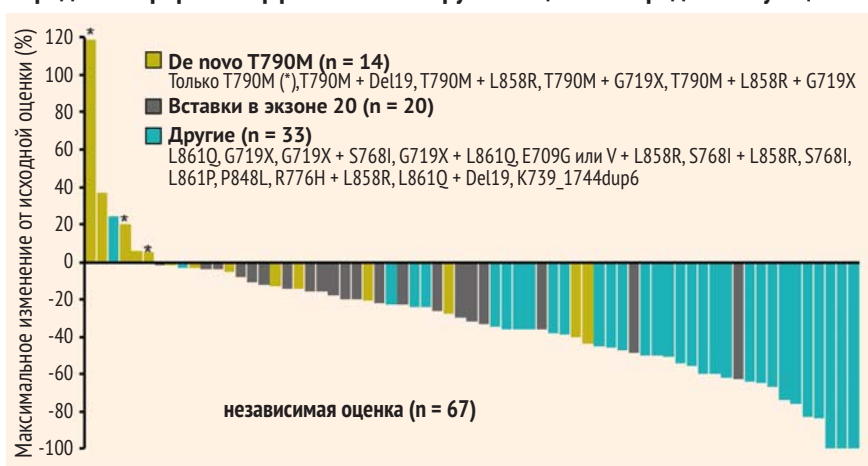


Таблица. Характеристики различных генотипов по критериям показателя объективного ответа (ПОО), медианы ВБП и медианы ОБ

Генотипы		ПОО	Медиана ВБП, месяцы (95% ДИ)	Медиана ОБ, месяцы (95% ДИ)
G719X (n = 18)	G719X (n = 8)	14 (78)	13,8 (6,8-ОН)	26,9 (16,4-ОН)
	G719X + T790M (n = 1)			
	G719X + S768I (n = 5)			
	G719X + L861Q (n = 3)			
	G719X + T790M + L858R (n = 1)			
L861Q (n = 16)	L861Q (n = 12)	9 (56)	8,2 (4,5–16,6)	16,9 (15,3–22,0)
	L861Q + G719X (n = 3)			
	L861Q + Del19 (n = 1)			
S768I (n = 8)	S768I (n = 1)	8 (100)	14,7 (2,6-ОН)	ОН (3,4-ОН)
	S768I + G719X (n = 5)			
	S768I + L858R (n = 2)			

Замечание: пациент может присутствовать более чем в одной категории.
ОН – оценка невозможна

образности использования этого лекарственного препарата при лечении вышеуказанной популяции пациентов на территории РФ. В международном ежеквартальном научно-практическом журнале «Злокачественные опухоли» в 2015 г. была опубликована статья, посвященная клинико-экономическому анализу применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в первой линии местно-распространенного или метастатического НМРЛ с мутацией Del19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [14]. Целью данного исследования являлось проведение оценки клинико-экономической эффективности и полезности применения препарата афатиниб у больных НМРЛ с мутацией Del19 гена EGFR в 1-й линии терапии в сравнении с эрлотинибом, гефитинибом и комбинированной терапией пеметрекседом и цисплатином с помощью модели Маркова, которая позволяла оценить вероятность эффективного лечения, частоту развития осложнений и рассчитывала стоимость болезни [14]. В качестве критериев клинической эффективности рассматривались разница длительности ВБП сравниваемых схем терапии, количество добавленных лет жизни с учетом качества (QALY – Quality Adjusted Life Years) и добавленных лет жизни (LY – Life Years), рассчитанных как разница общей выживаемости в сравниваемых схемах терапии [14]. Критерии экономической эффективности были представлены следующими показателями: коэффициент эффективности дополнительных затрат ICER (QALY) – Incremental Cost-Effectiveness Ratio (оценивался посредством расчета добавленных лет качественной жизни через показатель QALY) и коэффициент эффективности дополнительных затрат ICER (LY) – ICER-Incremental Cost-Effectiveness Ratio (рассчитывался как дополнительные затраты, необходимые для продления жизни на более эффективном препарате). Согласно результатам, полученным в ходе этого исследования, терапия афатинибом оказалась существенно более эффективной (по всем рассматриваемым критериям эффективности – длительности ВБП, ОВ, QALY) среди сравниваемых препаратов у пациентов с мутацией Del19 [14]. Также было показано, что данный препарат в первой линии обеспечивает среднюю длительность ОВ в 3,04 года, тогда как использование эрлотиниба, гефитиниба и комбинации цисплатин/пеметрексед – 2,43, 2,05 и 2,09 года соответственно. Кроме того, была продемонстрирована превосходная экономическая эффективность терапии афатинибом у пациентов с мутацией Del19 гена EGFR по критериям коэффициента эффективности дополнительных затрат ICER (QALY) и ICER (LY) [14]. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что лечение препаратом афатиниб больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в первой линии терапии в условиях российского здравоохранения является максимально клинически эффективным и экономически целесообразным [14]. Отсутствие прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований (РКИ) между рассматриваемыми ИТК затрудняло интерпретацию полученных результатов и являлось одним из основных ограничений данной работы. Именно по этой причине была проведена серия метаанализов для выявления наиболее

эффективного препарата из указанной выше группы. Данные исследования не определили никаких значимых различий в эффективности гефитиниба, эрлотиниба и афатиниба, но указывали на разницу профилей нежелательных явлений [23–25].

В этой связи достаточно интересными и сложными по ряду позиций представляются результаты первого международного прямого сравнительного исследования II фазы LUX-Lung 7 «Афатиниб в сравнении с гефитинибом у пациентов с EGFR-позитивным НМРЛ» [22, 26]. В исследование включено 319 больных НМРЛ IIIB-IV стадий с наличием мутации Del19 или L858R гена EGFR, которые были рандомизированы в группу гефитиниба в дозе 250 мг внутрь ежедневно или афатиниба в дозе 40 мг внутрь ежедневно до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Рандомизация производилась с учетом двух стратификационных факторов: тип мутации (Del19 или L858R) и наличие метастазов в головной мозг. Разрешалось производить редукцию дозы препаратов в случае возникновения токсичности. Основные критерии эффективности представлены временем без прогрессирования (ВБП), временем до прекращения лечения (ВПЛ) и общей выживаемостью (ОВ). Вторичными конечными точками были ЧОО, время достижения и длительность ответа, контроль заболевания, уменьшение размеров опухоли, качество жизни. При медиане наблюдения 27 мес. медиана ВБП составила 11 (95% ДИ 10,6–12,9) и 10,9 мес. (95% ДИ 9,1–11,5) для афатиниба и гефитиниба соответственно. Кривые времени до прогрессирования при сроке 18 мес. 27,3% больных в группе афатиниба (95% ДИ 20,2–34,9) и 15,2% в группе гефитиниба (95% ДИ 9,3–22,5) живы без признаков прогрессирования, при сроке 24 мес. – 17,6% (95% ДИ 11,7–24,6) и 7,6% (95% ДИ 3,5–13,8) соответственно. Отношение рисков (ОР) составило 0,73 (95% ДИ 0,57–0,95, $p = 0,017$), что соответствует достоверному снижению риска прогрессирования на 27% в случаях лечения афатинибом по сравнению с гефитинибом. Снижение риска прогрессирования было отмечено во всех подгруппах больных. Кроме того, прием афатиниба в равной степени демонстрировал свое преимущество независимо от типа мутации гена EGFR: относительный риск прогрессирования был снижен на 24% при Del19 и на 29% – при L858R. Однако в нескольких системных обзорах и метаанализах, а также в объединенном анализе результатов исследований LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 было показано, что подгрупповые мутации следует рассматривать как основной фактор, определяющий различие в биологических и клинических эффектах [35–37]. Что касается частоты объективного противоопухолевого эффекта, то она составила 70% при назначении афатиниба и 56% при лечении гефитинибом ($p = 0,008$), при этом медиана продолжительности ремиссии составила 10,1 и 8,4 мес. соответственно. Медиана ОВ в группе афатиниба была 27,9 мес. (95% ДИ 25,1–32,2), 25 мес. (20,6–29,3) – в группе гефитиниба (ОР 0,87 [95% ДИ 0,66–1,15]; $p = 0,33$). Частота серьезных побочных эффектов составила 44,4% и 37,1% в группе афатиниба и гефитиниба соответственно. При лечении афатинибом чаще

наблюдали диарею 3 ст. (11,9% и 1,3%) и кожную сыпь 3 ст. (9,4% и 3,1%), в то время как при приеме гефитиниба отмечена гепатотоксичность 3 ст.: повышение уровня АЛТ (7,5% и 0) и АСТ (2,5% и 0). Несмотря на серьезную токсичность, прекращение лечения по этой причине произведено у 6,3% больных в каждой группе. Авторы делают вывод о том, что афатиниб в сравнении с гефитинибом в первой линии терапии достоверно уменьшает риск прогрессирования у больных метастатическим НМРЛ с наличием мутации гена EGFR. Этот эффект наблюдается независимо от того, какая наиболее распространенная мутация (Del19 или L858R) имеется у больного. Токсичность при использовании обоих препаратов предсказуема и управляема, о чем свидетельствует незначительное число больных, вынужденных прекратить лечение в связи с побочными эффектами [22, 26]. В работе Luis Paz-Ares et al. «LUX-Lung 7: афатиниб в сравнении с гефитинибом у пациентов с EGFR-позитивным НМРЛ: общая выживаемость» (обновленные данные), доложенной на ESMO в 2016 г., отмечено клиническое количественное преимущество ОВ в 3,4 мес. со снижением риска смерти на 14% в сравнении с гефитинибом (однако статистической значимости достигнуто не было) [51]. Обобщая данные, в значительной степени положительные для многочисленных клинически значимых конечных точек в группе афатиниба, авторы предположили, что данный препарат может быть более эффективным вариантом лечения, чем гефитиниб, в качестве первой линии терапии с предсказуемым и управляемым профилем безопасности [51, 52]. Исследователи также отметили, что 1-я линия терапии афатинибом является благоприятным фактором для ОВ в случае дальнейшего назначения ИТК третьего поколения, поскольку в группе афатиниба медиана ОВ не достигнута, тогда как в группе гефитиниба она составила 46 мес. [52].

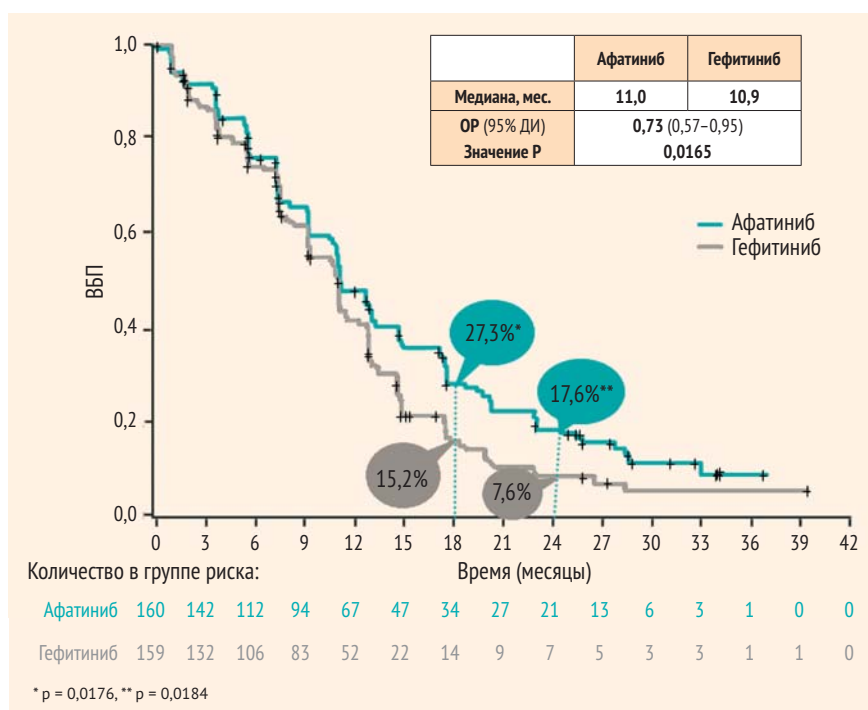
Появление свежих клинических данных исследования LUX-Lung 7 обусловило необходимость проведения обновленного клинко-экономического анализа целесообразности использования препарата афатиниб в сравнении с препаратом гефитиниб в первой линии терапии при продолжительном лечении местно-распространенного или метастатического НМРЛ [57]. Для достижения поставленной цели была разработана клинко-экономическая модель по изучению затрат и результатов применения вышеуказанных препаратов у больных НМРЛ, а также проведен клинко-экономический анализ с использованием метода «затраты – полезность». Авторы сделали вывод о том, что применение афатиниба приводит к лучшим клиническим результатам, выраженным в увеличении

ВБП и более длительной продолжительности терапии при сохранении качества жизни пациентов, чем применение гефитиниба, при меньших прямых медицинских затратах. Также было отмечено, что коэффициент «затраты/эффект» афатиниба лучше, чем у гефитиниба. Финальная часть выводов данного анализа указывала на то, что назначение препарата афатиниб позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является целесообразным с клинко-экономической точки зрения [57].

Возвращаясь к исследованию LUX-Lung 7, необходимо отметить, что Keunchil Park et al. акцентировали внимание на существенном разделении кривых ВБП с середины срока наблюдения и обозначили то, что именно эта особенность может отражать более широкий и стойкий профиль блокирования рецепторов афатинибом, обеспечивающий тем самым потенциальную возможность отсрочки развития резистентности по сравнению с гефитинибом [22] (рис. 2). В ряде работ указывалось на вовлечение рецепторов ErbB2 и ErbB3 в формирование приобретенной резистентности к первому поколению ИТК, сигнальные пути которых ингибируются афатинибом [27–29].

Кроме того, несколько преclinical исследований демонстрировали эффективность афатиниба при наличии мутации T790M [30, 31], что явилось основанием для проведения исследования LUX-Lung 1: применение афатиниба при прогрессировании аденокарциномы легкого после 1-й или 2-й линии химиотерапии и спустя 12 нед. и более после лечения гефитинибом или эрлотинибом. Оказалось, что добавление афатиниба к симптоматическому лечению не улучшило ОВ, а значительно повысило показатель ВБП (ОР 0,38) и на 2 мес. увеличило медиану

Рисунок 2. ВБП согласно независимой оценке в исследовании LUX-Lung 7



ВБП [40]. В дальнейшем стартовало еще одно исследование, посвященное изучению эффективности и токсичности афатиниба при НМРЛ с мутациями EGFR или в качестве первой линии, или после 1-й линии химиотерапии (LUX-Lung 2) [41]. В данной работе отмечены более длительные ремиссии и стабилизации у больных, получавших ИТК, в отличие от пациентов, у которых применялась химиотерапия. После того, как процесс начинал прогрессировать, у них наблюдался положительный ответ на терапию тем же или другим препаратом, что указывало на сохраняющуюся зависимость от мутации EGFR [41]. Именно поэтому идея применения афатиниба после гефитиниба или эрлотиниба на протяжении длительного времени представляла научно-практический интерес. В исследовании II фазы LUX lung 4 (I/II фаза: афатиниб при НМРЛ после прогрессирования на ИТК) афатиниб применяли у пациентов японской популяции, заболевание которых прогрессировало спустя 12 нед. и более после лечения гефитинибом или эрлотинибом или их комбинацией. В ходе работы оценили 61 больного. У 5 (8,2%) пациентов был достигнут подтвержденный ОЭ (частичный ответ) и у 35 (57,4%) – стабилизация процесса по крайней мере на 6 нед. Клиническая эффективность (частичный ответ + стабилизация) составила 65,6% случаев и была отмечена у 40 больных. Большинство эффектов развилось в течение 8 нед. терапии афатинибом. В среднем ответ на лечение был получен на 24,4 нед. Показано, что с приемом афатиниба связано уменьшение таргетных опухолевых очагов у 79% больных, а у 16% больных – более чем на 30%. Однако уменьшение размеров очагов продолжалось не более 4 нед. у четырех из девяти больных. Медиана ВБП – 4,4 мес. Медиана ОВ – 19 мес. [42].

С целью оценки преимущества продолжения терапии ИТК EGFR после прогрессирования заболевания было инициировано проспективное исследование III фазы LUX-Lung 5, которое состояло из 2-х частей. В часть «А» вошли пациенты, получившие ≥ 1 линии химиотерапии и имевшие прогрессирование заболевания после ≥ 12 нед. успешного получения эрлотиниба/гефитиниба. Все пациенты данной группы исследования получали афатиниб в монорежиме (50 мг ежедневно). В части «В» проводилось сравнение между афатинибом и паклитакселом против химиопрепарата в монорежиме у больных с прогрессированием заболевания спустя ≥ 12 нед. успешной терапии афатинибом в качестве третьей и более линии химиотерапии. Выбор паклитаксела для комбинации с афатинибом был основан на данных доклинических исследований [43]. В связи с отсутствием прогностического маркера, свидетельствующего о клинической эффективности афатиниба в третьей и более линии терапии, основным критерием для участия в исследовании стала длительность монотерапии афатинибом ≥ 12 нед., которая позволяла бы контролировать заболевание. Все больные, вошедшие в исследование LUX-Lung 5, имели IIIb или IV стадии НМРЛ с прогрессированием заболевания после ≥ 1 линии химиотерапии (с включением платины и пеметрекседа) и эрлотиниба/гефитиниба после ≥ 12 нед. лече-

ния [43]. Помимо этого, пациенты должны были получать афатиниб в монорежиме с клиническим эффектом, продолжающимся ≥ 12 нед. (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания), с последующим прогрессированием болезни. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в две группы, первая из которых получала афатиниб (40 мг $\times$ 1 р/день ежедневно) и паклитаксел (80 мг/м² в/в кап. еженедельно), а вторая – выбранный на усмотрение исследователя химиопрепарат в монорежиме. При рандомизации учитывались продолжительность терапии гефитинибом/афатинибом (≥ 6 или < 6 мес.) и пол пациента. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. Основными критериями эффективности были показатели ВБП, ЧОО, ОВ и токсичность. 1154 пациента получили афатиниб в монорежиме (часть «А»). Из них 202 пациента с клиническим эффектом, продолжавшимся не менее 12 нед., были рандомизированы в часть «В» исследования (134 получали афатиниб + паклитаксел и 68 – химиотерапию в монорежиме). По результатам данного анализа медиана ВБП в группе больных, получавших афатиниб с паклитакселом, была значительно выше, чем в группе больных, находившихся только на химиотерапии (5,6 и 2,8 мес. соответственно, ОР 0,60, 95% ДИ 0,43–0,85, $p = 0,003$). В зависимости от того, какой препарат получали пациенты из второй группы (паклитаксел, пеметрексед или другой цитотоксический препарат), медиана ВБП составила 3,8 ($n = 21$), 2,9 ($n = 16$) и 2,1 ($n = 23$) мес. соответственно. Показатель ЧОО был также выше в группе больных, получавших афатиниб с паклитакселом (32,1% и 13,2% соответственно; ОР 3,41, 95% ДИ 1,41–6,79, $p = 0,005$). Разницы в показателе ОВ между сравниваемыми группами выявлено не было (12,2 и 12,2 мес. соответственно, ОР 1,00, 95% ДИ 0,70–1,43, $p = 0,994$). Медиана продолжительности лечения в группе, получавшей афатиниб с паклитакселом, составила 133 дня, тогда как в контрольной группе – 51 день. Нежелательные явления 3–4 степени чаще встречались в группе больных, получавших два препарата (48,5% и 30% соответственно). Из нежелательных явлений в первой группе чаще всего наблюдались диарея (53,8%), алопеция (32,6%), астения (27,3%), снижение аппетита (22%) и кожная сыпь (20,5%). Частота встречаемости периферической нейропатии между группами больных, получавших два препарата и один препарат, составила 9,1% и 8,3% соответственно. Профиль безопасности препаратов соответствовал изученному ранее. Авторы исследования сделали вывод о том, что комбинация афатиниба с паклитакселом по сравнению с химиотерапией в монорежиме увеличивает показатели ВБП и ЧОО у больных с развившейся резистентностью на терапии эрлотинибом/гефитинибом и прогрессированием заболевания на афатиниб после зарегистрированного ранее клинического эффекта. Данное исследование является первой проспективной работой, продемонстрировавшей преимущество продолжения терапии ИТК после прогрессирования заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией [44].

Что касается монотерапии афатинибом, то он показал скромную активность у пациентов с приобретенной резистентностью к обратимым ИТК первого поколения [32–34]. Результаты более поздней работы, проведенной S.G. Wu et al., свидетельствуют о том, что появление приобретенной резистентности, связанной с мутацией T790M, распространено как у больных, получавших лечение афатинибом, так и у пациентов, лечившихся эрлотинибом или гефитинибом [38]. В этом аспекте достаточно интересным представляется многоцентровое одnogрупповое исследование II фазы, посвященное изучению комбинации афатиниба и бевацизумаба после формирования приобретенной резистентности к ИТК в EGFR-мутированном НМРЛ [45]. На этапе преклинических работ было предположено, что добавление бевацизумаба к ИТК может способствовать преодолению приобретенной резистентности, и бевацизумаб продемонстрировал синергитические эффекты с афатинибом в ИТК-резистентных ксенографтных моделях. В упомянутое выше исследование [45] были включены пациенты с EGFR-мутированным НМРЛ после развития приобретенной резистентности на любой линии с ECOG 0–2. Выполнялась ребиопсия с целью выяснения статуса T790M после развития приобретенной резистентности. Назначались афатиниб в дозе 30 мг и бевацизумаб из расчета 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования. В интервале с октября 2014 г. по сентябрь 2016 г. были включены 33 подходящих пациента. Медиана возраста составила 66 лет (48–86 лет). 22 (67%) пациента никогда не курили. Из 33 включенных больных 21 пациент (64%) – женщины. Среди мутационных подтипов встречались у 20 (61%) Del19, у 12 (36%) – L858R, у 1 (3%) – L861Q. T790M была обнаружена у 14 больных (42%). Среднее количество режимов составило 4 (диапазон 1–10). В качестве первой линии из ИТК у 20 человек применялся гефитиниб (61%), эрлотиниб у 10 (30%), у 3 (9%) – афатиниб. У шести пациентов был получен частичный ответ, у 23 – стабилизация, частота объективного ответа (ЧОО) – 18,2% (95% ДИ, 7,0–35,5%), частота контроля над болезнью – 87,9% (95% ДИ 71,8–96,6%). Медиана ВБП – 5,9 мес. (95% ДИ, 3,5–8,8), медиана ОВ не была достигнута. Медиана ЧОО и ВБП при мутации T790M в отличие от отсутствия данной мутации была 14,3% против 21,2% ($p = 0,6189$) и 6,2 мес. против 5,2 мес. ($p = 0,8619$) соответственно. Медиана ЧОО и ВБП при Del19 была 20%, тогда как при L858R составляла 8,3% ($p = 0,3789$) и 5,9 мес. против 5,1 ($p = 0,8996$) соответственно. Доза афатиниба была редуцирована до 20 мг у 15 пациентов (45%) и увеличена до 40 мг у 2 пациентов (6%). Среднее число введений бевацизумаба составляло 6 циклов (диапазон 1–14). Бевацизумаб был отменен у 5 пациентов (15%). Из нежелательных явлений (НЯ) 3 степени наблюдались: сыпь (3%), паронихии (24%), мукозиты (6%), диарея (3%), печеночная дисфункция (3%), гипертензия (39%), протеинурия (15%). В данном исследовании не наблюдалось лекарственно-индуцированных смертей, интерстициальных заболеваний легких, бевацизумаб-ассоциированных серьезных осложнений. Авторы этой работы сделали вывод о том, что комбинация афатиниба

и бевацизумаба демонстрирует эффективность и безопасность после формирования приобретенной резистентности к ИТК и может служить терапевтической опцией при наличии мутации T790M [45]. В похожем исследовании Ib фазы [56] комбинация афатиниба и цетуксимаба продемонстрировала клиническую активность и управляемый профиль токсичности при EGFR-мутированном раке легкого с приобретенной устойчивостью к гефитинибу или эрлотинибу как с мутацией T790M, так и без нее, что послужило основанием для дальнейшего изучения вышеуказанных комбинаторных партнеров [56].

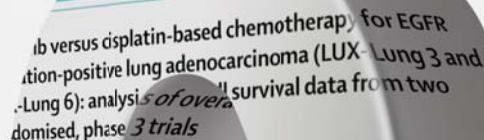
Не менее интересным представляется международное многоцентровое исследование, в котором изучалась эффективность афатиниба у пациентов с метастатическим HER2-мутированным раком легкого (РЛ) [46]. В него были включены 27 пациентов с метастатическим HER2-мутированным РЛ, получавших терапию афатинибом с 2009 г. и 2016 г. В качестве первичной конечной точки выбран общий ответ (ОО), который оценивался по шкале RECIST v 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа при солидных опухолях). Кроме того, учитывались такие данные, как виды HER2-мутаций, продолжительность лечения афатинибом и ОВ. Медиана возраста составила 63 года (диапазон от 40 до 84 лет); преимущественно мужчины ($n = 16$; 59%) и никогда не курившие пациенты ($n = 18$; 67%). У всех больных диагностирована аденокарцинома, в большинстве своем имелась IV стадия опухолевого процесса на момент постановки диагноза ($n = 16$; 59%). 12-нуклеотидная инсерция YVMA была обнаружена в 20 экзоне (p.A775_G776ins YVMA) у 16 пациентов (59%). Также в 20 экзоне выявлены три 9-нуклеотидные инсерции, две 3-нуклеотидные инсерции и две однонуклеотидные замены (L755F and D769H); две однонуклеотидные замены (S310F) в 8 экзоне; одна мутация V659E в 17 экзоне и один однонуклеотидный полиморфизм (Ile655Val). Медиана продолжительности терапии афатинибом составила 2 мес. (диапазон от 1 до 27 мес.); среднее число линий до изучаемого лечения афатинибом составило 3 (диапазон от 1 до 6). Восемь пациентов в качестве 1-й линии терапии получали трастузумаб перед афатинибом, 1 больной проходил конкурентную терапию трастузумабом и афатинибом. ОО отмечался в 15% ($n = 4$; 95% ДИ 4–34%). У четырех пациентов частичные ответы (ЧО) сохранялись на протяжении следующего количества времени: 5 мес., 5 мес., 6 мес. и 10 мес. Три случая наиболее длительных ЧО были связаны с 12-нуклеотидной инсерцией в 20 экзоне (YVMA); у одного больного с ЧО имелась 9-нуклеотидная инсерция в 20 экзоне. Медиана ОВ с момента диагностирования метастатической формы заболевания составила 23 мес. (95% ДИ 18–62%). Резюмируя результаты описанной работы, авторы акцентируют внимание на том, что афатиниб обеспечивает частичный ответ у 15% пациентов с метастатическим HER2-мутированным РЛ, включая инсерции YVMA. Именно эти данные, по мнению исследователей, подтверждают их концепцию о возможности использования афатиниба в лечении пациен-

НМРЛ*

От доказательств к практике увеличения общей выживаемости (ОВ)



Доказанная эффективность в 1-й линии терапии НМРЛ EGFR M+



Background We aimed to assess the effect of afatinib on overall survival in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung carcinoma through an analysis of data from two open-label, randomised, phase 3 trials.

tho Previously untreated patients with EGFR mutation in LUX-Lung 3 (n=36) and LUX-Lung 6 (n=364). The afatinib or chemotherapy (pemetrexed-cisplatin) in EGFR mutation (positive) survival data (del19), Leu558R analyses of mature overall survival data in the LUX-Lung 6 deaths. These ongoing studies are registered with ClinicalTrials.gov.

[illegible]

Drlov, Maciej Krzakowski, Joachim von Pawel, Maya G
git Gaschler-Markefski, Silvia Nardella for the LUMÉ-4

Background The phase 3 LUME-Lung 1 study assessed the efficacy and safety of docetaxel plus nintedanib for non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Patients from 211 centres in 27 countries with stage IIIB/IV recurrent NSCLC, previously treated with bevacizumab, were allocated (1:1) to receive docetaxel 75 mg/m² by intravenous infusion on day 1 plus either nintedanib 200 mg orally twice daily or placebo on days 2–21, every 3 weeks until disease progression or unacceptable adverse events or disease progression. The primary endpoint was progression-free survival (PFS) at 12 months. Secondary endpoints included overall survival (OS), time to treatment failure (TTF), and quality of life. The trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT00805005).

patients were randomly assigned to receive docetaxel plus placebo group (median 3.4 months [95% CI 0.68–0.92], $p=0.0019$). After a median follow-up of 31.7 months (IQR 2.6–2.8), hazard ratio for progression or death in the docetaxel plus nintedanib group compared with the placebo group (199 patients; median 10.9 months [95% CI 8.5–12.6] vs 7.9 months [95% CI 6.15–11.1] vs 10.3 months [95% CI 8.6–12.2]; HR 0.83, $p=0.0001$).



ВРЕМЯ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

Доказательства эффективности во 2-й линии терапии аденокарциномы легкого

RU/VAR-151167

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44

*НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ



тов с HER2-мутированным РЛ [46]. Несколько противоречивыми выглядят предварительные результаты нидерландского однокрупного исследования II фазы ETOP NICHE, в котором изучалось влияние афатиниба на контроль заболевания (полный, частичный ответ или стабилизация на протяжении 12 нед.) у 13 предлеченных пациентов с распространенным НМРЛ и наличием мутации HER2 (медиана возраста 60 лет) [55]. Основываясь на промежуточных данных, следует отметить, что афатиниб не показал ожидаемой потенциальной выгоды в контроле над болезнью у популяции вышеуказанных пациентов. Однако продолжающийся в настоящее время сравнительный биомолекулярный анализ опухолей, возможно, позволит идентифицировать подгруппу больных, которые смогут получить пользу от лечения этим препаратом [55].

Ежегодно появляются новые работы, свидетельствующие о существовании ранее не описанных мутаций [54], комбинаций когда-то изученных генетических нарушений, лежащих в основе формирования резистентности к таргетной терапии НМРЛ. Несмотря на это, преодоление резистентности к ИТК (в особенности приобретенной) остается сложной задачей, и во многих случаях эти механизмы до сих пор неясны [54]. Вероятно, имеющиеся на сегодняшний день сведения о данных механизмах представляют собой лишь вершину огромного айсберга. По-видимому, предстоит решить еще много вопросов, касающихся поиска новых мутаций, иммунных предикторов, влияния опухолевого микроокружения, гетерогенности первичной опухоли и ее метастазов, а также взаимодействия всех вышеперечисленных факторов, внедрения диагностических тестов и систем.

Принимая во внимание многогранность нерешенных вопросов и направлений дальнейших научных поисков, нельзя забывать об имеющихся зрелых результатах исследований эффективности ИТК в первой линии терапии при местно-распространенных и метастатических формах НМРЛ с наличием активирующих мутаций. На сегодняшний день результатами нескольких рандомизированных исследований определена и доказана роль селективного необратимого ингибитора протеинкиназы рецепторов семейства ErbB афатиниба, которая заключается в следующих позициях: достоверное увеличение ВБП в качестве 1-й линии метастатического EGFR-мутированного НМРЛ в сравнении с химиотерапией, независимо от типа мутации гена EGFR; преимущество в отношении ОБ в качестве 1-й линии терапии при частых мутациях гена EGFR НМРЛ, в частности, при Del19 (увеличение ОБ более чем на 1 год в сравнении с химиотерапией); преимущество в отношении ВБП, ВПЛ и ЧОО в сравнении с гефитинибом при метастатическом EGFR-мутированном НМРЛ; терапевтическая эффективность в отношении метастазов в головной мозг и многих редких мутаций; коррекция дозы афатиниба с учетом переносимости является эффективной мерой снижения частоты лекарственно-обусловленной токсичности без влияния на терапевтическую эффективность.

Спорные вопросы эффективности данного препарата при новых и других нечастых мутациях, предположительно неполная перекрестная резистентность к двум предыдущим средствам этой группы, отсутствие информации о терапевтическом эффекте афатиниба в случае дискордантности первичного очага и его метастазов требуют проведения дальнейших клинических исследований и совершенствования диагностических тестов и систем. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
2. Lee JK, Hahn S, Kim DW et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small-cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA*, 2014, 311: 1430-1437.
3. Yang J, Sequist L, Schuler M et al. Overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring common (del19/L858R) EGFR mutations: pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-lung 3 and LUX-lung 6) comparing afatinib with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(5): Abstr. 8004.
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 2009, 361: 947-957.
5. Han JY, Park K, Kim SW et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irstress versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1122-1128.
6. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*, 2013, 24: 54-59.
7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2380-2388.
8. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 121-128.
9. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3327-3334.
10. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(2): 213-222.
11. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutations-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 239-246.
12. Inoue A, Kobayashi K, Usui K et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1394-1400.
13. Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small-cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 595-605.
14. Горбунова В.А., Орлов С.В., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата гитотиф (афатиниб) в первой линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией Del19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). *Злокачественные опухоли*, 2015, 4(5): 37-48; doi: <http://dx.doi.org/10.18027/2224-5057-2015-4-35-47>.
15. Han JY, Park K, Kim SW et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irstress versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with ade-

- nocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1122-28.
16. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2866-74.
 17. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1229-39.
 18. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, 304: 1497-500.
 19. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 169-81.
 20. Wu YL, Zhou C, Liang CK et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*, 2015, 26: 1883-39.
 21. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 735-42.
 22. Keunchil Park, Eng-Huat Tan, Ken O'Byrne et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 577-89. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30033-X](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30033-X).
 23. Haaland B, Tan PS, Castro G Jr et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations 8. *J Thorac Oncol*, 2014, 9: 805-11.
 24. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 94: 213-27.
 25. Popat S, Mok T, Yang JC et al. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: a network meta-analysis. *Lung Cancer*, 2014, 85: 230-38.
 26. Park K, Ton E, Zhang L et al. Afatinib vs gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: results of the global randomized, open-label, phase IIb trial LUX-Lung 7. ESMO-Asia 2015, abstract LBA2.
 27. Yonesaka K, Kudo K, Nishida S et al. The pan-HER family tyrosine kinase inhibitor afatinib overcomes HER3 ligand heregulin-mediated resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 33602-11.
 28. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 2240-47.
 29. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, 2007, 316: 1039-43.
 30. Li D, Ambrogio L, Shimamura T et al. BIBW 2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 2008, 27: 4702-11.
 31. Solca F, Dahl G, Zoepfel A et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, irreversible 343: 342-50.
 32. Katakami N, Atagi S, Goto K et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3335-41.
 33. Miller VA, Hirsh V, Cadranet J et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomized trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 528-38.
 34. Schuler M, Yang JC, Park K et al. Afatinib beyond progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*, 2015, 27: 417-23.
 35. Kuan FC, Kuo LT, Chen MC et al. Overall survival benefits of first-line EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutated non-small-cell lung cancers: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 2015, 113: 1519-28.
 36. Yang JC, Wu YL, Schuler M et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR-mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 141-51.
 37. Lee CK, Wu YL, Ding PN et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 1958-65.
 38. Wu SG, Liu YN, Tsai MF et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget*, 2016, published online Feb 4. DOI:10.18632/oncotarget.7189.
 39. Yang JC. LUX-lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib vs cisplatin/pemetrexed as 1st-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. 48th Ann Mtg of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, 2012.
 40. Miller VA, Phase IIb/III double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of egfr/her1 and her2) + best supportive care (bsc) versus placebo + bsc in patients with nsclC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1) [abstract LBA1]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl. 8).
 41. Yang JC, Shih JY, Su WC et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 539-48.
 42. Katakami N, Atagi S, Goto K et al. LUX-lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(27): 3335-3341.
 43. Solca F, Baum A, Himmelsbach F et al. Efficacy of BIBW 2992, an irreversible dual EGFR/HER2 receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with cytotoxic agents. *Eur J Cancer Suppl*, 2006, 4: 172.
 44. Schuler M, Yang J, Park K et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX Lung 5 trial. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 417-423. doi: 10.1093/annonc/mdv597.
 45. Akito Hata et al. Afatinib (Afa) plus bevacizumab (Bev) combination after acquired resistance (AR) to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Multicenter single arm phase II trial (ABC-study). Abstract 9034. Poster Session (Board #360). ASCO 2017. Clinical trial information: UMIN000014710.
 46. Wei-Chu Victoria Lai et al. Afatinib in patients with metastatic HER2-mutant lung cancers: An international multicenter study. ASCO 2017. Abstract 9071. Poster Session (Board #397).
 47. Modjtahedi H et al. A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. Naunyn-Schmiedeberg's. *Arch Pharmacol*, 2014, 387: 505-521.
 48. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гиотриф® ЛП-002275.
 49. Yang JC-H, Sequist LV, Zhou C et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Annals of Oncology*, 2016, 00: 1-8, doi:10.1093/annonc/mdw322.
 50. Yang JC-H, Sequist LV, Sarayut Lucien Geater et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 830-38. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1).
 51. Paz-Ares L, Eng-Huat Tan, Li Zhang et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. ESMO 2016, LBA43.
 52. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology*, 2017, 0: 1-9. Doi: 10.1093/annonc/mdw611.
 53. Schuler M, Wu Y-L, Hirsh V et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11(3): 380-390.
 54. Pang-Dian Fan et al. YES1 amplification as a mechanism of acquired resistance (AR) to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) identified by a transposon mutagenesis screen and clinical genomic testing. ASCO 2017. Abstract 9043. Poster Session (Board #369).
 55. Smit EF et al. A single-arm phase II trial of afatinib in pretreated patients with advanced NSCLC harboring a HER2 mutation: The ETOP NICHE trial. Abstract 9070. Poster Session (Board #396). ASCO 2017. Clinical trial information: NCT02369484.
 56. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJM et al. Dual Inhibition of EGFR with Afatinib and Cetuximab in Kinase Inhibitor-Resistant EGFR-Mutant Lung Cancer with and without T790M Mutations. *Cancer Discovery*: 4(9), 1-10. Published OnlineFirst July 29, 2014, doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0326 Downloaded from cancerdiscovery.aacrjournals.org on July 29, 2014. © 2014 American Association for Cancer Research.
 57. Федяев Д.В., Игнатова В.В., Деркач Е.В., Зырянов С.К., Лактионов К.К., Семиглазова Т.Ю. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения афатиниба и gefitinиба при лечении рака легкого. *Вопросы онкологии*, 2017, 63(1): 38-51.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КАДСИЛА

ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Представлен клинический случай применения трастузумаба эмтанзина в четвертой линии терапии у пациентки с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. После 10 курсов таргетной терапии препаратом был достигнут полный ответ на лечение. По данным ПЭТ КТ, проведенных в период с декабря 2015 г. по сентябрь 2017 г., полный ответ сохраняется.

Ключевые слова: метастатический HER2-положительный рак молочной железы, трастузумаб эмтанзин, полный ответ.

D.D. SAKAEVA, MD, Prof., Bashkir Republican Clinical Oncologic Center, Bashkir State Medical University, Ufa

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL APPLICATION OF KADSYLA APPLICATION IN METASTATIC HER2- POSITIVE BREAST CANCER

A clinical case of trastuzumab emtansine in therapy line 4 in patient with metastatic HER2- positive breast cancer is provided. After 10 courses of targeted therapy by the drug a complete response to the therapy was obtained. By results of PET CT conducted in the period from December 2015 to September 2017 the complete response is preserved.

Keywords: metastatic HER2-positive breast cancer, trastuzumab emtansine, complete response.

В Российской Федерации (РФ) рак молочной железы занимает 1-е место и составляет 21,2% среди всех злокачественных опухолей у женщин. В 2014 г. заболеваемость раком молочной железы составила 65 088 в абсолютных числах среди всего населения. Общее количество больных, находящихся на учете с диагнозом «рак молочной железы», составило 599 430 человек на конец 2014 г. [1, 2].

Согласно исследованию текущей клинической практики 34% пациентов с метастатическим раком молочной железы и положительным HER2-статусом, которым необходима терапия второй линии, получали трастузумаб и таксаны в первой линии. Именно таким пациентам показано назначение препарата Кадсила во второй линии терапии. Трастузумаб эмтанзин является первым представителем нового класса противоопухолевых препаратов – конъюгатов моноклонального антитела и цитотоксического химиопрепарата

В структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные образования молочной железы (16,7%). В 2014 г. в РФ от рака молочной железы умерло 22 626 человек [1, 2]. Важнейшей характеристикой, определяющей прогноз клинических исходов рака молочной железы, является HER2-статус.

В 2014 г., по данным всероссийского исследования «Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы», у 8 237 пациентов (из 49 198), т.е. в 16,7% случаев, был выявлен положительный HER2-статус [3]. Из них в терапии второй линии нуждаются 76% [4].

Согласно исследованию текущей клинической практики 34% пациентов с метастатическим раком молочной железы и положительным HER2-статусом, которым необходима терапия второй линии, получали трастузумаб и таксаны в первой линии [5]. Именно таким пациентам показано назначение препарата Кадсила во второй линии терапии.

Трастузумаб эмтанзин является первым представителем нового класса противоопухолевых препаратов – конъюгатов моноклонального антитела и цитотоксического химиопрепарата. За счет уникальной структуры молекулы препарата достигается направленная доставка высокоэффективного цитотоксического агента DM1 непосредственно в опухолевые клетки, что обуславливает высокую селективность его действия. При этом противоопухолевый эффект моноклонального компонента молекулы-конъюгата полностью сохраняется. Применение трастузумаба эмтанзина в монотерапии во второй линии лечения метастатического HER2-позитивного рака молочной железы позволяет добиться существенного увеличения общей выживаемости до 2,5 лет и увеличить медиану времени до прогрессирования заболевания на 50% в сравнении со

стандартной комбинацией лапатиниба и капецитабина (по данным исследования EMILIA) [6]. В третьей и последующих линиях терапии монотерапия трастузумабом эмтанзином демонстрирует существенные преимущества по эффективности – увеличение ВБП на 87%, ОБ на 44% по сравнению с любой другой терапией по выбору врача (результаты исследования TH3RESA) [7, 8].

Имея собственный большой опыт применения препарата Кадсила, хотелось бы продемонстрировать наиболее впечатливший нас результат применения препарата в четвертой линии терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы.

Пациентка К. 1974 года рождения (на момент обращения 37 лет, мать троих детей, младшему ребенку 1,5 года, образование высшее) обратилась к маммологу в декабре 2011 г., когда обнаружила опухоль в левой молочной железе. После обследования в Башкирском республиканском клиническом онкологическом диспансере выставлен диагноз «Рак левой молочной железы T3N1M1, метастазы в печень». На КТ органов брюшной полости (ОБП) в 5-м сегменте печени выявлен единичный очаг размером 5 x 6 мм.

При гистологическом исследовании – инвазивная карцинома умеренной степени злокачественности, по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) – ER(-) H = 0, PRG(-) H = 0, Her2/neu(+++) статус положительный, Ki67 – 40%.

С января по октябрь 2012 г. пациентке проводилась первая линия химио-терапии в режиме доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг). Эффект – стабилизация процесса. У пациентки наблюдалась выраженная гематологическая токсичность – нейтропения 3–4-й степени. С октября по март 2013 г. получала трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели.

В марте 2013 г. было проведено ПЭТ/КТ – исследование, на котором была выявлена прогрессия заболевания: определяется патологическое накопление РФП в V сегменте печени, увеличение размеров очага 6 x 20 x 10 мм, патологическое поглощение РФП в крестце слева.

С марта 2013 г. по январь 2014 г. проводилась химиотерапия второй линии в режиме винорелбин 35 мг/м² 1 и 8 дни + трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. В феврале 2014 г. при контрольном ПЭТ/КТ-исследовании выявлено два патологических очага в V сегменте печени 13 x 7 и 42 x 31 мм, новое патологическое поглощение в склеротическом очаге крестца слева и метастатический очаг в левом надпочечнике 9 x 7 мм.

С марта по ноябрь 2014 г. проводилась терапия третьей линии в режиме капецитабин 1250 мг/м² дважды в день

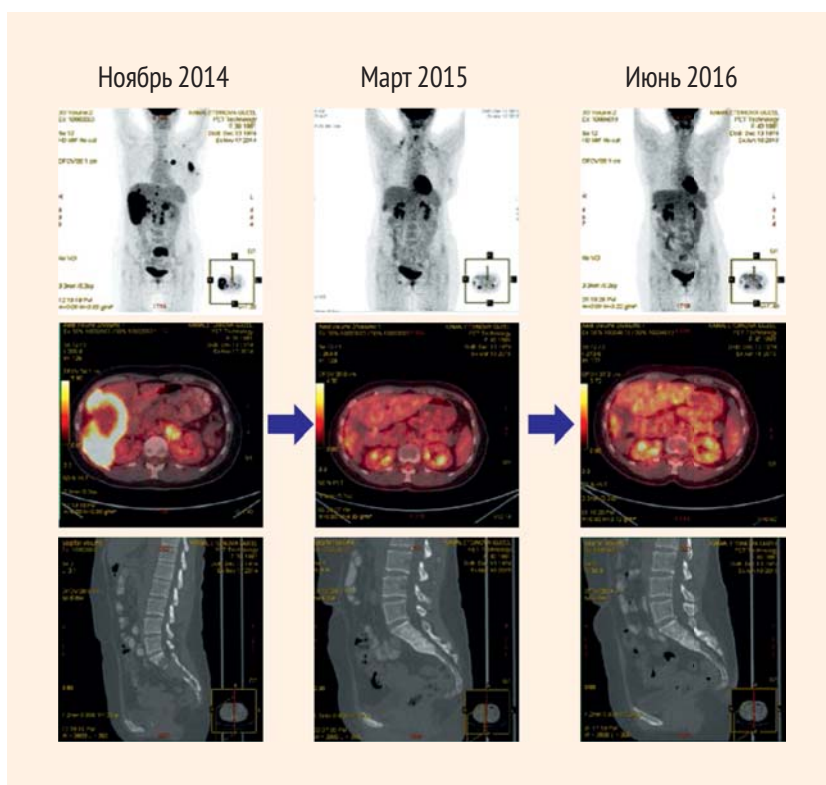
с 1 по 14 дни + трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. Также пациентка получала золедроновую кислоту 4 мг 1 раз в 28 дней.

В ноябре 2014 г. проведено контрольное ПЭТ/КТ-исследование, по результатам которого констатирована прогрессия заболевания – появились новые очаги

Применение трастузумаба эмтанзина в монотерапии во второй линии лечения метастатического HER2-позитивного рака молочной железы позволяет добиться существенного увеличения общей выживаемости до 2,5 лет и увеличить медиану времени до прогрессирования заболевания на 50% в сравнении со стандартной комбинацией лапатиниба и капецитабина (по данным исследования EMILIA). В третьей и последующих линиях терапии монотерапия трастузумабом эмтанзином демонстрирует существенные преимущества по эффективности – увеличение ВБП на 87%, ОБ на 44% по сравнению с любой другой терапией по выбору врача (результаты исследования TH3RESA)

в левой молочной железе (мультифокальные метаболически активные зоны размерами до 23 x 41 мм (SUV max 7,3)), метаболически активный единичный лимфатический узел парааортальной группы до 8,5 x 5 мм (SUV max 3,6 мм), метаболически активный единичный интра-маммарный лимфоузел слева до 7 мм (SUV max 2,3),

Рисунок. Динамика течения процесса на фоне терапии препаратом Кадсила



параазофагеальный лимфоузел (на уровне ТН10) размерами до 14,1 x 11 мм (SUV max 3,8), подмышечные лимфоузлы размерами до 9 x 6,5 мм (SUV max 2,4), метастатические очаги в диафрагме размерами до 129 x 86 x 136 мм (SUV max 12,7), в печени зона умеренной пониженной плотности без четких контуров, с изометаболической активностью, левый надпочечник

Даже в четвертой линии терапии HER2-положительного рака молочной железы препаратом Кадсила был достигнут полный ответ, который сохраняется в течение 28 месяцев! Благодаря уникальности механизма действия препарата монотерапия трастузумабом эмтазином демонстрирует максимальную эффективность и лучшую переносимость по сравнению с другими терапевтическими схемами у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб и таксаны

деформирован метаболически активной зоной до 31 x 34 мм (SUV max 7,4), не исключается инвазия в сосудистую ножку левой почки (объем левой почки не увеличен, паранефральная клетчатка тяжистая), метаболически активные ретрокуральные лимфоузлы справа 14 x 8 мм (SUV max 4,8), метаболически активные парааортальные, паракавадные, межаортакавадные лимфоузлы до 20 x 21 мм (SUV max 8,6), единичные метаболически активные общие подвздошные лимфоузлы со слабой метаболической активностью SUV max 2,3, остеолитическая метаболически активная зона до 47 x 63 x 56 мм в крестце (S1-S2-позвонки больше слева) с наличием компонента в сакральном канале.

В четвертой линии пациентке в монорежиме была назначена терапия препаратом Кадсила в стандартной дозировке 3,6 мг/кг. Лечение было начато с декабря 2014 г. При контрольном обследовании в марте 2015 г. после 5 курсов терапии был выявлен частичный регресс образований в печени, крестце и надпочечнике (рис.).

18 июня 2015 г. после 10 курсов таргетной терапии препаратом трастузумаб эмтанзин констатируется полная регрессия опухоли! По данным ПЭТ/КТ средостение не расширено, не смещено, лимфатические узлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены, метаболически не активны; подмышечные лимфоузлы слева не увеличены, метаболически не активны: печень не увеличена, расположена обычно, имеет четкие контуры в правой доле, где визуализируется зона умеренной пониженной плотности без четких контуров, с изометаболической активностью, надпочечники без особенностей, зона остеосклероза в крестце без признаков патологического накопления РФП. Таким образом, очагов с патологическим накоплением РФП не выявлено.

При контрольных ПЭТ/КТ, проведенных в период с декабря 2015 г. по сентябрь 2017 г., полный ответ сохраняется.

Переносимость препарата хорошая, из побочных эффектов отмечалась только слабость 1-й степени.

Таким образом, даже в четвертой линии терапии HER2-положительного рака молочной железы препаратом Кадсила был достигнут полный ответ, который сохраняется в течение 28 месяцев! Благодаря уникальности механизма действия препарата монотерапия трастузумабом эмтазином демонстрирует максимальную эффективность и лучшую переносимость по сравнению с другими терапевтическими схемами у пациентов с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб и таксаны.



ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ, 2015.
3. Поддубная И.В., Франк Г.А. с соавт. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2014 года. *Современная онкология*, 2015, 03: 53-60.
4. Seah DS et al. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl): abstr 6089.
5. «Оценка пациентских потоков. Анализ текущей практики лечения и алгоритма назначений в сегменте HER2-положительного рака молочной железы». Выполнено MarConsult по заказу ЗАО «Рош-Москва», 2015.
6. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1783-91.
7. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(7): 689-699.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Аутсорсинг и аутстафинг фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



реклама

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

www.remedium.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, отличающихся высоким уровнем летальности. Особую тревогу вызывает тот факт, что почти треть пациентов при первичном обращении к врачу уже имеют запущенные формы рака. Новым возможностям терапии КРР был посвящен сателлитный симпозиум, организованный компанией «Гриндекс» в рамках III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 23–25 июня 2017 г.). Ведущие российские эксперты проанализировали современные стандарты лечения заболевания и обсудили перспективы повышения эффективности терапии пациентов с КРР.



Андрей Олегович Атрощенко – заведующий отделением колопроктологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы, действующий член Российского общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) и Российского общества хирургов и гастроэнтерологов (RUSSGICOL), кандидат медицинских наук



Наталья Валериевна Доброва – старший научный сотрудник отделения комбинированных методов лечения и химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, кандидат медицинских наук

Заведующий отделением колопроктологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы, действующий член Российского общества специалистов по онкологической колопроктологии (ОСОК) и Российского общества хирургов и гастроэнтерологов (RUSSGICOL), кандидат медицинских наук **Андрей Олегович Атрощенко** выступил с обзорным докладом, посвященным спорным вопросам в лечении КРР. Статистика КРР неумолима, отметил Андрей Олегович. Количество пациентов, обращающихся за помощью, постоянно растет. На сегодняшний день КРР – один из самых часто встречающихся видов онкологических заболеваний, сообщил спикер. Ежегодно в мире выявляется 1 361 000 новых случаев КРР, и почти половина больных умирают от этого заболевания (694 000 чел., 4-е место по смертности от онкозаболеваний, по данным GLOBOCAN, 2016). В России ситуация с заболеваемостью КРР соответствует общемировым тенденциям, однако показатели смертности несколько выше. Так, КРР занимает 3-е место по смертности среди мужчин, 2-е место среди женщин (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014; рисунок 1). Все это диктует необходимость выработки правильных подходов к лечению этого непростого заболевания, подчеркнул докладчик.

По данным американской организации American Cancer Society, выживаемость пациентов с КРР находится в прямой зависимости от стадии заболевания на момент обращения больного в медицинское учреждение. У пациентов с 1-й стадией 5-летняя выживаемость достигает более 90% (данные для рака ободочной кишки), и лишь половина больных с 4-й стадией переживает этот срок. Для рака прямой кишки (РПК) этот показатель еще меньше – 12%. К сожалению, почти треть пациентов в России, обращающихся за медицинской помощью, приходят уже с опухолью на 4-й стадии, сообщил докладчик. Об этом свидетельствуют, в частности, данные Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Не стоит считать, отметил Андрей Олегович, что это является результатом плохого скрининга, диагностики и в целом состояния онкологической помощи в РФ, поскольку аналогичная ситуация наблюдается и в странах с достаточно высоким уровнем скрининговых программ. КРР – это опухоль, которая может расти как медленно и бессимптомно, так и быстро, активно метастазируя. В зависимости от биологии опухоли метастазы в печени и легких могут появляться уже на ранних стадиях. Данные Московского канцер-регистра отражают довольно высо-

кий процент ежегодно выявляемых больных с 3-й и 4-й стадиями, и эти цифры не сильно отличаются от среднероссийских и международных показателей. В качестве примера спикер привел данные по США: 30% пациентов имеют региональные метастазы, 20% – отдаленные метастазы. Несмотря на то что уровень медицинской помощи совершенно разный, показатели сопоставимы с российскими.

Основной задачей при лечении КРР является увеличение общей и безрецидивной выживаемости и времени до прогрессирования

Далее Андрей Олегович перешел к обсуждению вопросов тактики лечения. Существует множество различных подходов к лечению пациентов с разными формами рака прямой и ободочной кишки, отметил он. Например, при наличии обширной опухоли прямой кишки иногда требуется нестандартный подход к лечению. Если РПК сочетается с метастатическим поражением печени или легких, тактика лечения может разительно отличаться – можно начать с химиотерапии, лучевой терапии, использовать разные варианты. «Только мультидисциплинарная команда способна правильно выработать подходы к лечению», – подчеркнул эксперт. Если речь идет о раке ободочной кишки, подходы здесь также отличаются в зависимости от того, где локализуется опухоль – правые или левые отделы кишки, местнораспространенный рак; симптомная это опухоль или бессимптомная; сочетается ли она с метастатическим поражением отдаленных органов. Возможны поражение не только печени и легких, но и забрюшинных лимфоузлов, канцероматоз брюшины – и во всех этих ситуациях меняется тактика лечения.

Основным методом лечения КРР на данный момент является хирургическое лечение, однако это не означает, что именно ему следует отдавать предпочтение. «Это один из методов, которые позволяют добиться хороших отдаленных результатов, а его место в комплексном лечении КРР должно определяться мультидисциплинарной командой», – отметил Андрей Олегович.

Основной задачей при лечении КРР является увеличение общей и безрецидивной выживаемости и времени до прогрессирования (если речь идет о 4-й стадии). При диссеминированном КРР только операция с достижением полной циторедукции, т. е. с удалением всех очагов заболевания, позволяет улучшить отдаленные результаты. Лишь у небольшого процента больных диссеминированным КРР возможно выполнение на первом этапе одномоментной или поэтапной операции. Большинство пациентов, которые обра-

ются к врачу, имеют отдаленные метастазы. При 4-й стадии добиться уменьшения объема опухолевой массы и перевести нерезектабельные (или погранично резектабельные) метастазы в резектабельные можно с помощью современных схем химиотерапии. Вот почему так важно сотрудничество хирурга-онколога и химиотерапевта, подчеркнул спикер.

Говоря о принципах хирургического лечения в коло-ректальной хирургии, сформулированных академиком М.И. Давыдовым, докладчик сообщил следующее. «Первый принцип – это онкологическая адекватность, т. е. минимальная трекция опухоли до перевязки сосудов. Лимфодиссекция должна проходить вдоль артериальных стволов, питающих удаляемый орган, лимфоваскулярный пакет должен быть удален единым блоком вместе с опухолью. Второй принцип – максимальная безопасность. Почему это важно для онкологических больных? Потому что эти больные, как правило, нуждаются в комбинированном и комплексном лечении. И любой промах в хирургическом лечении, любое осложнение могут отдалить начало лекарственной терапии, что повышает риск прогрессирования и ухудшает прогноз заболевания. Наконец, третий принцип – высокая функциональность. К счастью, современные возможности хирургии позволяют выполнять органосохраняющие и функциесохраняющие операции, без формирования пожизненных стом».

Тактика лечения, отметил Андрей Олегович, также зависит от формы рака – локализованная, местнораспро-

Рисунок 1. Статистика по КРР

- Ежегодно 1 361 000 случаев (3-е место среди мужчин и 2-е – у женщин)
- Умирает 694 000 (4-е место) – GLOBOCAN В России:
- Рак ободочной кишки – 37 384 заболевших (4-е место у мужчин и 3-е у женщин)
- Рак прямой кишки – 27 812 заболевших (5-е место у мужчин и 7-е – у женщин)
- Смертность – 3-е место у мужчин и 2-е – у женщин



Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014

Рисунок 2. Радиомодификаторы

Гипертермия – радиосенсибилизация гипоксических клеток



Электронно-акцепторные соединения – метронидазол – радиосенсибилизация гипоксических клеток



Химиопрепараты – фторпиримидины (ингибиторы ТС), производные платины – блокада процессов репарации ДНК



страненная или диссеминированная; при диссеминированной форме – симптомная или бессимптомная первичная опухоль; от локализации – прямая или ободочная кишка; от того, какие органы-мишени поражены метастазами; при метастазах в печень – моно- или билобарное поражение, солитарный, единичные или множественные очаги; от наличия канцероматоза брюшины, асцита, симптомов со стороны органов – мишеней метастазирования. Все это может изменить тактику и стратегию лечения пациентов.

Андрей Олегович коснулся также вопросов неоадьювантной терапии. По словам эксперта, предоперационная терапия необходима для улучшения локального контроля

и профилактики отдаленного метастазирования, уменьшения объема опухолевой массы и увеличения числа органосохраняющих операций. Более того, химиотерапия позволяет дифференцировать больных на пациентов с благоприятным прогнозом и неблагоприятным прогнозом. Пациенты с прогрессированием опухоли после химиотерапии попадают в группу с негативным прогно-

Предоперационная терапия необходима для улучшения локального контроля и профилактики отдаленного метастазирования, уменьшения объема опухолевой массы и увеличения числа органосохраняющих операций

Рисунок 3. Фармакокинетика и механизм действия фторафура

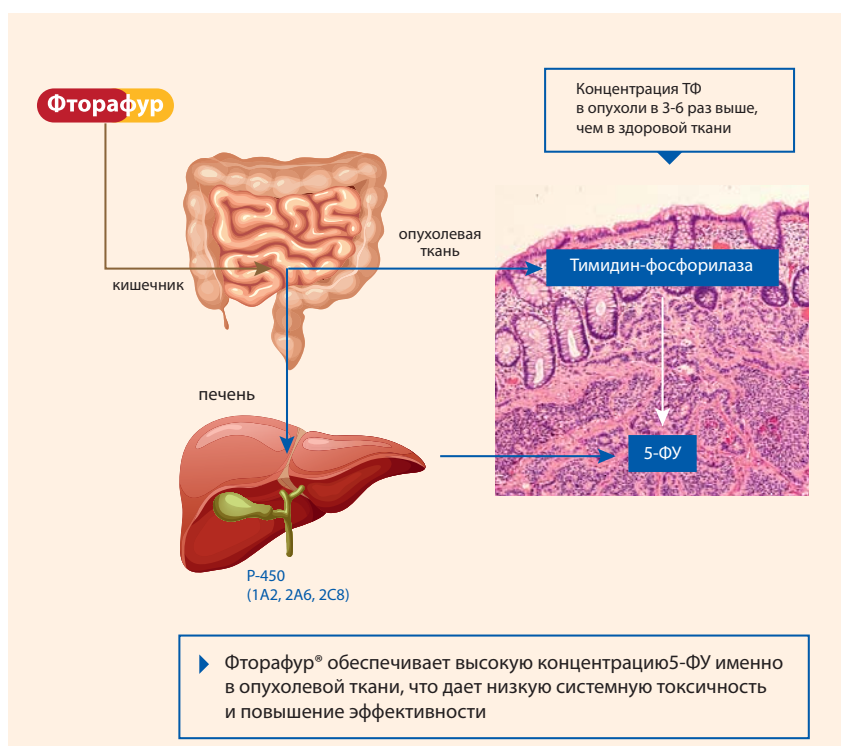
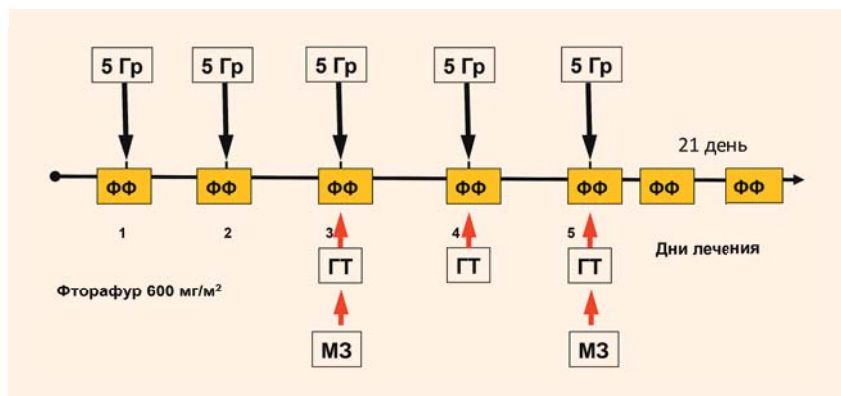


Рисунок 4. Неоадьювантная терапия при лечении рака прямой кишки



зом, это позволяет лучше контролировать пациентов в будущем и назначать им более эффективные схемы лекарственной терапии.

«В настоящее время ведутся исследования, связанные с назначением неоадьювантной лекарственной терапии больным с диссеминированными и запущенными формами рака ободочной кишки при бессимптомной первичной опухоли или отсутствии симптоматики со стороны первичной опухоли. Судя по предварительным данным, можно говорить об улучшении отдаленных результатов лечения». Большинство пациентов с РПК нуждается в неоадьювантной химиолучевой терапии. Если говорить о раке среднеампулярного отдела, необходимость проведения предоперационной химиолучевой терапии зависит от стадии заболевания и глубины поражения, а также от наличия опухолевых депозитов в жировой клетчатке, лимфатических и сосудистых структурах. Все это определяет тактику выбора и назначения неоадьювантной терапии с целью улучшения отдаленных результатов и локального контроля опухоли. Адьювантная лекарственная терапия используется для запущенных форм рака прямой и ободочной кишки, метастатических и диссеминированных форм.

Обсуждая основные направления совершенствования результатов лечения КРР, эксперт отметил, что создание программ комплексного лечения, основанных на полирадиомодификации, т. е. на комбинации лучевой терапии с лекарственными препаратами и электронно-акцепторными соединениями, позволяет повысить эффективность лучевой терапии при неоадьювантном лечении, не

Рисунок 5. Фторафур в комбинации с LV и OX – TELVOX

Эффективность			
Показатель	TELVOX	FOLFOX	XELOX
Контроль роста опухоли, %	63	82	66
Стабилизация, %	30	32	29
Медина времени до прогрессирования, мес.	8,3	8,2	8,9
Переносимость			
Побочные эффекты III–IV степени	TELVOX (% курсов)	FOLFOX	XELOX
Нейтропения, %	0	42	6
Фебрильная нейтропения, %	0	4	1
Диарея, %	1,4	12	14
Периферическая сенсорная нейропатия, %	4,1	18	Нет данных
Тошнота/рвота, %	0,9	11,5	8

> Эффективность режима TELVOX в 1-й линии терапии мКРП соответствует аналогичным режимам с 5-ФУ и капецитабином, при этом редко вызывает тяжелые побочные эффекты

увеличивая очаговую дозу и общую лучевую нагрузку. Принципы полирадиомодификации были сформулированы в 1982 г. С.П. Ярмоненко, они подразумевают одновременное или последовательное использование нескольких радиомодифицирующих агентов с различными механизмами действия с целью повышения эффективности лучевой терапии. В основе создания полирадиомодификации лежат 3 основных механизма – радиосенсибилизация, хемосенсибилизация и синергизм. Эксперт перечислил известные в настоящее время радиомодифицирующие агенты и программы лучевой терапии (рисунок 2), отметив, что ряд лекарственных препаратов из группы фторпиримидинов являются катализаторами лучевой терапии и способны улучшать результаты лучевого воздействия при проведении неоадьювантной химиолучевой терапии.

Андрей Олегович рассказал о собственном опыте применения хорошо известного в онкологии препарата тегафур (Фторафур®), который представляет собой таблетированную форму 5-фторурацила (5-ФУ). Препарат Фторафур® применялся в программе полирадиомодификации у пациентов с РПК на базе клиники колопроктологии Московского клинического научного центра. Как отметил эксперт, таблетированные препараты 5-ФУ помогают снизить токсический эффект по сравнению с инфузионным введением. Лучевая терапия повышает экспрессию фермента тимидилат-фосфорилазы, в результате чего в ткани печени образуется активная форма лекарственного вещества, которая оказывает воздействие на опухоль. Еще одно свойство таблетированных препаратов 5-ФУ – это эффект хемосенсибилизации, т. е. повышение эффективности препарата при совместном применении с другими электронно-акцепторными соединениями. Подвергаясь метаболизму в опухолевой

ткани или в печени под действием фермента тимидин-фосфорилазы, препарат переходит в активную форму 5-ФУ (рисунок 3). Таким образом, снижается токсический системный эффект, что позволяет провести полирадиомодификацию большему количеству пациентов и минимизировать осложнения от проведения химиолучевой терапии.

«Общаясь с коллегами-химиотерапевтами, мы обсуждаем наш опыт ведения больных раком прямой и ободочной кишки, которые проходят лекарственную терапию. Поскольку Фторафур® имеет низкий профиль токсичности, многие из наших коллег назначают его в монорежиме в качестве поддерживающей терапии после полного курса полихимиотерапии у диссеминированных больных. Также препарат применяется в монорежиме у больных с выраженной сопутствующей патологией, когда назначение современной высокодозной схемы полихимиотерапии может привести к выраженным осложнениям. Назначение Фторафура позволяет значительно стабилизировать их состояние и увеличить время до прогрессирования», – сообщил эксперт.

Иллюстрируя вышесказанное, Андрей Олегович представил несколько схем применения препарата в комбинированном лечении пациентов с РПК в сочетании с коротким курсом лучевой терапии, локальной гипертермии и использованием электронно-акцепторных соединений, таких как метронидазол (рисунок 4). Полная регрессия на фоне применения Фторафура в неоадьювантной терапии была достигнута в небольшом проценте случаев (8%), однако контроль роста опухоли зафиксирован в 95%, общее снижение стадийности заболевания – в 68%, безрецидивная 5-летняя выживаемость – почти 75%, что является достаточно хорошими показателями эффективности терапии. Важно отметить хорошую

переносимость препарата: кожные осложнения III степени были отмечены в 23% случаев, гастроинтестинальные – в 25%, гематологические – в 1,5%, побочные эффекты IV степени токсичности наблюдались лишь у 3% больных. Преимуществом таблетированных форм 5-ФУ также является удобство приема, добавил эксперт.

При лечении КРР 3-й и 4-й стадии Фторафур® назначают в виде неоадьювантной терапии, в монорежиме с лучевой терапией, в адьювантной терапии с лейковорином. У пациентов с 4-й стадией в случаях, когда невозможно использовать более эффективные, но и более токсичные схемы, хорошо зарекомендовало себя применение Фторафура в комбинации с лейковорином или в сочетании с лейковорином и оксалиплатином. Возможности комбинированного лечения при 3-й стадии неоперабельного рака включают использование различных схем. Но если применение более сильных схем не подходит из-за профиля токсичности, то можно назначить Фторафур®, в т. ч. в составе предоперационной химиолучевой терапии и в адьювантном режиме в комбинации с лейковорином или в сочетании с лучевой терапией.

Результаты применения 5-ФУ и Фторафура в различных схемах (тегафур с ралтитрексидом, 5-ФУ и капецитабин) показывают практически одинаковые показатели контроля роста опухоли, но при этом тегафур является таблетированной формой, что помогает повысить качество проведения лекарственной терапии. Стоит заметить, что схема, включающая Фторафур®, отличается одним из самых низких профилей токсичности в отношении нейтропении, астении и диарейного синдрома.

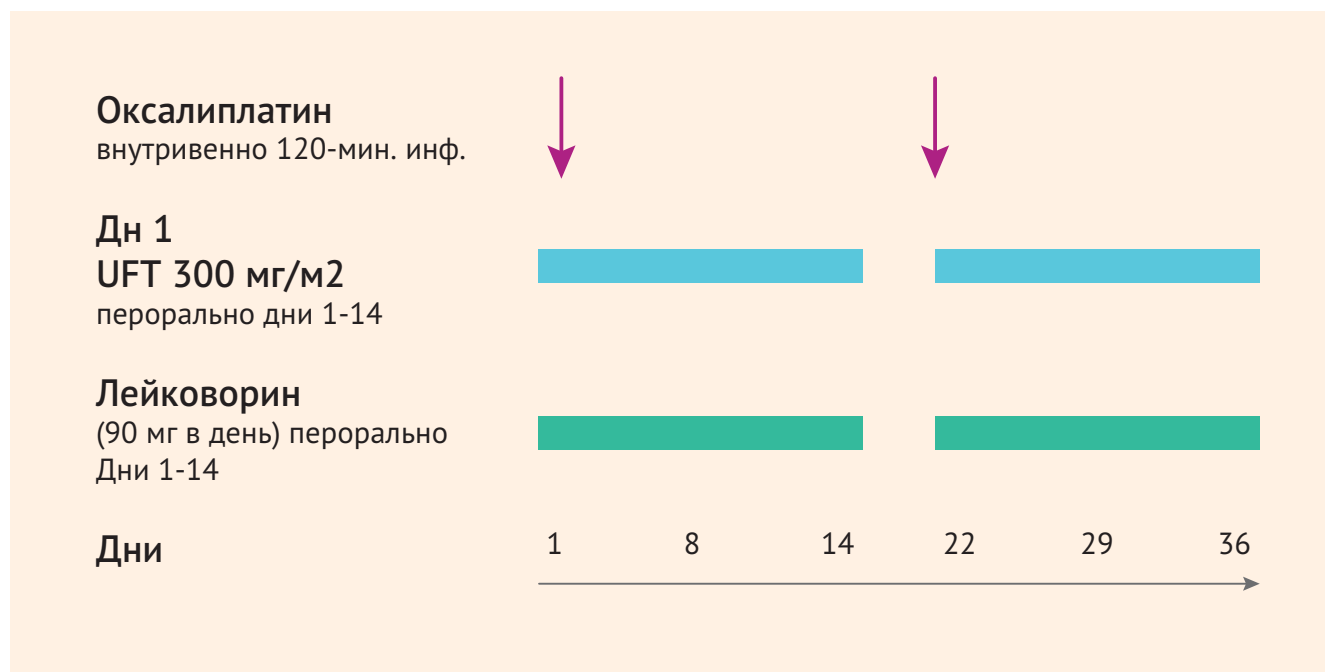
При лечении метастатического КРР Фторафур® может применяться в сочетании с различными препаратами как

в первой, так и во второй линии терапии. В первой линии тегафур в дозировке 750 мг/м^2 может использоваться в схеме TELVOX в сочетании с лейковорином и оксалиплатином в стандартных дозировках. Пероральный прием препарата позволяет повысить эффективность лечения и комплаентность пациентов. Сравнение схемы TELVOX с такими режимами, как FOLFOX и XELOX демонстрирует достаточно приемлемые показатели эффективности и переносимости терапии (рисунок 5). Это является важной опцией для пациентов с выраженной коморбидностью, поскольку схема с меньшей токсичностью помогает провести больше курсов и стабилизировать заболевание.

Андрей Олегович привел данные фармакоэкономического анализа применения Фторафура и капецитабина, которые показывают, что эти препараты сопоставимы при непрямом сравнении клинической эффективности и безопасности. Таким образом, Фторафур® можно использовать в тех же схемах, в которых используется препарат Кселода. Спикер акцентировал внимание на том, что в настоящее время оптимальных схем терапии диссеминированных форм КРР нет, поэтому эффективность лечения будет зависеть от выработки единой, наиболее эффективной для конкретного пациента стратегии мультидисциплинарной командой специалистов. Только такой подход, по мнению эксперта, позволит улучшить отдаленные результаты лечения. Андрей Олегович также привел несколько клинических примеров применения препарат Фторафур® у пациентов с КРР.

В заключение докладчик отметил, что при локализованном местном опухолевом процессе применение комбинированных и комплексных подходов позволяет снизить риск возникновения локорегиональных рецидивов

Рисунок 6. Режим ТЕГАFOX в I линии мКРР (64 пациента)



и повысить количество выполняемых органосохраняющих операций, а при местнораспространенном процессе – повысить резектабельность и увеличить процент циторедуктивных операций до R-0 резекции, а также снизить риск возникновения локорегиональных рецидивов. Завершая выступление, Андрей Олегович еще раз подчеркнул, что залогом успеха лечения больных с запущенными и метастатическими формами КРР является мультидисциплинарный подход.

Старший научный сотрудник отделения комбинированных методов лечения и химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, кандидат медицинских наук **Наталья Валериевна Доброва** рассказала о результатах исследований пероральных фторпиримидинов в лекарственной терапии КРР.

Существующие на сегодняшний день пероральные фторпиримидины включают препараты, которые превращаются в 5-фторурацил (5-ФУ) после приема (капецитабин, тегафур), и препараты, содержащие тегафур и вещества, модулирующие его эффективность и токсичность (S-1, UFT). Метаболизм и механизм действия фторпиримидинов хорошо изучены. Как отметила Наталья Валериевна, в современной химиотерапии наблюдается тенденция к использованию комбинаций различных цитостатиков, что усиливает и модулирует их эффект.

Многие режимы первой линии химиотерапии КРР содержат 5-фторурацил, в т. ч. длительные инфузии 5-ФУ (46 ч, 24 ч):

FOLFOXIRI – лейковорин (ЛВ) + 5-ФУ + оксалиплатин + иринотекан;

FOLFOX – оксалиплатин + ЛВ + 5-ФУ (длительная инфузия);

FOLFIRI – иринотекан + ЛВ + 5-ФУ (длительная инфузия);

IFL – иринотекан + ЛВ + 5-ФУ;

FLOX – оксалиплатин + ЛВ + 5-ФУ.

Эффективность режимов с длительными инфузиями фторурацила достаточно высока и достигает 35–60%. Наталья Валериевна подчеркнула, что замена длительных инфузий 5-ФУ и лейковорина пероральными фторпиримидинами позволяет лучше контролировать токсичность терапии и проводить лечение в амбулаторных условиях.

Докладчик привела данные исследования, проведенного во Франции в 2004 г. (рисунки 7, 8). 64 пациентам с метастатическим КРР был назначен режим TEGAFOX: оксалиплатин 130 мг/м², UFT (тегафур/урацил) 300 мг/м² и лейковорин 90 мг в день. Оксалиплатин вводился внутривенно в 1-й день цикла, перорально пациенты принимали препараты UFT и лейковорин в течение 14 дней, циклы повторялись с 7-дневным интервалом. Полный эффект был отмечен у 1 пациента, частичный эффект – у 33% больных, общий эффект наблюдался в 34% случаев. Общая выживаемость у этих пациентов составила 18,2 мес., что коррелирует с результатами лечения при использовании других режимов в первой линии лекарственной терапии, согласно данным литературы.

В этом же исследовании изучался режим TEGAFIRI: 54 пациента получали иринотекан – 250 мг/м² в 1-й день

Рисунок 7. Сравнительное рандомизированное исследование III фазы CAPEOX против SOX в I линии мКРР (340 больных)

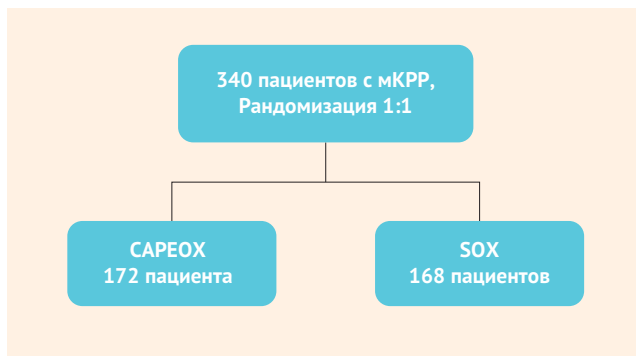


Рисунок 8. Результаты сравнительного исследования III фазы (CAPEOX vs SOX) в I линии мКРР (340 больных)

Режим	CAPEOX	SOX
мВБП, мес.	6,3	7,1
мОВ, мес.	18,4	19,0

Рисунок 9. Характеристика проявлений болезни

Метастазы в печень + первичная опухоль	1
Метастазы в печень + л/узлы	1
Метастазы в печень + легкие + первичная опухоль	2
Метастазы в печень + легкие + первичная опухоль	1

- У всех пациентов более чем 1 пораженный орган
- У 3 из 4 больных – множественные очаги в печени.
- Размер метастазов > 4 см – у 3 больных.

внутривенно, UFT – 250 мг/м² и лейковорин 90 мг в день перорально в течение 14 дней, интервал между циклами составил 7 дней. Результаты лечения, по оценке эксперта, были достаточно высокими и сравнимы с результатами режима TEGAFOX. Полную регрессию опухоли наблюдали у 1% пациентов, частичный эффект – у 31%, общий эффект составил 33%. Общая выживаемость составила 15,4 мес., что несколько ниже, чем при использовании режима TEGAFOX, но все же сопоставимо с данными литературы.

Интересными назвала Наталья Валериевна результаты исследования 3 фазы (рисунки 7, 8), в котором сравнивалась эффективность режимов CAPEOX (капецитабин + оксалиплатин) и SOX (S-1 + оксалиплатин) в первой линии терапии метастатического КРР. 340 больных были рандомизированы в соотношении 1:1, 172 пациента получили режим CAPEOX, а 168 – режим SOX по схеме:

в 1-й день оксалиплатин и в течение 14 дней препарат S-1, который содержит тегафур и 2 добавочных модулирующих препарата, с 7-дневным интервалом. Время до прогрессирования у больных в этом исследовании одинаково и сравнимо, общая выживаемость – 18 и 19 мес. (различие статистически недостоверно).

Еще один режим, о котором рассказала Наталья Валериевна, – SOX в комбинации с бевацизумабом. В это исследование¹ было включено 54 пациента с метастатическим КРР. Больные получали оксалиплатин 130 мг/м² и бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в день 1 и S-1 в дозе 80 мг/м² в день в течение 14 дней, интервал между курсами – 7-дней. Частичный эффект был зафиксирован у 24 пациентов, стабилизация – у 22 больных, полный эффект – у 1 пациента. Таким образом, объективный ответ составил 47%, контроль над болезнью – 88,7%. Время до прогрессирования – 9 мес., медиана общей выживаемости – 22,5 мес. Побочные эффекты были предсказуемыми. У половины пациентов наблюдалась нейтропения (4-я степень была отмечена в 9% случаев), у трети больных – тромбоцитопения (глубокая – у 5%). Было зафиксировано незначительное повышение уровня печеночных ферментов, но тяжелых токсических реакций со стороны печени не было. Незначительная протеинурия наблюдалась в 37% случаев, что согласуется с литературными данными.

Адьювантная лекарственная терапия используется для запущенных форм рака прямой и ободочной кишки, местнораспространенных и диссеминированных форм

По мнению докладчика, заслуживают внимания результаты еще одной из недавних работ. Это исследование 2 фазы с участием 43 пациентов, в котором изучался режим TIROX: оксалиплатин в дозе 85 мг/м², иринотекан 150 мг/м² и S-1 80 мг/м² в день в течение 14 дней, с 7-дневным перерывом.

В настоящее время лечебные режимы из трех цитостатиков часто используются в связи с их высокой эффективностью и широкими возможностями для предупреждения и лечения побочных эффектов, отметила Наталья Валериевна. Полный эффект в этом исследовании был достигнут у 2 пациентов, частичный – у 27 (почти 63%), общий эффект – у 29 больных (67,5 %). Уменьшение размеров опухоли более чем на 50% было отмечено у половины больных. Стабилизация более 6 мес. наблюдалась еще у 12 чел. (28%). Таким образом, контроль над болезнью был достигнут у 41 пациента и составил 95%, что сопоставимо с данными, полученными в других исследованиях. Было прооперировано 5 пациентов: трем из них

выполнены резекции печени, двум – резекции легких. Длительность ремиссии у пациентов с полным эффектом составила 56 и 52 мес. Медиана времени до прогрессирования в общей группе – 10 мес., медиана общей выживаемости – 19 мес. Гематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась у 45% пациентов (III – у 33,3% и IV – у 11,9%). Частота фебрильной нейтропении составила 9,5%, глубокой тромбоцитопении – 2,4%, диареи 3-й степени – 7%, стоматита 3-й степени – 2%.

Докладчик подробно представила предварительные результаты проводимого в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2016 г. пострегистрационного наблюдательного исследования по изучению эффективности комбинации тегафура (Фторафур®) с оксалиплатином и иринотеканом в первой линии терапии диссеминированным КРР. Первый вариант режима включал оксалиплатин в дозе 100 мг/м² и иринотекан 150 мг/м² – в 1-й день цикла, Фторафур® 1200 мг (по 400 мг 3 р/сут) и лейковорин (по 50 мг 3 р/сут) внутримышечно – в течение 14 дней, с 7-дневным интервалом.

Лечение получили 5 пациентов, средний возраст которых составил 50 лет. У 4 пациентов была первичная или рецидивная опухоль, множественные метастазы в печень и легкие (рисунок 9). Результаты лечения: частичная регрессия наблюдалась у 3 пациентов, стабилизация больше 6 мес. – у 2 больных. Контроль над болезнью у всех пациентов был достигнут. Пациент с рецидивом и метастазами в легкие был прооперирован после 9 курсов терапии. Последовательно проведены удаление рецидивной опухоли и резекция метастазов в легких. Безрецидивный период составил 1 год 6 мес. Время до прогрессирования у одного больного составило 14 мес., у второго – 8,5 мес., у двоих – 7 мес.

Далее этот режим был модифицирован и применялся в течение последнего года. Оксалиплатин и иринотекан вводились в 1-й и 15-й дни курса: оксалиплатин 75 мг/м² и иринотекан 125 мг/м²; Фторафур® 1200 мг с 1-й по 14-й день. Интервал между курсами составил 14 дней. Эксперт сообщила о результатах лечения на сегодняшний день. Большинство пациентов получили от 2 до 6 курсов лечения. У 5 больных достигнута частичная регрессия, 2 пациентам проведены радикальные операции после 5 курсов. При патоморфологическом исследовании операционного материала в опухоли обнаружен патоморфоз 3-й степени. У 3 больных наблюдается стабилизация процесса со значительным снижением опухолевых маркеров и уменьшением размеров метастазов в печени, 7 больных продолжают лечение, у 1 пациентки наступило прогрессирование. В настоящее время исследование продолжается, результаты планируется получить в 2018 году.

Подводя итог своего выступления, Наталья Валериевна подчеркнула, что применение пероральных фторпиримидинов в новых схемах и комбинациях существенно расширяет возможности лечения пациентов. 

¹ S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a phase 3 trial. Seung Tae Kim, Yong Sang Hong, Ho Yeong Lim, BMC Cancer. 2014; 14: 883. Published online 2014 Nov 26. doi: 10.1186/1471-2407-14-883.

² A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study Manabu Shimomura, I Katsunori Shinozaki, Takao Hinoi Published online 2016 Oct 18. doi: 10.1186/s40064-016-3491-8.

³ S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis. S Y Kim, I Y S Hong, E K Shim, J Br J Cancer. 2013 Sep 17; 109(6): 1420–1427. Published online 2013 Aug 20. doi: 10.1038/bjc.2013.479.

ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ:

НОВОЕ И ЕЩЕ НЕ ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ

За последние пару десятков лет мы стали свидетелями существенного прогресса в лечении метастатического колоректального рака: появление новых таргетных препаратов и дифференцированного подхода к их назначению, расширение показаний к резекции метастазов в печени и легких привели к увеличению продолжительности жизни пациентов этой группы. Тем не менее химиотерапия остается основой лекарственного лечения рака толстой кишки. В данной работе мы рассматриваем ряд новых подходов, касающихся применения химиотерапии при III и IV стадиях заболевания.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, рак толстой кишки, химиотерапия, оксалиплатин, 5-фторурацил, иринотекан.

N.V. DOBROVA, PhD in medicine, O.O. GORDEEVA, E.V. CHERNOGLAZOVA, PhD in medicine, A.A. TRYAKIN, MD
Blokhnin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health, Moscow

CHEMOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF LOCALIZED AND METASTATIC COLON CANCER: NEW AND YET UNFORGOTTEN APPROACHES

Over the course of the past couple of decades, we have witnessed some significant improvements in the treatment of metastatic colorectal cancer: the emergence of novel targeted drugs and a differentiated approach to their administration, the extension of indications for surgical resection for liver and lungs metastases has resulted in the increased life expectancy among patients in this group. Nevertheless, chemotherapy remains the treatment of choice for colon cancer. In this paper, we discuss new approaches to the use of chemotherapy on stages III and IV of colorectal cancer.

Keywords: metastatic colorectal cancer, colon cancer, chemotherapy, Oxaliplatin, 5-fluorouracil, Irinotecan.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, прочно занимающее третье место в структуре смертности. За последнее десятилетие прирост смертности от рака ободочной кишки составил 10,51%, от рака прямой кишки – 0,36% [1, 2].

На протяжении более чем 30 лет единственным вариантом фармакотерапии больных колоректальным раком была монотерапия 5-фторурацилом (5-FU), позволившая незначительно уменьшить процент больных с прогрессированием заболевания после радикальных операций и увеличить медиану общей выживаемости при мКРР с 6 до 11–14 мес. [3–5].

В настоящее время стали широко использовать схемы лечения с оксалиплатином, иринотеканом, капецитабином, модифицировали режимы введения химиотерапии, появились новые препараты таргетного действия, увеличилась доля выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств. Расширение спектра современных эффективных цитостатиков и использование новых лечебных режимов сделали возможным проведение нескольких линий терапии, что позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных метастатическим КРР (мКРР). При

этом выживаемость зависит от числа используемых препаратов в первой линии терапии: при применении двух агентов она составляет 10–15 мес., трех – 15–20 мес., а более трех – 20–25 мес.

Дополнительное использование моноклональных антител (цетуксимаба или панитумумаба, бевацизумаба) в сочетании с химиотерапией позволило увеличить общую выживаемость больных мКРР до 24–30 мес. [6, 7]. Хирургическое лечение при значительном эффекте химиотерапии увеличило сроки безрецидивной выживаемости до 3 лет и более или даже позволило достичь излечения пациентов с диссеминированным колоректальным раком.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Адювантная химиотерапия при раке толстой кишки прошла длинный путь: от 12 мес. комбинации фторурацила и левамизола до 6 мес. лечения режимами с включением оксалиплатина и фторпиримидинов (FOLFOX, XELOX). Идея дальнейшего уменьшения длительности терапии не покидала умы исследователей, что было обусловлено ее токсичностью. Так, нейротоксичность оксалиплатина имеет место у 92% больных по завершении терапии, включая 3-ю степень в 13% случаев.

Разные исследовательские группы практически в одно время начали рандомизированные исследования по сравнению 3- и 6-месячной адъювантной терапии режимами FOLFOX или XELOX. На конференции ASCO в 2017 г. был представлен совместный анализ 6 рандомизированных исследований III фазы (SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80702, IDEA France (GERCOR/PRODIGE), ACHIEVE, HORG) в рамках международной программы IDEA [8]. В анализ было включено 12 834 пациента с III стадией заболевания из 12 стран мира, получавших лечение с июня 2007 г. по декабрь 2015 г. Основным критерием эффективности являлся показатель безрецидивной выживаемости (БРВ), а целью исследования было показать не меньшую эффективность 3 мес. терапии по сравнению со стандартом. В качестве верхней границы 95%-ного доверительного интервала (ДИ) относительного риска (ОР) была взята граница 1,12. Сорок процентов больных получили адъювантную химиотерапию режимом XELOX. Как и следовало ожидать, уменьшение продолжительности лечения привело к достоверному снижению частоты нейротоксичности 3-й и большей степени с 13 до 3%. Отдаленные результаты вызвали столь оживленное обсуждение, что на них стоит остановиться подробнее. В целом 3-летняя БРВ составила 74,6% при 3 мес. и 75,5% при 6 мес. терапии (ОР 1,07; 95% ДИ 1,0–1,15). Как видно, верхняя граница ДИ пересекла предустановленный уровень в 1,12, что не позволяет подтвердить не меньшую эффективность 3 мес. терапии. Дальнейший анализ показал, что у пациентов «низкого» риска (T1-3N1) в группе 3 и 6 мес. терапии 3-летняя БРВ была идентична и составила 83% (ОР 1,01, 95% ДИ 0,90–1,12). В то же время для группы

пациентов с T4 или N2 не удалось подтвердить гипотезу о не меньшей эффективности (ОР 1,12, 95% ДИ 1,03–1,23). Дальнейший сравнительный анализ эффективности терапии, в зависимости от режима химиотерапии, выявил, что применение комбинации XELOX не приводило к ухудшению БРВ в группе 3 мес. (ОР 0,95, 95% ДИ 0,85–1,06), тогда как для режима FOLFOX этого показать не удалось (ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,26). Однако будет неверной интерпретация, что режим FOLFOX хуже XELOX, так как все эти исследования не рандомизировали пациентов между этими режимами.

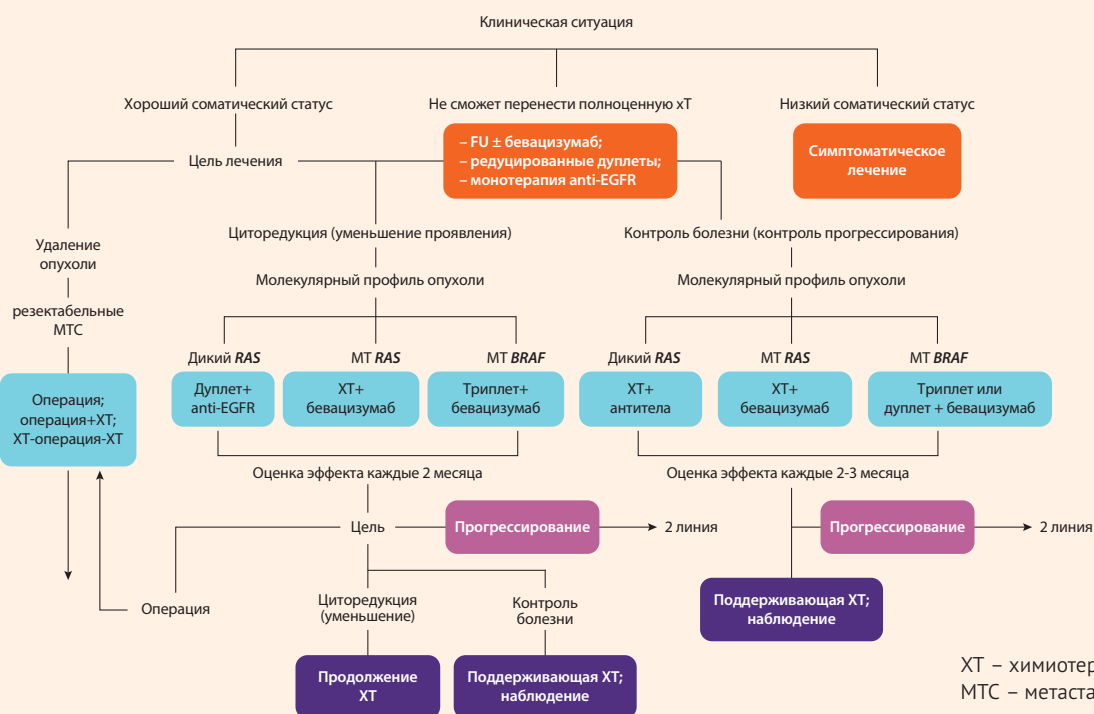
Таким образом, не вдаваясь в глубокие статистические выкладки, можно резюмировать, что в этом году мы получили долгожданные результаты, которые позволяют нам в группе T1-3N1 уменьшить длительность терапии до 3 мес., а также дают возможность шире рекомендовать применение режима XELOX в адъювантной химиотерапии больных с III стадией КРР.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Несмотря на успехи, связанные с появлением и развитием таргетных препаратов, химиотерапия остается основой лечения мКРР. Выбор режима химиотерапии зависит от нескольких составляющих, и прежде всего от задач лечения и общего состояния пациента. Наиболее удачно, на наш взгляд, алгоритм выбора первой линии терапии изложен в рекомендациях ESMO, в которых выделяется несколько групп пациентов (рис.).

Рисунок. Алгоритм выбора первой линии химиотерапии при мКРР

Клинические рекомендации ESMO 2016. Выбор 1 линии терапии при метастатическом раке толстой кишки



ПАЦИЕНТЫ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Пациентам с наличием резектабельных метастазов в печени или легких может быть проведена периперационная химиотерапия или хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией.

Роль периперационной химиотерапии в комплексном лечении изолированных резектабельных метастазов в печени при КРР изучена в рандомизированном исследовании III фазы EORTC 40983 [9]. В исследование было включено 364 пациента в возрасте от 18 до 80 лет. Операбельными считали не более 4 метастазов в печени с размерами до 5 см при технической возможности выполнения R0-резекции. В первой группе проводили периперационную химиотерапию (по 6 курсов FOLFOX до и после операции); во второй выполняли только хирургическое лечение.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования. Медиана времени без прогрессирования составила 18,7 мес. у больных с периперационной химиотерапией и 11,7 мес. при проведении только хирургического лечения (HR0,79; $p = 0,058$). При дальнейшем анализе из каждой группы были исключены по 11 больных, не отвечавших критериям отбора. У больных, получивших химиотерапию, абсолютная прибавка 3-летней выживаемости без прогрессирования составила 9,2% (HR0,73; $p = 0,025$). Обратимые послеоперационные осложнения чаще возникали у больных, получавших комбинированное лечение (25% против 16%; $p = 0,04$). Послеоперационная летальность не различалась.

Для выявления факторов, определяющих преимущество периперационной химиотерапии, был проведен дополнительный анализ. Оказалось, что ее проведение улучшало безрецидивную выживаемость при исходном РЭА >5 нг/мл, общем состоянии по шкале ECOG – 0 и индексе массы тела < 30 кг/м². Число метастазов в печени, по данным Sorbye H. и соавт., не повлияло на достигнутые результаты лечения [10].

При дальнейшем анализе общей выживаемости (что не являлось основной целью исследования EORTC 40983) не выявлено преимуществ использования периперационной химиотерапии [9]. Так, при медиане наблюдения 8,5 лет статистически достоверных различий в 5-летней выживаемости без прогрессирования не достигнуто (38% против 30%, HR – 0,81, $p = 0,068$) [9]. Пятилетняя общая выживаемость была недостоверно выше в группе химиотерапии: 51% против 48% (HR 0,88, 95% CI 0,68–1,14). Вероятно, это может быть связано с недостаточным для получения статистически значимых различий числом больных. Учитывая достоверное улучшение 3-летней выживаемости без прогрессирования, периперационную химиотерапию FOLFOX целесообразно рассматривать как возможную опцию в лечении резектабельных метастазов колоректального рака в печени.

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании изучены отдаленные результаты лечения 1 471

больного колоректальным раком с солитарными метастазами в печени. Все больные, вошедшие в анализ, получили не менее 3 курсов химиотерапии в предоперационном или послеоперационном режиме. Комбинация хирургического лечения с последующей химиотерапией у больных с солитарными метастазами в печени размером >5 см показала преимущество над предоперационной химиотерапией в общей и безрецидивной выживаемости [11].

Роль предоперационной химиотерапии оценена Zhu D. и соавт. в ретроспективном исследовании, включившем 466 больных с резектабельными метастазами в печени. В первой группе больные получили периперационную химиотерапию с включением оксалиплатина или иринотекана ($n = 121$), во второй – только послеоперационную химиотерапию ($n = 345$). Не отмечено влияния предоперационной химиотерапии на послеоперационную смертность и частоту хирургических осложнений. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза заболевания были следующие: распространенность первичной опухоли T4; число метастазов в печени ≥ 4 ; размер метастаза ≥ 5 см и уровень РЭА ≥ 5 нг/мл. У больных, имеющих одновременно 3–4 фактора риска, 5-летняя общая выживаемость составила 39% при использовании предоперационной химиотерапии и 33% в группе с только адъювантным лечением ($p = 0,028$). Таким образом, установлена позитивная роль предоперационной химиотерапии в группе больных с неблагоприятным прогнозом [12].

Таргетные препараты не показали своей эффективности при проведении периперационной терапии: в исследовании EPOC 272 пациента с операбельными метастазами и диким типом генов KRAS в опухоли использовали режим FOLFOX $\pm$ цетуксимаб в течение 12 нед. до и после операции. В группе химиотерапии и цетуксимаба время без прогрессирования оказалось достоверно меньше по сравнению с группой химиотерапии (14,1 против 20,5 мес.) [13].

С учетом новых данных, свидетельствующих о возможности сокращения у большинства больных продолжительности адъювантной химиотерапии до 3 мес., возникает вопрос о ее оптимальной длительности после радикального удаления метастазов. В настоящее время 6 мес. периперационной или адъювантной химиотерапии режимами на основе оксалиплатина и фторпиридинов остается стандартным подходом у пациентов после R0/R1-резекции метастазов в печени или легких.

ПАЦИЕНТЫ С МАССИВНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ, ТРЕБУЮЩИЕ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ

Прогноз жизни некоторых пациентов напрямую связан с достижением значимого уменьшения объема опухоли. В этих случаях схемы из трех цитостатиков являются оптимальным выбором. Эффективность трехкомпонентных режимов доказана в ряде работ. Например, в сравнительном рандомизированном исследовании III фазы,

проведенном Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO), 244 пациента с мКРП в первой линии терапии получали режим FOLFIRI или FOLFOXIRI. Максимально было запланировано 12 курсов лечения. Критерии отбора были достаточно широкими с точки зрения возраста (18–75 лет) и общего статуса – ECOG-2 (после 70 лет включали пациентов только с общим статусом – 0). Первичной конечной точкой была частота ответа (ЧО) [14].

Согласно независимой оценке частота полных ответов в группах сравнения была одинаковой (6% против 7%), но частичная регрессия опухоли достигалась в группе FOLFOXIRI почти в 2 раза чаще (53% против 28%), в совокупности полный и частичный ответы составили 34 и 60% ($p = 0,0001$). Контроль над болезнью был высоким в обеих группах – 68 и 81%.

Побочные эффекты регистрировались чаще у пациентов, получавших FOLFOXIRI.

Наиболее часто регистрировали нейтропению, диарею, тошноту/рвоту, стоматит, периферическую полинейропатию, тромбоцитопению, алопецию. Кроме нейтропении, 3-ю и 4-ю степень токсичности наблюдали редко. Частота фебрильной нейтропении значимо не отличалась (3% v 5% пациентов; $P = 0,75$). Гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор использовали в 2% курсов FOLFIRI и в 6% курсов FOLFOXIRI.

В исследовании TRIBE сравнивали тройную и двойную комбинации (FOLFOXIRI против FOLFIRI) в сочетании с бевацизумабом в первой линии терапии у больных с мКРП [15]. В исследование было включено 508 пациентов, средний возраст составлял 60 лет. У 20% пациентов имело место изолированное метастатическое поражение печени. Проводили до 12 курсов химиотерапии, далее использовали поддерживающую терапию 5-FU и бевацизумабом. Результаты исследования выявили достоверное увеличение ВБП и ОБ в группе трехкомпонентного режима по сравнению с двухкомпонентным: ВБП – 12,3 мес. и 9,7 мес. ($HR = 0,77$, $p = 0,01$), ОБ – 29,8 мес. и 25,8 мес. ($HR = 0,80$, $p = 0,03$) соответственно. Группы были сравнимыми и по числу получивших вторую линию терапии пациентов (76%), и по числу продолживших лечение бевацизумабом – 31%. [15]. Наибольшая медиана ОБ – 37,1 мес. достигнута у пациентов с опухолями без мутаций в генах RAS и BRAF. При наличии мутированного гена KRAS медиана ОБ уменьшалась до 25,6 мес., при мутации гена BRAF – до 13,4 мес. Важно отметить не зависящее от мутационного статуса генов преимущество режима FOLFOXIRI по сравнению с FOLFIRI.

Оксалиплатин-содержащий дуплет и тройную комбинацию с бевацизумабом изучали в германском клиническом исследовании. В 2017 г. на ASCO[®] Schmoll представил результаты мультицентрового рандомизированного исследования II фазы CHARTA: FOLFOX/бевацизумаб против FOLFOXIRI/бевацизумаб при распространенном КРП – финальные результаты, прогностические и предсказательные факторы. В первой линии 250 пациентам с мКРП назначали бевацизумаб и один из режимов ХТ (FOLFOX или FOLFOXIRI). После 6 мес. лечения наступал период поддерживающей терапии капецитабином

и бевацизумабом. Полученные результаты сравнимы с полученными данными в исследовании TRIBE. Частота полной регрессии опухоли была одинаковой в обеих группах – 5%, частичный ответ составил 60 и 70%, стабилизация – 25 и 21% соответственно. Медиана ВБП составила 9,8 против 12,0 мес. ($HR 0,7$). Через 9 мес. от начала лечения контроль над болезнью сохранялся у 56% больных I группы и у 68% II группы ($p = 0,086$) [16]. Токсичность была ожидаемой и контролируемой – 3–4-й степени, диарея – 12 и 16%, нейтропения – 14 и 20% соответственно.

Явное преимущество тройных комбинаций в отношении объективного ответа, ВБП и ОБ в сравнении с иринотекан- и оксалиплатин-содержащими дуплетами заставляет выбирать этот режим для достижения выраженного и длительного эффекта.

ПАЦИЕНТЫ С ПОТЕНЦИАЛЬНО РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Только 10–20% больных с метастазами в печени могут быть радикально оперированы. Режимы химиотерапии с включением оксалиплатина, иринотекана, фторпиримидинов позволяют выполнить радикальную операцию еще у 10–30% больных. Ряд ретроспективных исследований показал, что при исходно нерезектабельных метастазах в печени частота R0-резекций вследствие эффективной химиотерапии прямо пропорциональна частоте достижения объективного эффекта [17–19].

Так, Tournigand C. и соавт. в проспективном рандомизированном исследовании продемонстрировали сходную эффективность режимов FOLFOX и FOLFIRI: частота объективных ответов составила 54 и 56% соответственно. Резекцию печени после оксалиплатин-содержащей химиотерапии выполняли чаще, чем при других режимах: в 21,6% случаях против 9,2% ($p = 0,02$). Среди нежелательных явлений 3–4-й степени – мукозиты, тошнота, рвота, которые чаще отмечались при использовании иринотекан-содержащих режимов; нейтропения, периферическая нейропатия чаще сопровождали химиотерапию FOLFOX [20].

Комбинация оксалиплатина и капецитабина (XELOX, CAPOX) по сравнению с комбинацией оксалиплатина и суточными инфузиями 5-FU продемонстрировали сравнимые показатели выживаемости больных. Применение режимов с капецитабином отличается удобством и лучшей переносимостью лечения. Преимуществом комбинации с суточными инфузиями 5-FU является несколько более высокая частота объективных противоопухолевых эффектов. В анализе 6 рандомизированных исследований II–III фазы, выполненных Arkenau H.T. и соавт., выявлено некоторое преимущество в частоте объективных ответов комбинаций с суточными инфузиями 5-FU в сравнении с капецитабином. Однако оценить влияние данного преимущества на частоту выполнения резекций печени в этом метаанализе не представляется возможным [21]. По данным Fuchs

C.S. и соавт., комбинация капецитабина и иринотекана (CAPIRI) в сравнении с суточными инфузиями 5-FU и иринотекана отличалась более низкими показателями выживаемости: медиана общей выживаемости составила 18,9 мес. для CAPIRI и 23,1 мес. для FOLFIRI ($p = 0,27$). Кроме того, химиотерапия CAPIRI отличается более высокой частотой побочных эффектов 3–4 степени: диарея – у 47,5%, нейтропения – у 31,9%, тошнота – у 18,3%, ладонно-подошвенный синдром – у 9,9% больных [22]. В клинической практике, учитывая приведенные выше данные, более предпочтительно применение режима FOLFOX в качестве предоперационной химиотерапии.

Adam R. и соавт. включили в исследование, посвященное предоперационной химиотерапии при метастазах колоректального рака в печени, 1 439 больных. При этом 1 104 (77%) из них имели исходно неоперабельные метастазы и получили химиотерапию 5-ФУ/ЛВ с оксалиплатином или иринотеканом. Остальным 335 (23%) больным на первом этапе лечения была выполнена R0-резекция печени. В группе с исходно неоперабельными метастазами достигнутый объективный эффект позволил в 138 (12,5%) случаях выполнить R0-резекцию печени; при этом 5-летняя и 10-летняя общая выживаемость составила 48 и 30% соответственно ($p = 0,01$). При анализе установлено 4 фактора неблагоприятного прогноза: первичная опухоль прямой кишки, наличие трех и более метастазов в печени, размер метастазов более 10 см, уровень СА 19–9 более 100 ЕД/л. При отсутствии этих факторов 5-летняя выживаемость составила 59%, при наличии одного – 30%, двух – 7%, трех или четырех – 0% [23].

По мнению Baize N. и соавт., химиотерапия оксалиплатином с суточными инфузиями 5-FU каждые 3 нед. также оказалась высокоэффективной. У 11 из 39 (28%) больных с неоперабельными метастазами удалось выполнить R0-резекцию печени. У 28 больных на фоне химиотерапии метастазы остались нерезектабельными. Медиана времени без прогрессирования и медиана общей выживаемости составила 14 и 60 мес. у оперированных больных; 6 и 18,5 мес. – в группе с нерезектабельными метастазами. Сравнение показателей выживаемости в группах было статистически достоверно ($p < 0,0001$) [24].

Ряд работ посвящен изучению трехкомпонентных режимов химиотерапии при метастатическом колорек-

тальном раке [25–28]. В упоминавшемся ранее исследовании GONO применение режима FOLFOXIRI приводило не только к большей частоте объективных эффектов по сравнению с FOLFIRI (60% против 34% соответственно), но и позволило достоверно увеличить число радикальных резекций печени с 12% при лечении FOLFIRI до 36% при FOLFOXIRI ($p = 0,017$). Медиана длительности предоперационного лечения составила 5,5 мес. Серьезных послеоперационных осложнений не было. Стеатогепатит отмечен только у 5% больных [26]. Интенсивный режим влиял на выживаемость больных: медиана продолжительности жизни составила 22,6 мес. против 16,7 мес. в контрольной группе; $p = 0,032$. Пятилетняя и восьмилетняя выживаемость составила 42 и 33% соответственно. Через 5 лет 29% пациентов жили без проявлений болезни.

Как и ожидалось, химиотерапия FOLFOXIRI сопровождалась увеличением частоты серьезных нежелательных явлений: нейтропении 3–4-й степени (50% против 28%), периферической полинейропатии 3–4 степени (19% против 0%) и диареи 3–4-й степени (20% против 12%) [29].

По данным Vasile E. и соавт., при сочетании капецитабина с оксалиплатином и иринотеканом (XELOXIRI) частота объективных эффектов составила 67%. Это позволило выполнить R0-резекцию печени 6 (17%) больным с исходно нерезектабельными метастазами. Однако у трети больных данный режим сопровождался нейтропенией и диареей 3–4-й степени. Учитывая высокую частоту развития тяжелой диареи, авторы сделали вывод, что изучаемый режим не может быть альтернативой FOLFOXIRI, хотя прямого сравнения не проводилось [28]. В таблице суммированы основные трехкомпонентные режимы химиотерапии при изолированных метастазах КРР в печени.

Существуют работы по применению, наряду с системной химиотерапией, адъювантной внутриартериальной химиотерапии у пациентов с плохими прогностическими факторами [30].

Таким образом, высокая частота объективного эффекта при применении 3-компонентных режимов является перспективной при потенциально операбельных метастазах колоректального рака. Высокая частота объективных эффектов сопровождается ростом токсичности, что

Таблица. Исследования по применению трехкомпонентных режимов химиотерапии у пациентов с изолированным метастатическим поражением печени

Режимы	FOLFIRI+cet (n = 132) VanCutsem, 2009	FOLFOX4+cet (n = 169) Bokemeyer, 2009	FOLFIRI или FOLFOX+cet (n = 39) Folprecht, 2010	FOLFOXIRI (n = 37) Falcone, 2007	FOLFOXIRI (n = 39) De la Camara, 2004	FOLFOXIRI (n = 34) Ychou, 2008	Chrono- IFLO+cet (n = 43) Garufi
Эффекты							
ЧР, %	46,9	46	85,66	70	64	70	79,1
R0 резекция	4,8	4,7	34	36	43	26	60

требует отбора больных. В небольших исследованиях была также показана возможность добавления к режиму FOLFOXIRI анти-EGFR-антител в случае отсутствия мутации в генах RAS, что приводило к повышению частоты объективных ответов в 80% случаев.

ПАЦИЕНТЫ, КОТОРЫМ НЕВОЗМОЖНО ПРОВЕСТИ ИНТЕНСИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

У ряда пациентов вследствие тяжести состояния (ECOG 3) или возраста проведение интенсивной терапии двойными или тройными комбинациями не представляется возможным. Альтернативой у них может являться применение монотерапии фторпиримидинами или их комбинации с бевацизумабом. В исследовании II фазы при добавлении к 5-FU/лейковорину бевацизумаба медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 5,2 мес. в контрольной группе до 9,0 мес. ($P = 0,005$). Частота объективного ответа удвоилась (40% против 17%, $P = 0,029$), медианы ОБ статистически не различались, хотя тенденция к увеличению была отмечена в группе с бевацизумабом [31].

В другом исследовании II фазы 209 пациентов старше 65 лет, не подходящих для более интенсивной терапии, получали 5-FU/лейковорин в монотерапии или с бевацизумабом [32]. Медиана общей выживаемости и частота объективных ответов были выше в группе комбинированной терапии, но статистически не различались. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,9 мес. против 5,5 мес. ($P = 0,0002$) соответственно.

В исследовании AVEX 280 пациентов старше 70 лет лечили капецитабином и бевацизумабом или только капецитабином. Добавление бевацизумаба привело к увеличению частоты объективного ответа с 10 до 19,3% ($p = 0,04$), медианы времени без прогрессирования – с 5,1 до 9,1 мес. ($p = 0,001$). Также в экспериментальном режиме отмечалась тенденция к увеличению продолжительности жизни (20,7 мес. против 16,8 мес., $p = 0,18$) [33]. Двойной режим был более токсичным: частота нежелательных явлений 3–4-й степени увеличилась до 59% (против 44%), тем не менее побочные эффекты были приемлемыми и контролируруемыми.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

Метаанализ 11 рандомизированных исследований, представленный Grothey с соавт. в 2004 г., показал корреляцию общей выживаемости с применением единственных активных на тот момент трех противоопухолевых препаратов: фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана ($HR = 0,85$, $p = 0,0008$). Из этого следует, что пациенты, получившие все три цитостатика, имеют большую продолжительность жизни. При этом количество линий терапии, включавших три препарата, и их последовательность были не важны. Начало терапии двухкомпонентным режимом увеличивает вероятность получить три препарата за время лечения [34]. Тем не менее только

половина пациентов получили лечение тремя цитостатиками из-за невозможности продолжить терапию после прогрессирования. Альтернативой может быть применение рассмотренных ранее трехкомпонентных режимов (FOLFOXIRI). Однако токсичность делает невозможным их использование у всех больных.

Противоположная стратегия (монотерапия фторпиримидинами в первой линии с последовательным назначением препаратов при прогрессировании) была изучена в ряде работ. В них последовательное назначение цитостатиков при мКРР не проигрывало в ОБ комбинированным схемам [35]. Одним из первых было исследование CAIRO [36]. В нем 803 больных были рандомизированы на 2 группы. В первой группе больные получали в первой линии капецитабин в монорежиме, во второй – иринотекан 350 мг/м², а в 3-й линии – режим XELOX. В комбинированной группе первой линией лечения была комбинация XELIRI, а во второй линии – режим XELOX. Общая выживаемость в обеих группах больных оказалась одинаковой (16,3 против 17,4 мес., $p = 0,3$), хотя время до прогрессирования в первой линии лечения различалось в пользу комбинации (5,8 против 7,8 мес., $p = 0,0002$). В группе последовательного назначения цитостатиков наблюдалось достоверно меньше выраженных побочных явлений в период проведения первой линии терапии.

Похожие результаты получены в работе MRC FOCUS, в которой изучалась необходимость применения комбинированных схем химиопрепаратов в первой линии терапии [37]. 2 135 больных рандомизировали в 3 группы. В группе А больные получали последовательную терапию: инфузионный режим 5-FU/лейковорин, при прогрессировании болезни – монотерапию иринотеканом. В группе В лечение начиналось с инфузионного 5-FU/лейковорина, после прогрессирования инфузионное введение 5-ФУ/ЛВ продолжали, дополняя его введением оксалиплатина либо иринотекана. В группе С в первой линии терапии получали комбинированный режим: FOLFOX или FOLFIRI. Главной конечной точкой исследования была общая выживаемость. В группе А ОБ составила 13,9 мес., в группе В (иринотекан) – 15 мес., группа В (оксалиплатин) – 15,2 мес., в группе С (иринотекан) – 16,7 мес., а в группе С (оксалиплатин) – 15,4 мес. Статистически значимыми различия были только между группами А и С (иринотекан). Авторы считают, что на первом этапе лечения возможно проведение нетоксичного лечения больным мКРР.

В одном из последних немецких исследований AIO KRK0110 (ML22011) изучали последовательное применение 5-FU/лейковорина и бевацизумаба, а после прогрессирования – 5-FU/лейковорина, бевацизумаба и иринотекана в сравнении с одновременным использованием трех препаратов в первой линии. В исследование включили 421 пациента (медиана возраста – 71 год). Среди пациентов с мутированным геном RAS в опухоли не получено достоверных различий во времени до неудачи в лечении (10 мес. против 9,4 мес., $p = 0,62$) и общей выживаемости (21,3 мес. против 23,2 мес.,

$p = 0,54$). В то же время у пациентов с диким типом RAS начало терапии с менее интенсивного режима ассоциировалось с достоверным ухудшением показателей общей выживаемости (с 28,5 до 23,5 мес., $p = 0,02$). Поэтому такая опция может быть использована лишь у пожилых пациентов с мутацией в генах RAS [38].

ПОВТОРНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ОКСАЛИПЛАТИНА

Для лечения KPP в арсенале врача не так много цитостатиков и лекарственных комбинаций, в связи с этим нередко эффективные режимы применяют повторно. В исследовании OPTIMOХ первая часть пациентов в случае прогрессирования после комбинации FOLFOX получили ее повторно. Затем был проведен анализ для выявления факторов, влияющих на эффективность реиндукции оксалиплатином. Пациентов разделили на 3 группы. Критерием деления был временной интервал, исчислявшийся от даты последнего курса терапии оксалиплатином до даты первой реиндукции (менее 6 мес., 6–12 мес., более 12 мес.). 116 пациентам оксалиплатин был назначен повторно менее чем через 6 мес. после завершения лечения, 148 больным – в период от 6 до 12 мес., 66 – позже 12 мес.

Выявлена прямая зависимость эффективности режима реиндукции от длительности временного интервала между его применением. У 71% пациентов, получивших повторно оксалиплатин более чем через год, был достигнут контроль над болезнью (в том числе у 35% достигнут полный или частичный ответ). При назначении оксалиплатина менее чем через полгода контроль над болезнью был достигнут у 45% больных, из них только 15% имели частичный ответ. Кроме того, временной интервал и ответ на лечение влияли на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. При полном ответе их медианы составили 8,7 и 19,6 мес. соответственно, при частичном – 4,6 и 15,2 мес., при стабилизации – общая выживаемость 9,7 мес. Также на эти показатели влияла и длительность временного интервала между использованием оксалиплатина. При интервале менее 6 мес. выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 2,9 и 9,3 мес. Увеличение интервала было связано с увеличением ВБП и ОВ: 6–12 мес. – 4,6 и 14,7 мес., при реиндукции через год – 8,5 мес. и 23,7 мес. Таким образом, пользу от реиндукции оксалиплатином следует ожидать у пациентов с временным промежутком между использованием оксалиплатина, составляющим более 6 мес. В случаях повторного использования оксалиплатина через год можно получить значительное увеличение общей выживаемости [39].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Если длительность адъювантной терапии при колоректальном раке была стандартизована и долгое время не претерпевала изменений, то оптимальная продолжительность первой линии терапии у пациентов с диссеминированной болезнью была и остается предметом дискуссии.

Существует несколько стратегий ведения пациентов на данном этапе, которые можно классифицировать следующим образом: стратегия «stop-and-go», заключающаяся в продолжении терапии в течение 6 мес. и возобновлении ее при прогрессировании; интермиттирующая терапия, при которой в лечении делаются кратковременные перерывы (т.н. «химиотерапевтические каникулы»), и поддерживающая терапия, когда после окончания 6 мес. полноценной терапии пациент продолжает получать только часть компонентов изначальной схемы.

В исследовании OPTIMOХ2 [40] изучали прерывистую оксалиплатин-содержащую терапию в первой линии. 216 пациентов были рандомизированы в 2 группы: обе на первом этапе получили 6 курсов химиотерапии в режиме FOLFOX. Затем первая группа получала поддерживающую терапию в режиме LV5FU2 (стратегия, подтвердившая свою равнозначность продолжению полноценного FOLFOX в исследовании OPTIMOХ1 [41]), а вторая полностью прекращала лечение и возобновляла его при прогрессировании. Первичной контрольной точкой исследования была длительность контроля над болезнью. Этот показатель был достоверно больше в группе поддерживающей терапии (13,2 мес. против 9,2 мес., $p = 0,46$). Также отмечалась и тенденция к уменьшению продолжительности жизни пациентов с полными перерывами в лечении.

Эта же стратегия была изучена в рандомизированном исследовании III фазы MRCCOIN [42]. В исследование было включено 1 614 пациентов, которые получали химиотерапию в режиме XELOХ или FOLFOX (на выбор исследователя) в течение 12 нед. В дальнейшем первая группа продолжала лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности, а вторая прекращала лечение и оставалась под наблюдением до прогрессирования, когда режим лечения возобновлялся. Медиана общей выживаемости в первой группе составила 15,8 мес. против 14,4 мес. во второй группе. При анализе результатов исследования риск смерти был на 9% выше в группе пациентов, получавших лечение с перерывами. Самым мощным предиктивным фактором явилось количество тромбоцитов (исходно – более 400 тыс./мл). У данной группы пациентов использование перерывов в лечении достоверно снижало выживаемость ($p = 0,0027$). В выводах своей работы авторы предлагают не сбрасывать со счетов прерывание лечения, так как этот подход существенно снижает токсичность лечения, а также улучшает качество жизни пациентов ($p < 0,05$).

Возможность предоставления «химиотерапевтических каникул» пациентам с метастатическим колоректальным раком была изучена в рандомизированном мультицентровом исследовании GISCAD [43], в которое было включено 337 пациентов. Все пациенты получали в качестве первой линии химиотерапию в режиме FOLFIRI. Экспериментальная группа получала 4 курса с дальнейшим перерывом на 2 мес. и плановым возобновлением терапии. Оценка эффекта проводилась через 6 мес. после начала терапии: в случае прогрессирования проводилась вторая линия терапии, в остальных случаях она продолжалась с перерывами на 2 мес. после каждых 4 курсов с оценкой эффекта каждые 4 мес. Контрольная группа получала лечение непрерывно,

оценка проводилась каждые 4 мес. Первичной контрольной точкой исследования была общая выживаемость. По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в контроле над заболеванием (34% против 42%), двухгодичная общая выживаемость составила 30% в группе непрерывного лечения и 34% в группе интермиттирующего лечения, а медиана общей выживаемости составила 17 и 18 мес. соответственно. Токсичность терапии также не различалась в двух группах. Таким образом, была опровергнута гипотеза о недостаточной эффективности стратегии, использующей прерывание лечения.

Третий подход заключается в постоянной терапии с исключением на определенном этапе оксалиплатина. Этому вопросу было посвящено уже упомянутое исследование OPTIMOX1. В это рандомизированное исследование было включено 623 пациента, ранее не получавших лечение. Они были рандомизированы в 2 группы: первая получала химиотерапию в режиме FOLFOX4 до прогрессирования, вторая – 6 курсов FOLFOX7 с последующей поддерживающей терапией в виде 12 курсов LV5FU2, после которой проводилось еще 6 курсов в режиме FOLFOX7. Первичной контрольной точкой исследования являлась длительность контроля над болезнью, которая не различалась в двух группах (9,0 против 10,6 мес., $p = 0,89$). Медиана выживаемости без прогрессирования составляла 9,0 против 8,7 мес. ($p = 0,47$). Медиана общей выживаемости также достоверно не различалась в группах и составляла 19,3 против 21,2 мес., различия в объективном ответе были недостоверны. Кроме того, профиль токсичности во второй группе (в фазу поддерживающей терапии) оказался более предпочтительным: риск развития нежелательных явлений 3–4 степеней был существенно снижен.

В опубликованном в 2016 г. многоцентровом исследовании, проведенном в Китае, рассматривалась эффективность использования монотерапии капецитабином в виде поддерживающей терапии после завершения первой линии лечения [44]. В исследование были включены 274 пациента, которым в качестве первой линии терапии были назначены оксалиплатин-содержащие режимы длительностью от 18 до 24 нед. После рандомизации одна группа оставалась под наблюдением, а вторая получала капецитабин в монорежиме (2000 мг/м²/сут в 1–14 дни каждые 3 нед.), после прогрессирования пациентам возобновляли изначальный режим терапии с дальнейшей оценкой сроков второго прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,43 мес. в группе наблюдения и 6,43 мес. в группе поддерживающей терапии ($p < 0,001$), вторая медиана без прогрессирования также достоверно различалась: 10,43 против 7,82 мес. ($p < 0,001$). Медиана общей выживаемости в обеих группах достоверно не различалась (23,3 против 25,6 мес.).

Материалы еще одного исследования, сравнивавшего группу наблюдения и группу поддерживающей терапии, CAIRO3, были опубликованы в 2015 г. [45]. В исследование были включены 558 пациентов, получивших в качестве первой линии терапии 6 курсов комбинации CAPOX с бевацизумабом. Половина пациентов в дальнейшем была оставлена под наблюдением, вторая половина

продолжила поддерживающую терапию капецитабином и бевацизумабом. При первом прогрессировании обе группы получали изначальную терапию CAPOX-B и продолжали лечение до второго прогрессирования, которое являлось первичной контрольной точкой исследования. Преимущество по медиане выживаемости без прогрессирования было в группе поддерживающей терапии (11,7 против 8,5 мес., $p < 0,0001$), также отмечалась и тенденция к увеличению общей выживаемости.

Таким образом, суммируя выводы всех рассмотренных исследований, можно сказать, что прерывание лечения на запланированный срок не ухудшает выживаемость пациентов, получающих иринотекан-содержащую терапию. В то же время полное прекращение лечения пациентов после 3 мес. терапии на основе оксалиплатина не является разумной стратегией. В этом случае представляется возможной отмена оксалиплатина после 3 мес. лечения с продолжением применения остальных компонентов схемы с возможностью реиндукции оксалиплатина после прогрессирования.

НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ОКСАЛИПЛАТИНА

Основным видом токсичности оксалиплатина, лимитирующим длительность его применения, является сенсорная полинейропатия, которая сохраняется у 30% пациентов спустя год после окончания лечения [46], снижая качество жизни пациентов на срок до 11 лет [47]. Таким образом, актуальным остается вопрос первичной профилактики полинейропатии. На данный момент не существует зарегистрированных препаратов, имеющих такое показание, однако в ряде исследований предлагались возможные варианты для снижения степени выраженности нейротоксичности.

Один из них – венлафаксин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, который продемонстрировал свою эффективность в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы EFFOX [48]. В исследование были включены 48 пациентов, получавших оксалиплатин-содержащую терапию каждые 2 нед. и уже имевших симптомы острой полинейропатии во время лечения. Оценка нейротоксичности проводилась согласно опроснику, заполняемому самими пациентами. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: первая получала венлафаксин в дозе 50 мг за час до начала инфузии, а также 37,5 мг дважды в сутки со 2 по 11 день курса. Вторая группа получала плацебо в том же режиме. Конечной точкой исследования был процент пациентов, не испытывающих никаких симптомов полинейропатии. В группе исследуемого препарата 31,3% пациентов не предъявляли жалоб, связанных с нейротоксичностью, тогда как в группе плацебо таких больных было 5,3% ($p = 0,03$). Также отмечалось уменьшение выраженности полинейропатии у 68,8% пациентов в группе препарата и у 26,3% пациентов, не получавших препарат ($p = 0,02$). Через 3 мес. после окончания терапии симптомы полинейропатии не отмечались у 38,5% пациентов, получавших венлафаксин, и у 5,6% пациентов из группы

плацебо ($p = 0,06$), нейротоксичность 3-й степени не отмечалась в первой группе, тогда как во второй присутствовала у 33,3% пациентов ($p = 0,03$). На протяжении исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с исследуемым препаратом, однако значительно чаще в первой группе отмечались тошнота, рвота, слабость и сонливость. Исследователи предполагают, что отмена первой дозы за час до начала химиотерапии и прием 37,5 мг препарата с модифицированным высвобождением за день до введения оксалиплатина могут уменьшить нежелательные явления, связанные с венлафаксином.

Исследование, проведенное 4 года спустя [49] и сопоставимое по числу включенных пациентов, не получило каких бы то ни было достоверных различий между пациентами, получавшими венлафаксин и плацебо. Причина, по мнению исследователей, состоит в том, что оценка нейропатии в первом исследовании была проведена по собственной разработанной шкале, а не по шкале EORTC, которая на тот момент была внедрена.

В рандомизированном исследовании [50] была изучена возможность применения витамина Е для предотвращения развития оксалиплатин-индуцированной полинейропатии, однако и здесь не было получено никаких достоверных преимуществ. Прегабалин, имеющий одним из своих показаний полинейропатию, также не смог продемонстрировать результатов по предотвращению нейропатии и нейропатических болей при использовании оксалиплатина [51]. Еще одно исследование [52] изучало омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в предотвращении нейротоксичности оксалиплатина. В результате были получены достоверные различия в пользу изучаемого препарата, однако в обсуждении подчеркнута возможность расщепления участников исследования.

В 2016 г. был опубликован систематический обзор [53], анализирувавший данные 5 рандомизированных исследований, посвященных использованию солей кальция и магния для предотвращения полинейропатии. В выбранных исследованиях пациенты получали глюконат кальция

и сульфат магния до и после введения оксалиплатина. Четыре из пяти исследований были прекращены досрочно в связи с опубликованными в тот момент данными о снижении ответа на лечение в связи с инфузиями солей кальция и магния (впоследствии эта гипотеза не была подтверждена) [54, 55]. Данные анализа не продемонстрировали существенных преимуществ использования солей кальция и магния. Авторы обзора подчеркивают тот факт, что данные, поддерживающие использование солей, были получены в основном из ретроспективных исследований, а проспективные исследования были прерваны по указанной выше причине.

Таким образом, в настоящее время не существует препаратов с доказанной эффективностью в отношении оксалиплатин-индуцированной полинейропатии, однако остаются перспективы дальнейшего исследования некоторых из перечисленных препаратов в связи с отсутствием однозначных заключений об их неэффективности, а также опыта их использования у некоторых групп пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенный прогресс в таргетной терапии, химиотерапия остается основой лечения больных с ранним и метастатическим КРР. Выбор режима терапии, в соответствии с рекомендациями ESMO, должен основываться на задаче лечения и оценке общего состояния пациента. Последовательное длительное применение химиотерапии, ранняя отмена оксалиплатина и продолжение поддерживающей терапии фторпиримидинами позволяют профилировать развитие нейротоксичности и дают возможность повторного применения оксалиплатина при условии его предшествующей эффективности. Тройная комбинация (FOLFOXIRI) прочно вошла в арсенал современной химиотерапии, она является высокоэффективной, хотя и более токсичной опцией, позволяющей достигать большей частоты объективных ответов, выживаемости до прогрессирования и частоты радикальных резекций печени.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2016. 250 с.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, Mar 1, 136(5): E359–86.
- de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15(2): 808–815.
- Kohne C-H, Wils J, Lorenz M, Schoffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M, Kleeberg U, Ridwelski K, Souchon R, El-Serafi M, Weiss U, Burkhard O, Ruckle H, Lichinitser M, Langenbuch T, Scheithauer W, Baron B, Couvreur ML, Schmoll HJ. Randomized Phase III Study of High-Dose Fluorouracil Given As a Weekly 24-Hour Infusion With or Without Leucovorin Versus Bolus Fluorouracil Plus Leucovorin in Advanced Colorectal Cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21(20): 3721–3728.
- Thirion P, Michielis S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, O'Connell M, Sargent P, Piedbois P. Meta-analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an update meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(18): 3766–3775.
- Giantonio B, Catalano P, Meropol N, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd, Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 20: 1539–1544.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, Andre T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tian Y, Sidhu R. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2014, 25(1): 107–16.
- Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos I, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Bonnetain F, Watanabe T, Boukovinas I, Renfro LA, Grothey A, Niedzwiecki D, Torri V, Andre T, Sargent DJ, Iveson T. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J. Clin. Oncol.*, 2017, 35(suppl, abstr LBA1).

9. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): 1208-1215.
10. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann. Surg.*, 2012, 255(3): 534-539.
11. Adam R, Bhangui P, Poston G et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann. Surg.*, 2010, 252(5): 774-787.
12. Zhu D, Zhong Y, Wei Y et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86543.
13. John Primrose et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2014 May, 15(6): 601-611.
14. Falcone A, Ricci S, Brunetti C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared to infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 25: 1670-76.
15. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analysis of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 1306-15.
16. Schmoll H-J, Garlipp B, Junghans C et al. CHARTA: FOLFOX+bevacizumab +/- irinotecan in advanced colorectal cancer (CRC). Final results of the randomized phase II trial of the AIO (KRK 0209).
17. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.*, 2004, 240(4): 644-657.
18. Adam R, Wicherts DA, Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(11): 1829-1835.
19. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann. Oncol.*, 2005, 16(8): 1311-1319.
20. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22: 229-237.
21. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(36): 5910-5917.
22. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(30): 4779-4786.
23. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.*, 2004, 240(4): 644-657.
24. Baize N, Gerard B, Bleiberg H et al. Long-term survival of patients downstaged by oxaliplatin and 5-fluorouracil combination followed by rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2006, 30: 1349-1353.
25. Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: resectability and safety in OLIVIA. *Jour. of Clin. Oncol.*, 2013, 31(15, suppl): 3619.
26. Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann. Surg.*, 2009, 249: 420-425.
27. Ychou M, Viret F, Kramar A et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemoth. Pharmacol.*, 2008, 62(2): 195-201.
28. Vasile E, Masi G, Fornaro L et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.*, 2009, 100(11): 1720-1724.
29. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(13): 1670-1676.
30. Kemeny N, Capanu M, D'Angelica M et al. Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HA) with fluorouridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2009, 20: 1236-1241.
31. Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003 Jan 1, 21(1): 60-5.
32. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2005 Jun 1, 23(16): 3697-705.
33. Saunders MP, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocivirk I, Shin D, Jonker DJ, Stuart Osborne, Markus Loeffler, Daniel Waterkamp, David Cunningham. Efficacy and safety according to age subgroups in AVEX, a randomized phase III trial of bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2013 May.
34. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22: 1209-14.
35. Koopman M, Seymour MT, Punt CJ. The CAIRO and FOCUS studies: which lesson is to be learned? *Oncologist*, 2009, 14: 192-193, author reply 194-196.
36. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370: 135-142.
37. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370: 143-152.
38. Modest Dominik, Fischer von Weikersthal Ludwig, Decker Thomas, Randomized phase III study of fluoropyrimidine (FP) plus bevacizumab (BEV) vs. FP plus irinotecan (IRI) and BEV as first-line therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC): German AIO KRK0110 (ML22011) – study. *Annals of Oncology*, 2017, 28(Supple 3): 147-148.
39. A De Cramont et al. Definition of oxaliplatin sensitivity in patients with advanced colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(15 Suppl): 4024.
40. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27: 5727-33.
41. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24: 394-400.
42. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: result of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 642-53.
43. Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized 'GISCAD' trial. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1236-42.
44. Luo HY, Li YH, Wang W et al. Single-Agent Capecitabine as Maintenance Therapy After Induction of XELOX (or FOLFOX) in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Randomized Clinical trial of efficacy and safety. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 13.
45. Simkens LH, van Tinteren H, May A et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*, 2015, 385: 1843-1852.
46. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med*, 2004 Jun 3, 350(23): 2343-51.
47. Mols F, Beijers T, Lemmens V et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy and Its Association With Quality of Life Among 2- to 11-Year Colorectal Cancer Survivors: Results From the Population-Based PROFILES Registry. *J. Clin. Oncol.* 2013 Jul 20, 31(21): 2699-707.
48. Durand JP, Deplanque G, Montheil V et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of Oncology*, 2012, 23: 200-205.
49. Zimmerman C, Atherton PJ, Pachman D et al. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Support Care Cancer*, 2016 Mar, 24(3): 1071-8.
50. Salehi Z, Roayaei M. Effect of Vitamin E on Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Int J Prev Med*, 2015 Nov 2, 6: 104.
51. de Andrade D, Teixeira M J, Galhardoni R et al. Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial. *Oncologist*, 2017 Jun 26. pii: theoncologist. 2017-0235.
52. Esfahani A, Sömi M, Ayromlou H et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on incidence and severity of oxaliplatin induced peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Biomark Res*, 2016 Jun 23, 4: 13.
53. Jordan B, Jahn F, Beckmann J et al. Calcium and Magnesium Infusions for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity. *A Systematic Review Oncology*, 2016, 90(6): 299-306.
54. Hochster H, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of the CONCEPT trial. *Ann Oncol*, 2014, 25: 1172-1178.
55. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26: 1188-1189, author reply 1189-1190.



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Насколько современная медицина за последние годы «продвинулась» в его лечении, каковы современные стандарты терапии, какие исследования сегодня проводятся в данной сфере – на эти и другие вопросы мы попросили ответить Игоря Георгиевича РУСАКОВА, вице-президента Российского общества онкоурологов (РООУ), заместителя главного врача по онкологии Московской городской клинической больницы №57, д.м.н., профессора, и Сергея Владимировича МИШУГИНА, заведующего отделением онкоурологии МГКБ №57, к.м.н.

– На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) остается одной из ведущих локализаций в структуре общих онкологических заболеваний. В России на его долю приходится около 6% всех злокачественных опухолей. Более того, согласно данным государственной медицинской статистики, распространенность РПЖ неуклонно растет – с 47,8 на 100 тыс. населения в 2006 г. до 128,1 на 100 тыс. населения в 2015 г. и 138,4 на 100 тыс. населения в 2016 г.¹ Чем объясняется эта тенденция?

И.Р. – Этот всплеск, наблюдающийся в нашей стране уже более 10 лет, можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, у нас намного позже, чем, например, в развитых странах Запада, состоялось повсеместное внедрение системы своевременного выявления РПЖ с обязательным определением белка – простатического специфического антигена (ПСА). В результате мы зачастую с опозданием диагностируем рак у больных, у которых могли бы обнаружить его на несколько лет раньше. Об этом свидетельствует тот факт, что почти половина мужчин в момент выявления РПЖ уже имеют местно-распространенную или даже метастатическую форму заболевания. Кстати, начиная с 80-х гг. прошлого столетия аналогичная ситуация отмечалась последовательно в Северной Америке, в государствах Северной, Западной, Южной Европы. В этих странах резкий подъем кривой заболеваемости вышел на плато после небольшого снижения показателей. Восточной Европе еще предстоит пройти этот путь. Кроме того, большое значение имеет и «постарение» мужской части населения, в т. ч. в России, поскольку РПЖ – болезнь преимущественно мужчин пожилого возраста.

С.М. – Существует мнение, что истинного роста количества заболевших в нашей стране нет, а имеющиеся показатели объясняют тем, что российские специалисты научились лучше распознавать РПЖ. Однако мы фиксируем и прирост числа умерших от РПЖ. Конечно, он не столь значительный, как в прежние времена, но, тем не менее, свидетельствует об истинном увеличении частоты заболеваний.

– Кто в первую очередь входит в группу риска? Поддерживаете ли Вы мнение ученых из Оксфорда о том, что высокие мужчины чаще болеют РПЖ? Согласно

проведенному ими исследованию риск этого заболевания увеличивается на 17–18% с каждыми 10 см роста или окружности талии.

С.М. – К сожалению, эта болезнь встречается у мужчин с различным конституциональным статусом. Поэтому система мероприятий по своевременному выявлению опухолевого процесса должна охватывать всех мужчин начиная с определенного возраста. Конечно, существуют особые группы мужчин, наиболее предрасположенные к РПЖ. Например, афроамериканцы, живущие в США, страдают им значительно чаще, чем люди европеоидной расы, причем заболевают в более молодом возрасте. Кроме того, по сравнению с белым населением болезнь протекает у них более агрессивно.

– Согласно одному из последних исследований австралийских ученых, препараты, прописываемые при астме, увеличивают риск развития рака простаты. В частности, мужчины, регулярно использующие стероидные ингаляции, на 40% имеют больше шансов развития рака. Согласны ли Вы с этим утверждением?

И.Р. – Кортикостероиды могут влиять на различные звенья иммунного ответа в организме, но какова должна быть длительность и частота их приема, чтобы оказать существенное влияние на противоопухолевый иммунитет и спровоцировать развитие опухолевого процесса, мы ответить сейчас не можем. Я только могу сказать, что в практике применения лекарственной противоопухолевой терапии мы часто используем кортикостероиды: либо для повышения противоопухолевого эффекта основных препаратов, либо для профилактики и лечения токсических проявлений. Что же касается болезней, при которых стероидные препараты жизненно необходимы, то я бы советовал больным не отказываться от назначений лечащего врача.

– С 1 января 2018 г. произойдут существенные изменения в диспансеризации нашего населения, включая онкологический скрининг. Коснутся ли они исследований, позволяющих выявить РПЖ?

И.Р. – Большое дело нельзя начать строго по звонку и завершить к определенному сроку. Москва была, пожалуй, первым городом в нашей стране, где в широком масштабе заработала система выявления РПЖ. Это

¹ Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017.

потребовало некоторой перестройки профессионального мышления организаторов здравоохранения, лабораторной службы, а также работы урологов, онкологов, морфологов и других специалистов. На сегодняшний день данная система внедрена в целом ряде регионов РФ, которые ее дополняют, исходя из своих особенностей (плотности населения, развития сети медицинских учреждений, наличия специалистов и т. д.). Следует отметить, что мы видим объективные результаты этой работы: в целом по стране число выявленных больных с локализованными формами РПЖ превысило 50%, а в некоторых регионах достигло 70%.

Конечно, эти показатели пока еще уступают лучшим мировым практикам, но они свидетельствуют о том, что движение осуществляется в правильном направлении.

– Основным методом диагностики РПЖ сегодня является анализ крови на ПСА (простатический специфический антиген, который вырабатывает простата). В июле этого года губернатор Московской области Андрей Воробьев поручил включить анализ ПСА в программу областной диспансеризации. Поддерживаете ли Вы эту инициативу? Нужно ли ее распространить на другие российские регионы?

И.Р. – В комплексе мероприятий по выявлению РПЖ анализ крови на ПСА играет существенную роль, поскольку позволяет заподозрить наличие опухолевого процесса. После этого пациент должен быть направлен на дальнейшее углубленное обследование с участием ряда специалистов, обладающих определенным опытом и располагающих необходимым диагностическим оборудованием. Как я уже говорил, регионы, поставившие и реализовавшие эту задачу, существенно продвинулись вперед.

Начиная с 80-х годов прошлого столетия метод ПСА существенно изменил ситуацию, связанную со своевременным выявлением РПЖ. Я думаю, что внедрение данного маркера в клиническую практику является одним из самых значимых событий в онкоурологии

– Как известно, метод ПСА не всегда точен: его показатель чувствительности составляет порядка 50%. Ученые ИХБФМ СО РАН разработали новый диагностический алгоритм для выявления рака простаты, в основе которого лежит выделение из мочи экзосом и микровезикул и анализ их биохимического состава. То есть предлагается рассматривать количество определенных видов микроРНК во внеклеточных везикулах мочи пациентов. Насколько, по Вашему мнению, перспективен этот метод выявления РПЖ? Целесообразно ли при анализе использовать мочу, а не кровь?

С.М. – ПСА не является специфическим опухолевым маркером, поэтому не следует пытаться выражать его

диагностическую значимость в процентах. Однако результаты его внедрения в медицинскую практику были настолько ощутимы, что сегодня мы говорим об эпохах «до ПСА» и «после ПСА». В настоящее время выявлены молекулярные формы ПСА, которые не требуют инвазивного забора материала для исследования. Изучаются другие белки и некоторые нуклеиновые субстанции, но до настоящего времени их специфичность и эффективность либо не является доказанной, либо они слишком дороги для массовых скрининговых программ. Надеюсь, что в ближайшем будущем мы получим новый диагностический продукт, который нас будет устраивать в большей степени, но это не уменьшает роль ПСА. Начиная с 80-х годов прошлого столетия этот метод существенно изменил ситуацию, связанную со своевременным выявлением РПЖ. Я думаю, что внедрение данного маркера в клиническую практику является одним из самых значимых событий в онкоурологии.

– Расскажите, пожалуйста, о современных российских стандартах лечения рака предстательной железы. В какой степени они соответствуют международным стандартам?

И.Р. – В РФ лечение РПЖ на всех стадиях развития заболевания в целом существенно не отличается от стран Европы и Северной Америки. В отдельных случаях регистрация новых препаратов, созданных зарубежными компаниями, в нашей стране может несколько запаздывать, но на определенном этапе мы их получаем и активно используем. В РФ рекомендации по лечению злокачественных новообразований обновляются ежегодно с обязательным учетом всех достижений мировой науки и практики. Что касается лечения РПЖ, то наши практикующие врачи – онкологи и урологи, а также организаторы здравоохранения ориентируются на рекомендации ассоциации химиотерапевтов (RUSSCO) и онкоурологов.

– Каковы принципы лечения гормонально-зависимого РПЖ в настоящее время? Как эволюционировала терапия РПЖ со времени первого описания его гормональной зависимости?

С.М. – В течение длительного времени лечение гормонально-зависимого РПЖ заключалось в терапии, направленной на снижение уровня тестостерона. Это могла быть хирургическая кастрация или медикаментозная андрогенная депривация с использованием одной из двух групп препаратов – агонистов или (реже) антагонистов ЛГРГ (лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона). Как дополнение к кастрации применяют антиандрогены – препараты, которые блокируют связь половых гормонов с андрогенным рецептором и тем самым замедляют прохождение сигнала на пролиферацию опухолевой клетки и усиливают эффект кастрационной терапии. В качестве самостоятельного вида лечения в монотерапии антиандрогены не рекомендованы к применению и назначаются только на фоне кастрационной терапии.

– В 2004 г. препарат из группы таксанов – доцетаксел стал основным цитостатическим агентом в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Какое место сегодня доцетаксел занимает в лечении метастатического кастрационно-резистентного РПЖ?

И.Р. – Действительно, в течение длительного времени ни один цитостатический препарат не показал своего значимого противоопухолевого эффекта при РПЖ. Только начиная с 2004 г., после завершения двух больших протокольных исследований по применению доцетаксела при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ), было доказано его положительное влияние на общую выживаемость больных. Это позволило включить данный препарат в рекомендации по лечению КРРПЖ. До настоящего времени доцетаксел является единственным цитостатическим агентом в терапии первой линии лечения мКРРПЖ. Следует отметить, что уже в текущем десятилетии в РФ появилась возможность применения второго цитостатика также из группы таксанов – кабацитаксела. Этот препарат оказался эффективным во второй линии цитостатической терапии, т. е. уже после прогрессирования опухолевого процесса на фоне введения доцетаксела, что позволило еще больше увеличить продолжительность жизни больных.

– В практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) 2016 г. и рекомендации Европейской ассоциации урологов 2017 г. включен режим терапии пациентов на базе комбинации доцетаксела в дополнение к андрогенной депривационной терапии (АДТ). Каким пациентам показана данная схема лечения?

С.М. – Следует отметить, что цитостатическая и любая другая терапия при мКРРПЖ проводится обязательно в условиях андрогенной депривации. А ваш вопрос относится к лечению еще и гормонозависимого РПЖ. В течение почти двух лет мы успешно используем схему лечения, при которой на фоне кастрационной терапии уже в самом начале лечения рака простаты при наличии метастазов дополнительно назначается доцетаксел.

Целесообразность такого подхода на протяжении последних лет активно обсуждалась исследователями и врачами многих стран. Сторонники комбинированного использования гормональной и химиотерапии приводили 2 основных аргумента: ранняя элиминация андроген-независимых клеток приводит к более длительному ответу (ремиссии) на гормональную терапию; состояние некоторых больных, страдающих КРРПЖ, не позволяет провести химиотерапию.

Следует отметить, что в настоящее время закончились исследования по целесообразности применения гормональной терапии второй линии при сохранении чувствительности опухоли к кастрационной терапии, и, видимо, уже в ближайшее время этот лечебный прием может стать общепринятым, но сегодня мы используем комбинацию андрогенной депривации и химиотерапию доцетакселом.

– Какие последние клинические исследования (КИ) подтверждают эффективность этого метода?

С.М. – Эффективность такого подхода была доказана тремя крупными международными исследованиями, наиболее показательным из которых, на мой взгляд, является CHAARTED, в котором изучали эффективность химиотерапии доцетакселом в сочетании с АДТ у больных метастатическим РПЖ. В нем был проведен анализ результатов лечения почти 800 пациентов, одна половина из которых получала гормональную терапию (ГТ) и доцетаксел (6 курсов с периодичностью введения препарата 1 раз в 3 недели), а вторая – только ГТ. Последующее наблюдение заключалось в основном в оценке показателей безрецидивной выживаемости (т.е. времени до прогрессирования опухолевого процесса) и общей выживаемости больных. Учитывали также изменение уровня ПСА, время до биохимического рецидива, характер и выраженность побочных эффектов, переносимость лечения и качество жизни больных в течение первых 12 мес. терапии. Практически по всем параметрам доказана эффективность проводимого лечения у больных, которые получали цитостатик на фоне ГТ. Показатели общей выживаемости составили 57,6 и 44,0 мес. в группе комбинированного лечения и группе ГТ соответственно. Особенно впечатляющей оказалась разница в общей выживаемости у больных с высокой степенью распространенности метастатического процесса, которая достигла 17 мес. (комбинированная группа – 49,2 мес. и группа ГТ – 32,2 мес.). Переносимость проводимой терапии оказалась достаточно удовлетворительной в обеих группах.

Был сделан вывод о том, что комбинация стандартной ГТ и 6 курсов химиотерапии доцетакселом значительно улучшают общую выживаемость в сравнении с ГТ в монорежиме у больных с гормончувствительным РПЖ.

Показанием к назначению комбинации ГТ и шести курсов химиотерапии может служить наличие метастатического РПЖ у каждого пациента, который может перенести лечение доцетакселом по состоянию своего здоровья. Еще раз повторяю, что особенно большую разницу в положительном эффекте при использовании этой комбинации мы получаем у больных с большим количеством метастазов и при более злокачественных, агрессивных формах опухоли. После завершения шести курсов доцетаксела мы оставляем пациенту только кастрационную терапию и продолжаем её длительное время.

И.Р. – В отдельных случаях при хорошей переносимости доцетаксела мы продолжаем химиотерапию на фоне андрогенной депривации до 9 курсов – это допущено и в уже обсуждаемом нами исследовании CHAARTED. Создается впечатление, что этим лечебным приемом мы можем улучшить результаты лечения и в еще большей степени отодвинуть время наступления кастрационной резистентности.

В нашей практической работе мы чаще всего используем генерические формы доцетаксела (например, таутакс). В инструкции по применению этих препаратов

не указаны показания к лечению гормончувствительного РПЖ, поскольку этот документ был написан задолго до того, как появилась методика, но пусть это не останавливает врачей-химиотерапевтов, поскольку у нас нет оснований разделять лекарственные формы доцетаксела по различным клиническим ситуациям его практического применения в зависимости от торгового наименования.

– Можно ли использовать доцетаксел при кастрационной резистентности, если на первом этапе больной уже получал этот препарат.

С.М. – Можно, если состояние больного позволяет провести это лечение, и прошло достаточное количество времени (обычно около года) после его отмены. Кстати, к лечению доцетакселем можно возвращаться повторно после длительного применения абиратерона ацетата или энзолутамида. Дозировка препарата во всех случаях одинакова – 75 мг на 1 кв. м поверхности тела один раз в 3 недели на фоне преднизолона. Значительно реже используются чуть менее токсичная, но и чуть менее эффективная схема с еженедельным введением препарата по 30 мг на 1 кв. м.

После завершения двух больших протокольных исследований по применению доцетаксела при мКРРПЖ было доказано его положительное влияние на общую выживаемость, что позволило включить данный препарат в рекомендации по лечению КРРПЖ. До настоящего времени доцетаксел является единственным цитостатическим агентом в терапии первой линии лечения мКРРПЖ

– Ведутся ли сегодня исследования по поиску новых подходов к лечению РПЖ? На что они направлены?

И.Р. – Почему только поиск новых подходов? Некоторые новые ЛС уже зарегистрированы и активно используются. У нас уже есть 2 зарегистрированных и применяемых в клинике лекарственных препарата, действие которых основано на влиянии на так называемую андрогенную ось (мы их уже упоминали). Их механизм действия также связан либо с более глубоким подавлением синтеза тестостерона в организме больного (в т. ч. и синтезируемым непосредственно опухолевой клеткой из холестерина), либо с препятствием к поступлению андрогенного рецептора в ядро опухолевой клетки и взаимодействия с ее генетическим аппаратом.

В многоцентровых КИ показаны возможности увеличения продолжительности жизни больных с кастрационно-резистентным РПЖ, как до применения цитостатической терапии, так и после – в случае ее недостаточной эффективности. Эти препараты в той или иной мере доступны и нашим больным.

Эти препараты мы применяем либо сразу после регистрации у пациента кастрационной резистентности, либо

назначаем сначала химиотерапию, а уже после того, как доцетаксел перестал оказывать свой лечебный эффект, переходим на один из этих препаратов.

До настоящего времени четко не определен вопрос о последовательности применения доцетаксела и гормональной терапии второй линии (абиратерона ацетат или энзолутамид). Считается, что если период ответа на кастрационную терапию был достаточно длительным – более 14–16 мес., то вероятность положительного ответа на применение ГТ второй линии будет выше. Если период ответа на кастрационную терапию был короче, агрессивность опухолевого роста выше, если имеются боли, обусловленные метастазами, и есть необходимость получить быстрый ответ на лечение, то предпочтительнее использовать химиотерапию доцетакселем.

Уже в ближайшее время в нашей стране будет зарегистрирован лекарственный агент на основе радия 223 – изотопа, который избирательно накапливается в костных метастазах и повреждает находящиеся там опухолевые клетки, – принципиально новый вариант таргетной противоопухолевой терапии.

– Какой Вы видите терапию будущего?

И.Р. – Онкологическая наука и практика не стоят на месте, и в течение последних лет появилось и активно развивается новое направление системного лечения злокачественных опухолей – иммунотерапия. Создание новых препаратов в этой области стало возможным после получения новых данных о белках, вовлеченных в механизмы противоопухолевого иммунитета в организме человека и животных. Теоретические изыскания, подтвержденные лабораторными, экспериментальными и клиническими исследованиями, позволили создать целый ряд препаратов, принципиально отличающихся от всех предыдущих противоопухолевых агентов.

Некоторые из них уже одобрены и внедрены в клиническую практику за рубежом и в нашей стране. Но они, успешно применяясь в терапии различных онкологических заболеваний, не предназначены для лечения РПЖ. Между тем работа, направленная на существенное улучшение прогноза больных РПЖ, не прекращается.

С.М. – К сожалению, серьезных результатов в расширении возможностей иммунотерапии РПЖ пока не достигнуто (за исключением лишь одной вакцины, которая разрешена к применению только в США и, честно говоря, не обладает значимым эффектом). Продолжается поиск более эффективных вакцин. Хочется надеяться, что период ожидания будет недолгим, и тот прорыв в онкологии, который связан с иммунотерапией, коснется и РПЖ. Очень ждем чего-то нового в цитостатической и гормональной терапии РПЖ, и основания для этих ожиданий есть.



Беседовала Ирина ШИРОКОВА

С.В. МИШУГИН¹, к.м.н., А.А. ГРИЦКЕВИЧ², к.м.н., А.А. МОРДОВИН¹, И.Г. РУСАКОВ¹, д.м.н., профессор¹Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы²Научно-исследовательский институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГА СОМАТОСТАТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ОКТРЕОТИДА-ДЕПО НА ПОСЛЕДУЮЩУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ И ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАТ-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (М-КРРПЖ)

Лечение КРРПЖ является одной из наиболее сложных проблем в онкоурологии. До настоящего времени не определена оптимальная последовательность применения препаратов при лечении КРРПЖ. Цель исследования: оценка эффективности последовательных схем лечения при прогрессировании м-КРРПЖ: цитотоксической (доцетаксела) или гормональной терапии 2-й линии (абиратерона) после предшествующего лечения аналогом соматостатина пролонгированного действия (Октреотид-депо) и без него. Материалы и методы: в дизайн исследования включено 4 группы пациентов (170 больных). Первые две группы включали больных, получавших инициальное лечение Октреотидом-депо 30 мг перед применением химиотерапии и гормонотерапии 2-й линии, сравнивались с двумя группами первичной химио- и гормонотерапии, назначенных после прогрессирования м-КРРПЖ. Результаты: количество пациентов, у которых отмечено снижение уровня ПСА, стабилизация процесса, профиль переносимости, имели схожие показатели в группах, получавших доцетаксел в качестве как первой линии, так и после применения Октреотида-депо. Схожие данные зафиксированы и в группах, получавших абиратерон. Заключение: при анализе результатов лечения не было отмечено значимых отличий в группах, получавших доцетаксел или абиратерон в качестве второй линии после терапии Октреотидом-депо, с группами больных, получивших первичную цитотоксическую или гормонотерапию, что свидетельствует об отсутствии резистентности после применения аналога соматостатина пролонгированного действия к последующим схемам противоопухолевого лечения, что позволяет отодвинуть сроки начала химиотерапии или гормональной терапии 2-й линии КРРПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, аналоги соматостатина, андрогенная депривационная терапия, абиратерон, доцетаксел.

S.V. MISHUGIN¹, PhD in medicine, A.A. GRITSKEVICH², PhD in medicine, A.A. MORDOVIN¹, I.G. RUSAKOV¹, MD, Prof.¹Pletnev Municipal Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department²Vischnevsky Scientific and Research Institute of Surgery, Moscow

EVALUATION OF EFFECT OF PROLONGED ACTION SOMATOSTATIN ANALOGUE – OCREOTIDE-DEPO – ON THE FOLLOWING HORMONAL AND CYTOTOXIC THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER (M-CRPC)

Therapy of CRPC is one of the most difficult problems in oncology. Until now the optimal consequence of use of drugs in CRPC is not determined. Study objective: evaluation of effectiveness of sequential therapeutic schemes in progression of m-CRPC: cytotoxic (Docetaxel) or second-line hormonal therapy (Abiraterone) after previous treatment by an analogue of prolonged action somatostatin (Octreotide-depo) and without it. Materials and methods: the study design included 4 groups of patients (170 subjects). The first two groups included patients who received initial therapy by Octreotide-Depo 30 mg before chemotherapy and second line hormone therapy, compared to two groups of primary chemical and hormone therapy indicated after progression of m-CRPC. Results: the number of patients in whom the reduction of PSA concentration, process stabilization, tolerability profile were analogous in groups receiving Docetaxel as the first-line therapy and in the group after administration of Octreotide-depo. Analogous data were registered in groups who administered Abiraterone. Conclusion: the analysis of the therapeutic results didn't demonstrate any significant differences in groups that received Docetaxel or Abiraterone as the second-line therapy after administration of Octreotide-Depo with groups of patients with received first-line cytotoxic or hormone therapy, which means lack of resistance after application of the prolonged action somatostatin analogue to subsequent schemes of anti-tumour therapy, which allows delaying the dates of the second line chemical or hormonal therapy of CRPC.

Keywords: castration refractory prostate cancer, somatostatin analogues, androgenous deprivation therapy, Abiraterone, Docetaxel.

ВВЕДЕНИЕ

В 2016 г. в РФ поставлено на учет более 37 тыс. больных с раком предстательной железы (РПЖ), 42,5% из которых имели местнораспространенные и метастатические формы [1]. В связи с высокой гормональной зависимостью этой опухоли андрогенная депривационная терапия (АДТ) уже в течение 75 лет является наиболее часто используемым вариантом лечения этого заболевания [2].

Снижение уровня тестостерона тормозит передачу сигнала на пролиферацию андрогенным рецептором (АР) от мембраны до генетического аппарата клетки, однако через определенное время (в среднем 18–26 мес.) опухолевые клетки становятся резистентными к АДТ, что свидетельствует о реактивации АР за счет целого ряда механизмов – гиперэкспрессии и мутации, усиления кофакторов АР, развития вариантов сплайсинга и др. Прогрессирование кастрат-резистентного РПЖ (КРРПЖ) остается зависимым от АР за счет развития активации сигнального пути: амплификации АР, приобретения им функциональных мутаций, восходящей регуляции ферментов биосинтеза андрогенов [3].

Изучение механизмов развития резистентности к АДТ позволило определить пути ее преодоления за счет дополнительных вариантов воздействия на андрогенную ось – внедрен в клиническую практику абиратерона ацетат – селективный, необратимый ингибитор продуктов гена CYP 17 – стимулятора биосинтеза андрогенов. Препарат блокирует не только эндокринный синтез андрогенов в яичках и надпочечниках, но и интракринный синтез тестостерона непосредственно опухолевыми клетками из холестерина, что характерно на этапе КРРПЖ [4].

Появился энзалутамид – антиандроген второго поколения, который блокирует все три этапа сигнального пути в опухолевой клетке: связывание андрогенов с АР, транслокацию АР в ядро, связывание АР с ДНК и активацию транскрипции [5].

Помимо препаратов, непосредственно влияющих на андрогенную ось, появились лекарственные агенты с другими механизмами противоопухолевой активности.

Сипулейцел Т – вакцина, приготовленная из собственных антигенпрезентирующих клеток пациента [6].

Радий 223 – таргетный радиофармпрепарат, альфа-излучающий изотоп щелочноземельного металла радия, который фокусируется избирательно на активных участках ремоделирования кости, нацеливаясь, таким образом, на костные метастатические очаги [7].

В 2004 и 2010 гг. появились последовательно 2 цитотоксических лекарственных агента из класса таксанов, показавших, как и все упомянутые выше препараты, возможность повышения общей выживаемости больных с КРРПЖ [8].

Следует отметить, что, несмотря на проведение достаточно большого количества клинических исследований, до настоящего времени не определена оптимальная последовательность применения этих препаратов, не все они зарегистрированы в РФ, отсутствует достаточная

доступность к ним (абиратерон, энзалутамид, кабазитацел) в практической работе у врачей-онкологов в различных регионах нашей страны.

В этой связи в настоящее время сохраняет свою актуальность применение зарегистрированного в РФ и одобренного к применению при лечении КРРПЖ аналога соматостатина пролонгированного действия Октреотида-депо [9–10].

В процессе АДТ формируется нейроэндокринная дифференцировка опухолевых клеток, что является одной из важных причин возникновения кастрационной резистентности. Нейроэндокринные клетки не пролиферируют, не содержат АР, ПСА – негативны, секретируют ряд нейропептидов, таких как хромогранин-А. Аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид, ланреотид) ингибируют рост клеток РПЖ, что показано в эксперименте, оказывая не прямое антигормональное (за счет обратной связи) и прямое антимитотическое действие.

Создание четкой схемы определения последовательности различных препаратов при КРРПЖ осложняется тем, что применение абиратерона, например, может вызвать перекрестную резистентность к энзалутамиду и даже таксанам, цитотоксический эффект которых, как было показано, влияет и на активность андрогенных рецепторов, также могут иметь перекрестную резистентность с энзалутамидом и абиратероном. Исследований по возможности возникновения перекрестной резистентности аналогов соматостатина пролонгированного действия (Октреотид-депо) с другими препаратами при лечении КРРПЖ не проводилось.

Задачей нашей работы явилась оценка возможности сохранения частоты и длительности противоопухолевого эффекта абиратерона и доцетаксела после применения Октреотида-депо в первой линии терапии КРРПЖ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка продолжительности ответа эффективности цитотоксической (доцетаксел) или гормональной терапии 2-й линии (абиратерон) у пациентов с метастатическим КРРПЖ, после прогрессирования на фоне лечения Октреотидом-депо и у пациентов, которым доцетаксел или абиратерон применялись в качестве первичной терапии при установлении кастрат-резистентной фазы РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2011 г. по декабрь 2016 г. на базе ГКБ им. Д.Д. Плетнева, структурного подразделения ГКБ им. Д.Д. Плетнева «Онкодиспансер №3», проведено ретроспективное исследование, которое включало 170 пациентов с метастатическим КРРПЖ, которые были разделены на 4 группы:

■ первая группа (n = 84) – больные получали после регистрации кастрационной резистентности Октреотид-депо, а после прогрессирования начиналось лечение доцетакселем;

- вторая группа (n = 60) получала доцетаксел как вариант лечения 1-й линии мКРПЖ;
- третьей группе пациентов (n = 16) проводилось лечение абиратероном после прогрессирования заболевания на фоне Октреотида-депо;
- четвертая группа (n = 10) получала абиратерон и преднизолон в качестве 1-й линии терапии КРПЖ.

Уровень тестостерона у всех больных был <1,7 нмоль/л – доминирующее условие наличия фактора гормон-резистентности. 100 пациентам (больные 1-й и 3-й групп) до проведения цитотоксической терапии или лечения абиратероном при установке кастрат-резистентности в качестве первой линии использовался Октреотид-депо в дозе 30 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно в сочетании с пероральным применением дексаметазона: 4 мг/сут в течение первого месяца, 2 мг/сут в течение следующих 2 недель терапии, затем 1 мг/сут – в качестве поддерживающей дозы до момента прогрессирования. Количество курсов до прогрессирования варьировало от 4 до 12 (среднее $6,2 \pm 3,3$).

Доцетаксел использован в дозе 75 мг на кв. м на фоне преднизолона.

Абиратерон использовали перорально 1 г/сут.

Средний возраст пациентов исследуемых групп составил 67,8 лет (диапазон 49–78 лет). Данные по уровню ПСА в группах до лечения представлены в *таблице 1*.

В наблюдении участвовали пациенты РПЖ с метастазами в кости скелета и регионарные лимфатические узлы. Больные с метастазами в паренхиматозные органы и отдаленные лимфатические узлы, с выраженным болевым синдромом, быстрым нарастанием метастатического процесса в исследование не включались.

Среднее время от момента установленного диагноза до формирования кастрат-резистентной фазы составило у пациентов 1-й группы 28,1 месяца, 2-й – 24,3 месяца, 3-й – 26,5 месяца и у больных 4-й группы – 37,2 месяца.

Время положительного ответа на лечение Октреотидом-депо 30 мг не зависело от показателя Глисона и составило от 4 до 13 месяцев – 7,6 мес. $\pm$ 2,4 мес.

Доцетаксел применяли в дозе 75 мг/м² поверхности тела в 0,9% физиологическом растворе внутривенно капельно в течение 1 ч каждые три недели на фоне преднизолона 10 мг/сут в течение всего периода лечения преднизолоном.

Абиратерон назначали перорально в ежедневной дозе 1 000 мг в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут.

Проведение лечения у исследуемых пациентов продолжалось до появления признаков прогрессирования – клинического и/или радиологического. Рост уровня ПСА при отсутствии клинического и/или радиологического прогрессирования не являлся основой для отмены лечения при отсутствии значительного ухудшения качества жизни больного.

Количество курсов доцетаксела варьировало от 5 до 13 у пациентов 1-й и 2-й групп. Распределение пациентов в зависимости от количества проведенных курсов представлено в *таблице 3*.

Показатель безрецидивной выживаемости для 1-й и 2-й групп отражен на *рисунке 1*.

Согласно полученным данным, безрецидивная выживаемость в группах не имела статистически достоверных различий ($p > 0,05$), а медиана для обеих групп составила 7 месяцев.

В группе 3 и 4, получавших абиратерон ацетат + преднизолон, количество месяцев до отмены лечения составило от 6 до 18 (12 $\pm$ 1,8 мес.).

При сравнении продолжительности безрецидивного периода в группах 3 и 4 (*рис. 2*) также не было обнаружено достоверных статистических различий ($p > 0,05$); медиана выживаемости до прогрессирования в обеих группах равнялась 8 месяцам.

Таблица 1. Уровень ПСА в группах до лечения

Показатели	Доцетаксел + преднизолон после Октреотида-депо	Доцетаксел + преднизолон	Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо	Абиратерон + преднизолон
ПСА, нг/мл	4,1–101,7	8,1–123,0	6,4–87,4	14–104,1
ПСА (средний уровень)	43,2	51,8	53,2	68,7

Таблица 2. Распределение больных по шкале Глисона

	6	7	8–10	Всего
Доцетаксел + преднизолон после Октреотида-депо	46 (54,8%)	30 (35,7%)	8 (9,5%)	84 (100%)
Доцетаксел + преднизолон	30 (50%)	22 (36,7%)	8 (13,3%)	60 (100%)
Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо	9 (56,25%)	5 (31,25%)	2 (12,5%)	16 (100%)
Абиратерон + преднизолон	5 (50%)	2 (20%)	3 (30%)	10 (100%)

Таблица 3. Распределение больных по количеству курсов доцетаксел + преднизолон

Количество курсов	5–6	7–8	9–10	11–13
Доцетаксел + преднизолон после Октреотида-депо (n = 84)	40 (47,6%)	28 (33,3%)	12 (14,3%)	4 (4,8%)
Доцетаксел + преднизолон (n = 60)	27 (45%)	18 (30%)	12 (20%)	3 (5%)

№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

60%*

снижение уровня ПСА²

88%*

отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²

80%*

уменьшение или отсутствие болевого синдрома²

85%*

объективный положительный ответ на лечение¹

РУ №ЛС-001945-03811



Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* — % количества пациентов.

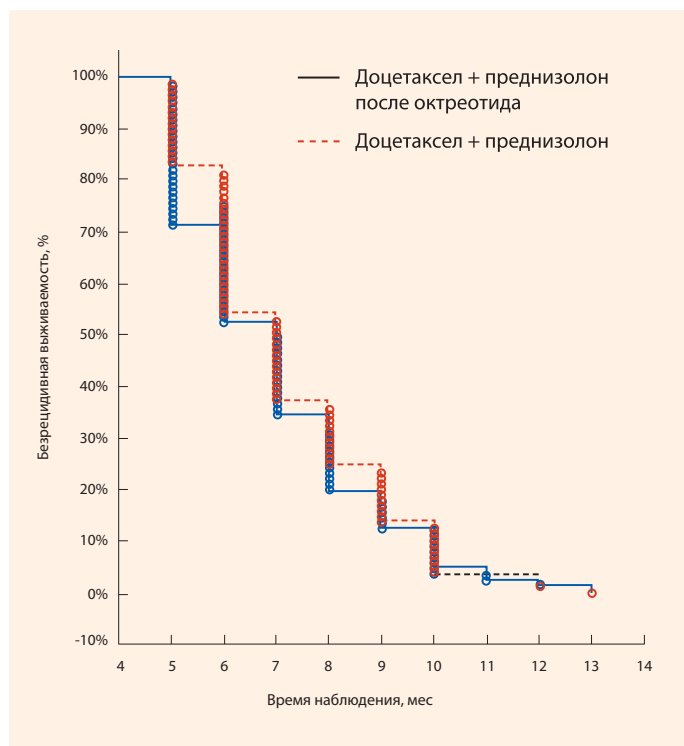
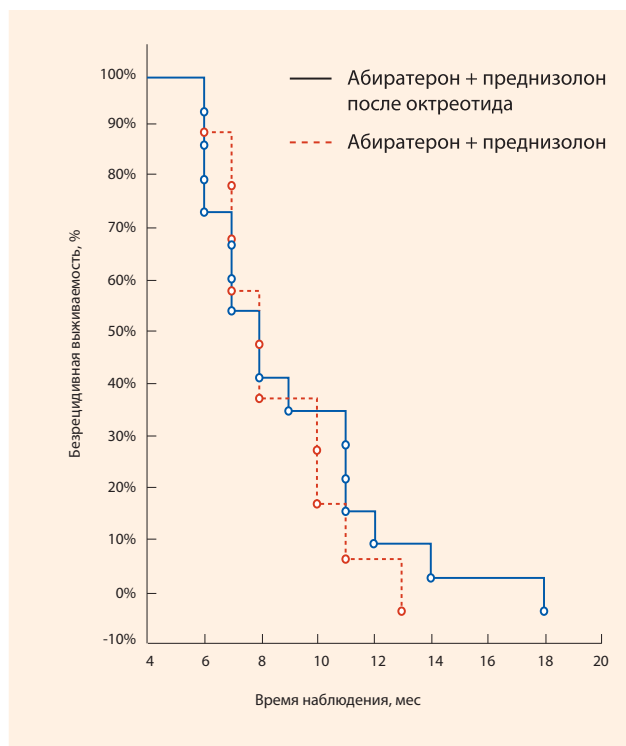
1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва. 2009

2. И.Г. Русаков, А.А. Гришечкин «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/ Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.

АО ФАРМ-СИНТЕЗ
121357, Москва, улица Вереysкая, 29, 134
Тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru



**Ф А Р М
С И Н Т Е З**

Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость в группах 1 и 2**Рисунок 2.** Безрецидивная выживаемость в группах 3 и 4**Таблица 4.** Распределение больных по количеству месяцев лечения абиратероном + преднизолоном

Количество месяцев	6–8	9–11	12–15	16–18
Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо (n = 16)	9 (56,25%)	4 (25%)	2 (12,5%)	1 (6,25%)
Абиратерон + преднизолон (n = 0)	6 (60%)	3 (30%)	1 (10%)	0

Таблица 6. Нежелательные явления в процессе лечения по схеме «абиратерон + преднизолон»

Нежелательное явление	Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо (n = 16)	Абиратерон + преднизолон (n = 10)
Гипертензия	2 (12,5%)	1 (10%)
Отеки	2 (12,5%)	2 (20%)
Гипокалиемия	1 (6,25%)	–
Нарушение функции печени	1 (6,25%)	–
Общее количество	6 (37,5%)	3 (30%)

Таблица 5. Динамика уровня ПСА

Динамика ПСА	Доцетаксел + преднизолон после Октреотида-депо (n = 84)	Доцетаксел + преднизолон (n=60)	Абиратерон + преднизолон после Октреотида-депо (n = 16)	Абиратерон + преднизолон (n=10)
Снижение ПСА >50%	35 (41,7%)	32 (53,3%)	5 (31,25%)	4 (40%)
Снижение ПСА >80%	20 (23,8%)	13 (21,7%)	3 (18,75%)	2 (20%)
Стабилизация ПСА	14 (16,7%)	7 (11,7%)	5 (31,25%)	3 (30%)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все больные после 4–6 курса доцетаксела нуждались в сопроводительной терапии с стимуляцией лейкопоэза.

Традиционным основополагающим критерием ответа на лечение РПЖ является динамика уровня ПСА (табл. 5). У большей части больных в группе «Доцетаксел после Октреотида-депо» (41,7 и 23,8%) отмечено снижение ПСА на 50 и 80% соответственно, стабилизация ПСА отмечена у 14 (16,7%) больных. После лечения доцетакселем в качестве первой линии снижение уровня ПСА на 50 и 80% произошло у 53,3 и 21,7%, стабилизация у 11,7%. В 3 и 4 группах снижение ПСА на 50% было зафиксировано у 31,25 и 40% больных соответственно, а понижение на 80% и более в 18,75 и 20% случаев. Стабилизация уровня ПСА в группе «Абиратерон после Октреотида-депо» отмечено у 5 больных (31,25%), а в группе «Абиратерон» – у 3 (30%).

Учитывая удовлетворительный профиль переносимости Октреотида-депо, на сегодняшний день можно с уверенностью говорить о целесообразности проведения терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия перед химиотерапевтическим лечением доцетакселем или терапией ингибитором биосинтеза андрогенов абиратероном. Это позволяет отодвинуть сроки начала химиотерапии доцетакселем или гормональной терапией 2-й линии КРРПЖ.

Во время проведения лечения исследуемым пациентам проводился мониторинг переносимости применяемой терапии. Из-за выраженной миелоидной токсичности схемы цитотоксической терапии прекращены в 1-й группе 8 пациентам (9,5%), 7 больным во 2-й группе

(11,7%). У 2 больных 1-й группы наблюдали аллергическую реакцию в месте введения препарата. У 1 больного 2-й группы отмечено головокружение после первого введения доцетаксела (далее не повторялось). Редукция доз препарата была проведена в 18 (21,4%) случаях в 1-й группе и в 16 (26,7%) в группе 2 по причине тяжелой нейтропении. Двум пациентам в 1-й группе лечение было прекращено из-за отеков, спровоцированных сердечной недостаточностью.

При применении абиратерона отмечен удовлетворительный профиль переносимости препарата в обеих сравниваемых группах. Лишь в одном случае в группе 3 терапия была прервана из-за 3-кратного повышения уровня трансаминаз. Другими наиболее частыми нежелательными явлениями были гипертензия, отеки, гипокалиемия (табл. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов лечения не было отмечено значимых отличий в группах, получавших доцетаксел или абиратерон в качестве второй линии после терапии аналогом соматостатина пролонгированного действия, с группами больных, получивших цитотоксическую или гормонотерапию в качестве первой линии, как в эффективности, так и переносимости лечения. Данный факт свидетельствует об отсутствии развития резистентности после применения Октреотида-депо к последующим схемам противоопухолевого лечения. Учитывая удовлетворительный профиль переносимости Октреотида-депо, на сегодняшний день можно с уверенностью говорить о целесообразности проведения терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия перед химиотерапевтическим лечением доцетакселем или терапией ингибитором биосинтеза андрогенов абиратероном. Это позволяет отодвинуть сроки начала химиотерапии доцетакселем или гормональной терапией 2-й линии КРРПЖ.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. М., 2017.
- Матвеев В.Б., Бабаев Э.Р. Сравнительный анализ результатов постоянной и интермиттирующей гормонотерапии распространенного рака предстательной железы. *Онкоурология*, 2011, 1: 51–56.
- Zarif J.C. The importance of nonnuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*, 2016, 28: 348–356.
- De Bono JS, Oudard S, Orgadurad M et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364: 1995–2005.
- Thompson D, Charnley N, Parikh O. Enzalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur. J. Cancer*, 2014, 50: 1040–1041.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363: 411–422.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 213–223.
- Al Nakoussi N, Le Moulec S, Albiges L et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur. Urol.*, 2015, 68: 228–235.
- Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2012, 1: 73–6.
- Колесников Г.П., Семков А.С., Быстров А.А., Наумова И.Н. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы – эффективность и переносимость. *Онкоурология*, 2016, 3(12): 96–101.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БРЕНТУКСИМАБОМ ВЕДОТИНОМ

ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Современные программы терапии первой линии позволяют излечить около 80% больных классической лимфомой Ходжкина при любой стадии заболевания, однако 10–30% больных оказываются рефрактерными и нуждаются в продолжении лечения. Стандартом лечения рецидивов или резистентных форм классической лимфомы Ходжкина является химиотерапия второй линии с высокодозной консолидацией под защитой аутологичных стволовых клеток крови, но эффективность такой терапии не превышает 50% для всей группы рефрактерных больных. Появление препаратов таргетного действия, специфичных для опухолевых клеток Березовского – Рид – Штернберга, открывает новые перспективы в лечении классической лимфомы Ходжкина. В статье приводится обзор исследований по применению нового таргетного препарата брентуксимаба ведотина при лечении рецидивов и рефрактерных форм классической лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: брентуксимаб ведотин, классическая лимфома Ходжкина, рецидив, лечение.

E.A. DEMINA, MD, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

TARGETED THERAPY WITH BRENTUXIMAB VEDOTIN IN RELAPSED AND REFRACTORY FORMS OF CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

Modern first-line therapy programs can cure about 80% of patients with classical Hodgkin lymphoma at any stage of the disease, but 10–30% of patients is refractory and need to continue treatment. The treatment standard for relapsed or refractory forms of classical Hodgkin lymphoma is the second-line chemotherapy with high-dose consolidation under the protection of autologous blood stem cells, but the efficacy of such therapy does not exceed 50% for the entire group of refractory patients. The release of target drugs specific for Berезovsky-Reed-Sternberg tumor cells opens up new prospects for the treatment of classical Hodgkin lymphoma. The article reviews the studies of the use of a new target drug Brentuximab Vedotin for the treatment of relapsed and refractory forms of classical Hodgkin lymphoma.

Keywords: brentuximab vedotin, classical Hodgkin lymphoma, relapse, treatment.

Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) стала одним из первых онкологических заболеваний, для которого была доказана возможность излечения при любой стадии. Использование многокомпонентной стратегии терапии, включающей комбинацию различных химиопрепаратов и лучевую терапию, увеличило 10-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП) до 70–90% даже в группе больных с распространенными стадиями [1, 2]. Однако рецидивы возникают у 10–30% больных и зависят от комплекса прогностических факторов перед началом лечения и интенсивности терапии первой линии. Современным стандартом лечения в случае неудачи терапии первой линии является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ВХТ с аутоТСКК), однако этот метод лечения позволяет достичь длительных ремиссий только у половины больных с рецидивом КЛХ. Прогноз становится крайне неблагоприятным при прогрессировании или раннем рецидиве (в течение 12 месяцев) после ВХТ – медиана общей выживаемости чуть более года [2, 3]. Недостаточная эффективность современных программ второй линии, которые используются при резистентных формах болезни, определила необходимость поиска новых возможностей лечения этой группы больных КЛХ.

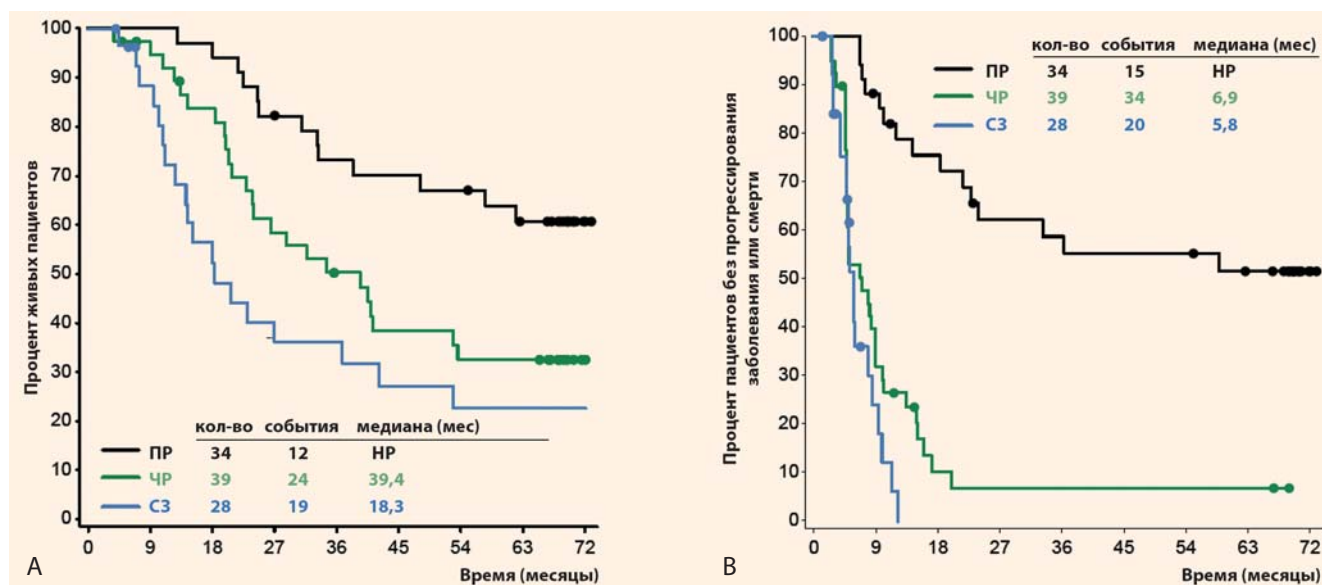
В последние десятилетия исследование патогенеза различных опухолевых заболеваний дало новое направление

для их лечения: создание целой группы таргетных препаратов позволило значительно улучшить эффективность терапии многих опухолей.

Наличие специфической мишени (CD30+ – рецепторов) на клетках Березовского – Рид – Штернберга, опухолевых клетках при КЛХ известно уже около 30 лет. В нормальной клеточной популяции экспрессия CD30 представлена на относительно небольшой части активированных В-клеток, Т-клеток и эозинофилов, поэтому клетки Березовского – Рид – Штернберга являются идеальной мишенью для терапии CD30-моноклональными антителами [4, 5]. Однако создать высокоэффективный таргетный препарат для этого заболевания длительное время не удавалось: самостоятельный противоопухолевый эффект у двух препаратов CD30-моноклональных антител разных производителей оказался незначительным: объективный ответ при монорежиме достиг лишь 6% (MDX-060) или не отмечался совсем (SGN-30) [6, 7]. Только идея использовать CD30-моноклональное антитело (SGN-30) в качестве транспортного средства для доставки высокоэффективного противоопухолевого препарата с антимитотическим действием монометилаури-статина Е (ММАЕ) непосредственно в опухолевую клетку оказалась плодотворной [8–10]. Новый таргетный препарат получил название брентуксимаб ведотин (BV).

Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат, состоящий из CD30-моноклонального антитела, соединен-

Рисунок 1. Общая выживаемость (А) и выживаемость без прогрессирования (В) в зависимости от достижения наилучшего эффекта у больных КЛХ с рецидивом после ВХТ с аутоТСКК, получавших монотерапию BV



Эффективность (продолжение): медианные показатели ОШ (отношение шансов), ВБП (выживаемость без прогрессирования) и ЧР (частичная ремиссия) у пациентов с ПР (полная ремиссия) (n = 34). ОШ по наилучшему ответу. ОШ за 5 лет: 64% (95% ДИ (доверительный интервал): 48%, 80%). ВБП по наилучшему ответу. ВБП за 5 лет: 52% (95% ДИ: 34%, 69%). Цитирование по Younes A, et al. J Clin Oncol, 2012, 30: 2183-9 [13]

ного при помощи линкера с монометилауристатином E. Механизм действия BV заключается в следующем: конъюгат доставляет цитотоксический агент MMAE к клеткам-мишеням, антитело CD30 связывается с CD30-рецептором на поверхности клеток Березовского – Рид – Штернберга, поступает в клетку и перемещается к лизосомам. В лизосоме разрушается линкер и высвобождается MMAE, который ингибирует полимеризацию тубулина в клеточном веретене, вследствие чего блокируется переход клетки из фазы G2 в фазу М клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на этом этапе вызывает апоптоз опухолевой клетки [11, 12].

Уже в первом многоцентровом исследовании II фазы в монорежиме BV показал свою высокую эффективность. В это базисное исследование было включено 102 больных рефрактерной/рецидивирующей КЛХ с крайне неблагоприятным прогнозом: все ранее получили ВХТ с аутоТСКК, но эффект либо не был достигнут (42%), либо возник ранний рецидив – 58% больных, 11% больных получили высокодозную химиотерапию дважды [12]. Медиана времени от проведения аутоТГСК до прогрессирования заболевания была очень короткой, чуть больше полугода – 6,7 месяца.

Полный курс лечения состоял из 16 введений: BV вводился в течение 30 минут внутривенно в дозе 1,8 мг/кг каждый 21 день. Лечение заканчивалось ранее, если выявлялось прогрессирование заболевания, непреодолимая токсичность или больной отказывался от продолжения лечения. Медиана числа проведенных циклов лечения составила 9 (от 1 до 16) [12, 13].

Общий объективный ответ (полные и частичные ремиссии) констатирован у 75% больных, в том числе полные ремиссии (ПР) у 34% больных и еще у 22% больных

достигнута стабилизация заболевания. Ответ на терапию брентуксимабом выявлялся достаточно быстро: медиана времени до достижения объективного ответа составила 5,7 нед. (от 5,1 до 56 нед.), а медиана времени до полной ремиссии – 12 нед. [13]. Полная ремиссия в большинстве случаев была достигнута к 7-му циклу лечения, но у отдельных больных – после 16 циклов [12]. Аллогенную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток в качестве консолидации после монотерапии BV получили 6 больных с ПР, 4 из них остаются в полной ремиссии [12].

Отдаленные результаты оценены через 5 лет после введения последней дозы BV последнему, включенному в исследование больному, к этому сроку медиана наблюдения достигла 35,1 мес. По литературным данным, во всей группе больных 5-летняя общая выживаемость (5-ОВ) составила 41%, а медиана ОВ – 40,5 мес. против 1,3 года при стандартных программах лечения [3, 12, 14, 15]. Особенно интересным оказался тот факт, что в группе больных с полной ремиссией медиана ОВ вообще не была достигнута, а 3-ОВ составила 73%. Кроме того, медиана ОВ превысила литературные данные как в группе с частичной ремиссией (39,4 мес.), так и в группе со стабилизацией процесса – 18,3 мес. [15]. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе в целом составила 9,3 мес. У больных с ПР медиана до прогрессирования также не была достигнута (3-ВБП – 58%), а в группах с частичной ремиссией и стабилизацией составила 6,9 и 5,8% соответственно (рис. 1) [15].

Очень важным оказался тот факт, что у 18 больных (25% от всех больных с объективным ответом) в сроки от 29 до 56,2 мес. (медиана 53 мес.) от первого введения BV не возникло необходимости в проведении другой терапии КЛХ, а у 16 из них сохраняется ПР: у 4 после консолидации

Таблица 1. Результаты применения брентуксимаба ведотина у больных с рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина по национальным программам Named-Patient Program [адаптировано по 18]

Исследование	Число больных	Общий ответ (%)	Полные ремиссии (%)
Базисное Younes A., 13	102	75	34
Германия Rothe A., 19	45	60	22
Англия Gibb A., 20	18	72	17
Италия Zinzani PL 21	65	70,7	21,5
Франция Perrot A., 22	241	58	32

аллогенной трансплантацией и у 12 – без консолидации аллогенной трансплантацией (рис. 1) [13, 15].

Полученные в базисном исследовании высокие результаты были подтверждены в целом ряде исследований, проведенных в различных странах по методике Named Patient Program (табл. 1).

Наиболее интересные данные были опубликованы в самом большом из этих исследований, проведенном в 89 клиниках Франции и включившем 240 больных с рефрактерным и рецидивирующим течением КЛХ. Эта группа больных, в отличие от базисного исследования, была прогностически более тяжелой и включала 37 пациентов с рецидивом после аллогенной трансплантации и 51 больного, у которых в результате нескольких линий предшествующей терапии не удалось достичь ответа, достаточного для выполнения высокодозной консолидации [22, 23]. Лечение BV проводилось в таком же режиме, как и в базисном исследовании. По основным показателям результаты этого исследования подтвердили данные базисного (табл. 1). Наиболее интересными оказались результаты лечения BV в группе из 37 больных с рецидивом после аллогенной трансплантации, в которой общий ответ достиг 60,5%, а частота ПР – 39,5%. Кроме того, лечение BV позволило преодолеть резистентность и консолидировать достигнутый после 5–6 циклов эффект при помощи ауто- или аллотрансплантации у 57 из 240 пациентов – почти в четверти случаев. Медиана до прогрессирования у больных, получивших консолидацию, оказалась значительно лучше и составила 18,8 мес. против 8,7 мес. у больных без консолидации – $p < 0,0001$. Однако в группе больных старше 60 лет эффективность лечения была хуже – объективный ответ был достигнут лишь у 39,3% больных, а ПР – у 21,4% [22, 23]. Результаты этих двух исследований дали основание рассматривать монотерапию BV в группе больных с резистентным и рецидивирующим течением лимфомы Ходжкина как потенциальный «мост» к аллогенной трансплантации: из 6 больных с ПР после монотерапии BV, получивших в качестве консолидации аллогенную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток, в полной ремиссии остаются 4 больных [12, 22, 23].

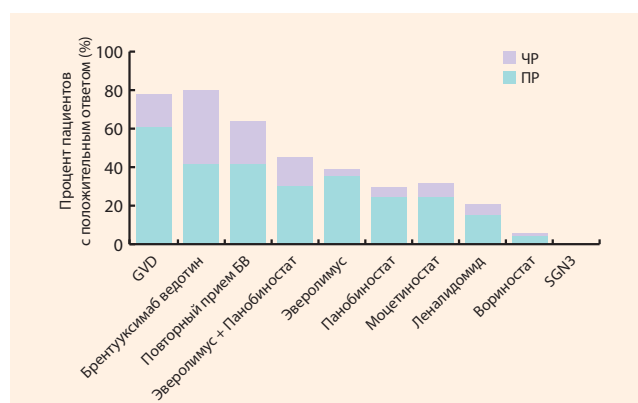
Наличие CD30+-рецепторов на опухолевых клетках Березовского – Рид – Штернберга при рецидивах КЛХ дает

основание проводить лечение BV повторно. В рамках базисного исследования повторное лечение BV было проведено в небольшой группе из 20 больных (14 больных ЛХ и 6 больных анапластической крупноклеточной лимфомой) с рецидивом после уже проведенного лечения брентуксимабом: общий ответ в этой крайне неблагоприятной группе больных достиг 65% [30].

Анализ литературных данных применения новых препаратов различного механизма действия у больных лимфомой Ходжкина с резистентным течением заболевания, проведенный A.Younes, показал, что BV обладает наибольшей эффективностью по частоте общего ответа и по частоте полных ремиссий и сохраняет свою высокую эффективность при повторном лечении (рис. 2)

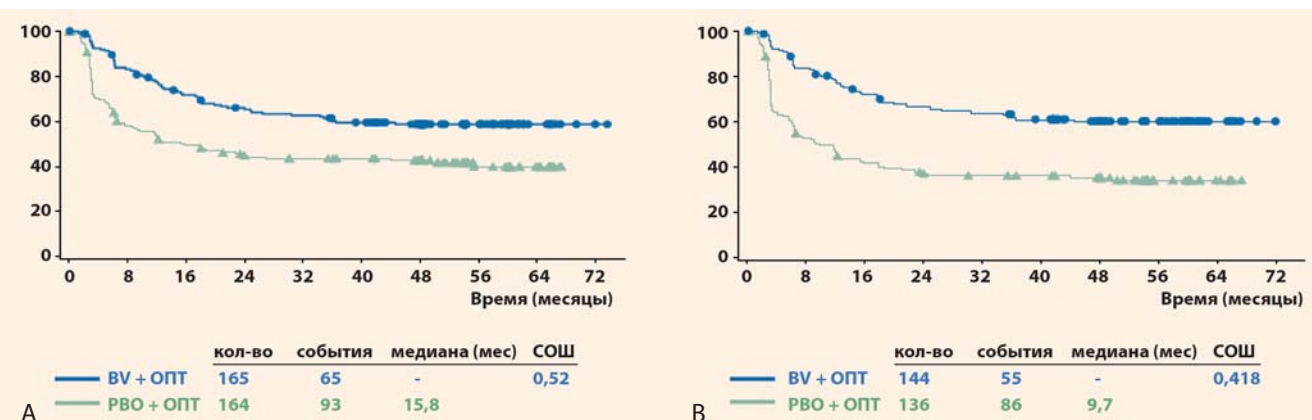
В целом переносимость BV в монорежиме оказалась хорошей – коррекция дозы брентуксимаба проведена лишь у 8% больных [13]. Нежелательные явления (НЯ) III–IV степени выраженности отмечались редко, и спектр их был небольшим. Наиболее частыми НЯ при лечении BV в монорежиме, преимущественно I–II степени, были периферическая сенсорная нейропатия (42%), усталость (35%), тошнота (34%), нейтропения (19%) и диарея (18%). Значительно реже НЯ достигали III–IV степени выраженности: нейтропения у 20% больных, периферическая сенсорная нейропатия у 8%, тромбоцитопения у 8% и анемия у 6% [12, 13]. Большинство НЯ при лечении BV в монорежиме купировалось стандартной сопроводительной терапией. Самое частое НЯ – периферическая сенсорная нейропатия любой степени, отмечена у 55% больных с медианой времени до проявлений 13,2 недели. Следует учитывать, что ММАЕ, один из компонентов BV, ингибируя полимеризацию тубулина в опухолевой клетке, является мощным антимицротрубочковым агентом. Аналогичный механизм воздействия на опухолевую клетку и у ряда других препаратов, как, например, винкаалкалоидов, что вызывает аналогичные НЯ [16, 17]. Пациенты в базовом исследовании были предрасположены к развитию периферической нейропатии, потому что в предшествующие режимы химиотерапии уже были включены препараты этого класса: у 23% больных периферическая нейропатия имела к моменту начала

Рисунок 2. Активность новых препаратов при лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина



Адаптировано по Batlevi CL and Younes A, Novel therapy for Hodgkin Lymphoma. Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY [31]

Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования у больных КЛХ с высоким риском рецидива после ВХТ с аутоТСКК, получавших BV в монорежиме в сравнении с плацебо



А. Вся группа. В. Больные с ≥2 неблагоприятными факторами. Цитируется по Walewski J., et al. ASCO 2015, Abs. 8519 [34]

исследования [13]. Несмотря на большой объем предшествующей терапии, у 41 из 56 (73%) больных явления периферической сенсорной нейропатии после окончания лечения BV были купированы полностью и только у 4 больных (8%) остались без улучшения [12]. Токсичность терапии BV была такой же низкой, как и в базисном исследовании, – лечение в связи с токсичностью прервано лишь у 7,4% больных [22, 23].

На основании этих исследований FDA (Food and Drug Administration) в августе 2011 г. зарегистрировало брентуксимаб ведотин для лечения больных классической лимфомой Ходжкина после неудачи (прогрессирование или ранний рецидив) высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови или при неудаче не менее двух линий (режимов) полихимиотерапии у больных, не кандидатов для высокодозной химиотерапии. В Евросоюзе по этим показаниям брентуксимаб был зарегистрирован в октябре 2012 г., а в России – в феврале 2016 г.

Так как воспроизводимость результатов базисного исследования оказалась одинаково высокой в национальных программах Named-Patient Program, это послужило основой для целого ряда новых исследований BV (табл. 1).

Степень ответа на циторедуктивную терапию во многом определяет эффективность последующей высокодозной консолидации, поэтому результаты базисного исследования легли в основу поиска возможных комбинаций брентуксимаба ведотина с различными препаратами и схемами второй линии циторедуктивной терапии для больных с рецидивами ЛХ. Непосредственная эффективность даже наиболее распространенных циторедуктивных схем второй линии, как и эффективность BV в монорежиме, невысока – менее 50% полных ремиссий. Первый опыт сочетания BV со схемами ICE, ESHAP и бендамустином показал возможность достижения значительно большего циторедуктивного эффекта (табл. 2).

Результаты базового исследования показали, что у 75% больных с рециди-

вами КЛХ после ВХТ с аутоТСКК сохраняется чувствительность опухоли к BV. Поэтому было инициировано рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование AETHERA, в основу которого была заложена идея воздействия на минимальную остаточную болезнь у больных КЛХ с высоким риском рецидива после высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. В исследовании AETHERA использовался уже зарегистрированный режим лечения BV [32, 33]. В исследование было включено 329 больных КЛХ: 165/164 в группах, получавших брентуксимаб и получавших плацебо. При медиане наблюдения 30 месяцев (0–50 месяцев) 2-ВБП в группе пациентов, получавших BV, составила 63% и 51% в группе получавших плацебо. Медиана ВБП также оказалась почти в 2 раза выше – 42,9 мес. против 24,1 мес. в группе больных, которым проводилось лечение BV, $p = 0,0013$ (рис. 3А) В процессе лечения прогрессирование констатировано у 15% больных, получавших BV, против 42% в группе больных, получавших плацебо [32, 33]. При более длительном наблюдении 3-ВБП незначительно снизилась в группе больных, получавших брентуксимаб, – до 61%, в то время как в группе получавших плацебо снижение было более значимым – до 43% [34, 35].

Различия в ОБ при этих сроках наблюдения выявлено не было, потому что при констатации прогрессирования 85% больных в группе плацебо был назначен BV уже вне рамок протокола [33].

Мультивариантный анализ, выполненный в исследовании AETHERA, показал, что проведение консолидирующей терапии BV после ВДХТ с аутоТГСК больше влияет на

Таблица 2. Эффективность сочетания брентуксимаба ведотина с режимами второй линии для индукции ремиссии перед ВХТ с аутоТГСК

Режим	Автор	Число больных	Полные ремиссии (%)
ICE	Moskowitz, 2001 [24]	65	26
ICE + BV	Moskowitz, 2015 [25]	46	73
Бендамустин	Moskowitz, 2013 [26]	34	33
Бендамустин + BV	LaCasce, 2015 [27]	53	76
ESHAP	Aparicio, 1999 [28]	22	41
ESHAP + BV	Garcia-Sanz, 2015 [29]	27	89

ВБП, чем все другие оцененные клинические факторы риска, в том числе даже достижение полной ремиссии при терапии рецидива. Самое большое значение консолидирующая терапия BV имела у больных с высоким риском рецидива после ВХТ, причем значение ее возросло с увеличением числа факторов риска (рис. 3В).

На основании результатов этого исследования в августе 2015 г. FDA одобрило возможность приме-

ния брентуксимаба ведотина в качестве консолидации после аутоТГСК у больных лимфомой Ходжкина с высоким риском рецидива или прогрессирования.

Полученные результаты первых исследований применения брентуксимаба ведотина показали новые возможности повышения эффективности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.

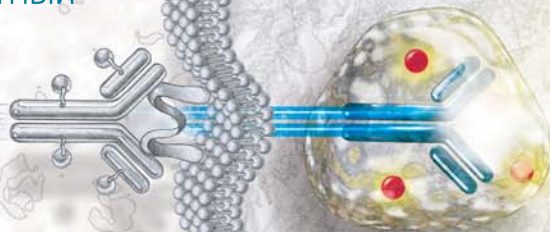


ЛИТЕРАТУРА

- De Vita VT. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease: the 10th David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer*, 1981, 47: 1-13. doi: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<1::AID-CNCR2820470102>3.0.
- Engert A, Younes A, editors. Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma. Second edition. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Berlin Heidelberg. Springer, 2015. DOI 10.1007/978-3-319-12505-3.
- Horning S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. *Ann Oncol*, 2008, 20: 118. DOI: 10.1155/2014/605691.
- Falini B, Pileri S, Pizzolo G, et al. CD30 (Ki-1) molecule: A new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood*, 1995, 85: 1-14. DOI: <http://dx.doi.org/>
- Matsumoto K, Terakawa M, Miura K, et al. Extremely rapid and intense induction of apoptosis in human eosinophils by anti-CD30 antibody treatment in vitro. *J Immunol*, 2004, 172: 2186-2193. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2186.
- Ansell SM, Horwitz SM, Engert A, et al. Phase I/II study of an anti-CD30 monoclonal antibody (MDX-060) in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 2764-2769. doi: 10.1200/JCO.2006.07.8972.
- Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2009, 146: 171-179. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07740.x.
- Dosio F, Brusa P and Cattel L. Immunotoxins and Anticancer Drug Conjugate Assemblies: The Role of the Linkage between Components. *Toxins*, 2011, 3: 848-883. doi: 10.3390/toxins3070848.
- Francisco JA., Cerveny CG., Meyer DL. Et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*, 2003, 102: 1458-1465. published ahead of print April 24, 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-01-0039>.
- Sutherland MSK, Sanderson RJ, Gordon KA, et al. Lysosomal Trafficking and Cysteine Protease Metabolism Confer Target-specific Cytotoxicity by Peptide-linked Anti-CD30-Auristatin Conjugates*. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006 April 14, 281(15): 10540-10547, DOI 10.1074/jbc.M510026200.
- Katz J, Janik JA, Yones A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 6428-6436. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0488.
- Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Huebner D, Fong A, Younes A. Five-Year Survival Data Demonstrating Durable Responses From a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2016 Feb, 14(2 Suppl 1): 6. PMID: 27007002 [PubMed - in process] doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2183-2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
- Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54: 2531-33. doi: 10.3109/10428194.2013.798868
- Gopal AK, Chen R, Smith SE et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2015, 125(8): 1236-1243 doi:10.1182/blood-2014-08-595801.
- Lee JJ, Swain SM: Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*, 24: 1633-1642, 2006. doi: 10.1200/JCO.2005.04.0545.
- Swain SM, Arezzo JC: Neuropathy associated with microtubule inhibitors: Diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008, 6: 455-467.
- Zinzani PL, Corradini P, Gianni AM., et al. Brentuximab Vedotin in CD30-Positive Lymphomas: A SIE, SIES, and GITMO Position Paper. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. Elsevier Inc*, 2015, 15(9): 507-13.
- Rothe A, Sasse S, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30 hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood*, 2012, 120: 1470-2. doi:10.1182/blood-2012-05-430918.
- Gibb A, Jones C, Bloor A, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30 lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*, 2013. doi:10.3324/haematol.2012.069393.
- Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica*, 2013, 98: 1232-6.
- Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Brentuximab vedotin as single agent in refractory or relapsed CD30-positive Hodgkin lymphoma: the French name patient program experience in 241 patients. *Haematologica*, 2014, 99(s1), 498: abstr S1293, PMID: 25768991.
- Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Lymphoma Study Association (LYSA). Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica*, 2016 Apr, 101(4):466-73. doi: 10.3324/haematol.2015.134213. Epub 2016 Jan 14.
- Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD et al. High-Dose Chemo-Radiotherapy for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma and the Significance of Pre-transplant Functional Imaging. *Br J Haematol*, 2010 Mar, 148(6): 890-897. Published online 2010 Jan 18. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x
- Moskowitz A, Schoder H, Gerecitano JF. FDG-PET Adapted Sequential Therapy with Brentuximab Vedotin and Augmented ICE Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood*, 2013, 122(21): 2099. DOI: <http://dx.doi.org/>
- Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales M-A, et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *JCO*, 2013 February 1, 31(4): 456-460; doi: 10.1200/JCO.2012.45.3308.
- LaCasce A, Sawas A, Bociek RG, et al. A phase 1/2 single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma in the first salvage setting: interim results [abstract]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(2): S161. Published Online: 7:32 PM, Mon December 8, 2014.
- Aparicio J, Segura A et al. ESHAP is an Active Regimen for Relapsing Hodgkin's Disease. *Annals of Oncology*, 10(5): 593-5, June 1999. DOI: 10.1023/A:1026454831340
- Garcia-Sans R, et al. Evaluation of the Regimen Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) in Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients: Preliminary Results of a Phase I-II Trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood*, 2015, DOI: Published 3 December 2015.
- Bartlett N, Brice P, Chen RW et al. Retreatment with brentuximab vedotin in CD30-positive hematologic malignancies: A phase II study. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl; abstr 8027). Annual Meeting Abstracts. 30(15_suppl) (May 20 Supplement), 2012.
- Batlevi CL and Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY*. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.394.
- Moskowitz CH, Paszkiewicz-Kozik E, Nadamanee A, et al. Analysis of primary-refractory Hodgkin lymphoma pts in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. *Hematol Oncol*, 2015, 33: 165, abstr 120.
- Moskowitz CH, Nadamanee A, Masszi T, and al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 2015, March 18, 385(9980): 1853-1862. Published online: doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9. Epub 2015 Mar 19.
- Walewski JA, Nadamanee A, Masszi T et al., Multivariate analysis of PFS from the AETHERA trial: a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant for HL. *ASCO June 2015, Chocago Illinoice USA*, abstr 8519.
- Sweetenham JW, Walewski J, Nadamanee A et al. Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22: S19e-S481, abstr 24. DOI: dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.11.315

АДЦЕТРИС®

ИННОВАЦИОННЫЙ CD30 ТАРГЕТНЫЙ КОНЬЮГАТ



ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина после двух линий терапии¹:

54%
ЧОО

22%
ПР

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина после аутоТГСК^{2,3}:

75%
ЧОО

34%
ПР

40,5 мес.
МЕДИАНА ОВ

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина с высоким риском прогрессии после проведенной аутоТГСК⁴:

Адцетрис®
42,9 мес.
МЕДИАНА ВБП

Плацебо
24,1 мес.
МЕДИАНА ВБП

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной САККЛ^{5,6}:

86%
ЧОО

57%
ПР

55,1 мес.
МЕДИАНА ОВ

АДЦЕТРИС® – первый конъюгат моноклонального антитела CD30 и цитотоксического агента с доказанной высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомой¹⁻⁶

Сокращённая информация по назначению. № регистрационного удостоверения ЛП-003476 от 24.08.2016. Торговое название препарата: АДЦЕТРИС®. МНН: брентуксимаб ведотин. **Лекарственная форма и дозировка:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. **Показания к применению:** Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения. Лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания после аутологичной трансплантации стволовых клеток. Лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой. **Способ применения и дозы:** Внутривенно, в виде инфузий. Препарат следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Перед каждым введением дозы должен проводиться клинический анализ крови. Пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время и после инфузии. Рекомендуемая начальная доза составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. Если масса тела пациента превышает 100 кг, при расчёте дозы следует использовать значение массы 100 кг. Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения при предыдущем ответе на терапию брентуксимабом ведотином составляет 1,8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели или лечение можно начать с последней переносимой дозы. Для пациентов с тяжёлой почечной и печёночной недостаточностью рекомендуемая начальная доза составляет 1,2 мг/кг, вводится внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут каждые 3 недели. При достижении стабильного состояния или при положительной динамике заболевания пациент должен пройти как минимум 8, но не более 16 циклов лечения. **Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению.** **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; совместное применение брентуксимаба ведотина с бленомисомом вследствие возникновения лёгочной токсичности; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **Побочное действие (очень частое и частое):** инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, нейтропения, периферическая сенсорная и моторная нейропатия, кашель, одышка, диарея, тошнота, рвота, запор, боль в области живота, алоpecia, зуд, миалгия, артралгия, утомляемость, озноб, лихорадка, инфузионные реакции, уменьшение массы тела, сепсис, септический шок, опоясывающий лишай, пневмония, простой герпес, анемия, тромбоцитопения, гипергликемия, головокружение, демиелинизирующая полинейропатия, повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы, сыпь, боль в спине. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению.** **Особые указания:** прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, панкреатит, лёгочная токсичность, тяжёлые и оппортунистические инфекции, инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, периферическая нейропатия, гематологическая токсичность, синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, осложнения со стороны ЖКТ, гепатотоксичность, гипергликемия, почечная и печёночная недостаточность, содержание натрия в качестве вспомогательного вещества. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ЧОО – частота общего ответа

ПР – полная ремиссия

ОВ – общая выживаемость

аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

САККЛ – системная анапластическая крупноклеточная лимфома

1. Advani R., et al. Oral Presentation at EHA 2011; London, UK (Abstract #518). 2. Younes A., et al. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2183–2189.

3. Gopal A.K., et al. Poster abstract no. 4382 presented at American Society of Hematology, December 2013, New Orleans, LA, USA.

4. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Craig H. Moskowitz, Auayporn Nadeemane, Tamas Masszi, Edward Agura. Lancet. 2015; 385: 1853–62. 5. Pro B., et al. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2190–2196. 6. Pro B., et al. Poster abstract no. 3095 presented at American Society of Hematology, December 2014, San Francisco, CA, USA.

Дата выпуска материала: ноябрь 2017 г.



ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
ул. Усачёва, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.takeda.com.ru



ДАРАТУМУМАБ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Применение в клинической практике препаратов из класса ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов в последние десятилетия способствовало значительному повышению выживаемости пациентов с множественной миеломой. Вместе с тем сохраняется потребность во внедрении новых классов препаратов в клиническую практику вследствие рецидивирующего течения заболевания. В 2015 г. FDA (США) были одобрены к применению у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой два препарата из класса моноклональных антител, и за короткий период иммунотерапия стала неотъемлемым компонентом лечения таких больных.

В статье представлен анализ данных научных публикаций относительно механизма действия, безопасности применения и клинической эффективности даратумумаба, препарата из класса моноклональных антител, специфичных по отношению к опухолевому белку CD38, при лечении пациентов с множественной миеломой.

В России даратумумаб зарегистрирован (РУ ЛП-004367 от 07.07.2017) и показан в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты.

Даратумумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. На фоне применения даратумумаба основные нежелательные явления включали умеренно выраженные реакции, связанные с инфузионным введением препарата, развивавшиеся преимущественно во время первой инфузии.

В настоящее время активно проводится оценка эффективности применения комбинированных схем терапии с включением даратумумаба у пациентов с рецидивирующей и вновь диагностированной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, даратумумаб, белок CD38, моноклональные антитела.

V.V. RYZHKO, PhD in medicine, M.L. KANAeva

National Medical Research Centre of Haematology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

DARATUMUMAB FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

The use of proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs in the clinical practice has contributed to the significant improvement in survival for patients with multiple myeloma over the past decades. Alongside this, due to the recurrent course of the disease, there is a need to introduce new classes of drugs to clinical practice. In 2015, the FDA (USA) approved two monoclonal antibodies for use in patients with relapsed multiple myeloma, and immunotherapy has rapidly become indispensable in the management of such patients. The article presents an analysis of the published data regarding the mechanism of action, safety and clinical efficacy of daratumumab, a human monoclonal antibody that targets CD38 tumor protein, for the treatment of patients with multiple myeloma. In Russia, daratumumab is registered (RU LP-004367 of 07.07.2017) and is indicated as monotherapy for patients with relapsed or refractory multiple myeloma, who have received prior therapies, including proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs. Daratumumab demonstrated an excellent safety profile. In the context of daratumumab therapy, the moderate-grade infusion-related reactions occurring mostly during the first infusion are the main adverse events. Daratumumab-based combination therapies are currently under active evaluation in patients with relapsed and newly diagnosed myeloma.

Keywords: multiple myeloma, daratumumab, CD38 protein, monoclonal antibodies.

ВВЕДЕНИЕ

Показатель выживаемости пациентов с множественной миеломой (ММ) в последние десятилетия вырос почти в два раза [1]. Существенный прогресс в данном направлении обусловлен главным образом созданием новых классов препаратов – ингибиторов протеасом (бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба) и иммуномодуляторов (талидомида, леналидомида, помалидомида), которые стали краеугольным камнем в лечении миеломы [2]. Однако исходы терапии у пациентов с рецидивирующей

миеломой при утрате клинического ответа на терапию с применением ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов остаются неудовлетворительными, что делает необходимым разработку новых классов препаратов [3]. В последние годы моноклональные антитела с таргетным воздействием на антигены, расположенные на поверхности плазматических клеток, продемонстрировали высокую клиническую эффективность и стали незаменимым классом препаратов в лечении пациентов с миеломой. До настоящего времени для лечения пациентов с рецидивирующей ММ одобрены два препарата

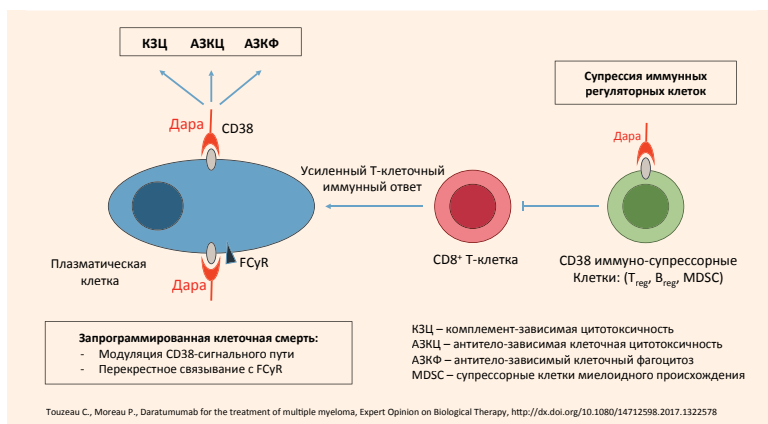
из класса моноклональных антител – элутузумаб [4–8] и даратумумаб.

Даратумумаб является первым моноклональным антителом, применение которого одобрено у пациентов с множественной миеломой. В данном обзоре особое внимание уделяется механизму его действия, профилю безопасности и клинической эффективности.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ДАРАТУМУМАБА

Даратумумаб – полностью человеческое IgG-моноклональное антитело, специфичное к CD38, трансмембранному гликопротеиду, широко экспрессируемому плазматическими клетками. Экспрессия белка CD38 не ограничивается только плазматическими клетками и наблюдается также на более низких уровнях в других тканях гемопоэтического (в частности, в Т-клетках, В-клетках, миелоидных клетках, клетках-предшественниках костного мозга) и негемопоэтического (в тканях мозга, поджелудочной железы, мышечной ткани) профиля [9]. В качестве трансмембранного рецептора, а также посредством связывания с белком CD31+белок CD38 участвует в адгезии, активации и пролиферации лейкоцитов [10]. Кроме указанных рецепторных функций, CD38 действует как экзофермент. Белок CD38 представляет собой циклическую АДФ-рибозогидралазу, которая регулирует внутриклеточное поступление ионов Ca^{2+} , способствуя активации ряда сигнальных путей [10]. Для миеломных клеток характерным является постоянный высокий уровень экспрессии белка CD38, который, таким образом, представляет собой цель для терапевтического воздействия [11]. Даратумумаб специфично связывается с белком CD38 с высокой степенью аффинности и индуцирует гибель миеломных клеток по механизму комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ), антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) и антителозависимого клеточного фагоцитоза (АЗКФ) [12, 13]. Более того, связывание даратумумаба активирует прямой апоптоз миеломных клеток путем модулирования ферментных функций белка CD38. Активация запрограммированной клеточной гибели миеломных клеток обусловлена перекрестным связыванием даратумумаба с Fcγ-фрагментом рецептора [14]. Даратумумаб также обеспечивает индукцию не прямой противоопухолевой активности путем элиминации CD38-позитивных иммуносупрессорных клеток (Т-регуляторные лимфоциты, В-регуляторные лимфоциты и супрессорные клетки миелоидного роста), способствуя проявлению функции CD8+-эффекторных Т-клеток [15]. Указанные ключевые механизмы действия даратумумаба в обобщенном виде представлены на рисунке 1. Кроме того, данные доклинических исследований на линиях клеток и ксенотрансплантатных моделях *in vivo* продемонстрировали, что леналидомид и даратумумаб проявляют синергетическое действие в отношении индукции гибели миеломных клеток [17].

Рисунок 1. Даратумумаб: механизм действия



ДАРАТУМУМАБ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛО ПРЕДЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ/РЕФРАКТЕРНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 1-Й И 2-Й ФАЗЫ

Данные клинических исследований 1–2-й фазы, в которых оценивали применение даратумумаба у пациентов с рецидивирующей миеломой, в обобщенном виде представлены в таблице 1. В рамках первого исследования, GEN-501, оценивали эффективность даратумумаба у тяжело предлеченных пациентов с множественной миеломой [18]. Максимально переносимая доза (МПД) не была достигнута в когортах пациентов с эскалацией дозы, и в период исследования 2-й фазы применяли дозу 16 мг/кг. В целом 42 пациента получали терапию с применением дозы 16 мг/кг (внутривенно [в/в] 1 раз в неделю в течение 2 циклов (28 дней), затем 1 раз в 2 недели в течение 4 циклов, далее 1 раз в цикл до появления признаков прогрессии). Медиана

Существенный прогресс в лечении пациентов с множественной миеломой связан с созданием новых классов препаратов – ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов, которые стали краеугольным камнем в лечении миеломы

количества предшествующих линий терапии составила 4, при этом большая часть пациентов была рефрактерна к терапии бортезомибом и леналидомидом. Общий показатель достижения клинического ответа (ОО) составил 36%, включая 5% – с достижением полного ответа (ПО). Медиана показателя ВБП составила 5,6 месяца, общий показатель 12-месячной выживаемости (ОВ) составил 77%.

Основным проявлением токсичности, обусловленной терапией, были инфузионные реакции (ИР), которые наблюдались у 74% пациентов. Инфузионные реакции возникали в большинстве случаев во время первой инфузии, тяжесть их проявлений преимущественно соответствовала степени 1 или 2.

Описанные результаты были подтверждены данными клинического исследования SIRIUS 2-й фазы [19]. В данном исследовании 106 пациентов с рецидивирующей миеломой получали монотерапию даратумумабом в дозе 16 мг/кг в/в (1 раз в неделю в течение 2 циклов, затем – 1 раз в 2 недели в течение 4 циклов, после чего препарат вводили 1 раз в цикл до появления признаков прогрессии). Медиана количества предшествующих линий терапии составила 5, практически у всех (95%) пациентов имела место двойная рефрактерность (к иммуномодуляторам и ингибиторам протеасом). Следует отметить, что 63 и 48% пациентов были также рефрактерны к терапии помалидомидом и карфилзомибом соответственно. В данном исследовании у тяжело предлеченных пациентов с множественной миеломой ОО составил 29,2% (включая три случая строгого полного ответа [сПО]), медиана ВБП составила 3,7 месяца. Медиана продолжительности ответа составила 7,4 месяца. У 42% пациентов наблюдались инфузионные реакции, которые развивались главным образом во время проведения первой

инфузии и соответствовали 1-й или 2-й степени тяжести. Среди других частых нежелательных явлений регистрировали повышенную утомляемость и анемию. Важно отметить, что ни в одном из случаев развития нежелательных явлений не потребовалось прекращения терапии.

Даратумумаб является первым моноклональным антителом, применение которого одобрено у пациентов с множественной миеломой

Согласно обобщенным данным клинических исследований GEN501 и SIRIUS (n = 148), у пациентов, которые получали лечение даратумумабом в дозе 16 мг/кг, подтвержденный показатель ОО составил 31,3%, медиана показателей ВБП и ОВ составила 4 и 20 месяцев соответственно [21]. Важно отметить, что у пациентов с достижением лишь стабилизации заболевания или минимального клинического ответа отмечено значимое

Таблица 1. Даратумумаб в лечении пациентов с рецидивирующей миеломой: опубликованные данные клинических исследований 1-й и 2-й фазы

Клиническое исследование	Схема терапии	Фаза исследования		Кол-во пациентов (n)	Исходные характеристики пациентов	Ключевые данные
GEN501 (Lokhorst et al. [18])	Dara – моно	1–2	Часть 1 (с эскалацией дозы)	32	–	МПД не достигнута (когорта с наивысшей дозой = 24 мг/кг)
			Часть 2 (8 мг/кг или 16 мг/кг)	42	4 – медиана предшествующих линий терапии	ОО = 36% (ПО = 5%)
					рефрактерность к бортезомибу = 71%	Медиана ВБП = 5,6 месяца
					рефрактерность к леналидомиду = 74%	12-месячная ОВ = 74%
SIRIUS (Lonial et al. [19])	Dara – моно	2	8 мг/кг или 16 мг/кг	106	4 – медиана предшествующих линий терапии рефрактерность к бортезомибу = 88%	ОО = 29% (ПО = 3%) Медиана продолжительности ответа = 7,4 месяца
					рефрактерность к леналидомиду = 90%	Медиана ВБП = 3,7 месяца
					рефрактерность к помалидомиду = 63%	12-месячная ОВ = 64,8% ИР = 42%
GEN503 (Plesner et al. [20])	Dara – Len – Dex	1–2	Часть 1 (эскалация дозы)	13	–	МПД не достигнута
			Часть 2: стандартная схема Len-Dex плюс Dara 16 мг/кг	32	2 – медиана предшествующих линий терапии	ОО = 81% (ПО/сПО = 34%)
					рефрактерность к бортезомибу = 15%	18-месячная ВБП = 72%
					рефрактерность к леналидомиду = 3%	18-месячная ОВ = 90% ИР = 56%

Результаты представлены для пациентов, получавших лечение в дозовом режиме 16 мг/кг.

Dara – даратумумаб; Bort – бортезомиб; Len – леналидомид; Poma – помалидомид; Dex – дексаметазон; ОО – общий ответ; ПО – полный ответ; сПО – строгий полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ИР – инфузионные реакции; МПД – максимально переносимая доза.

Таблица 2. Применение даратумумаба у пациентов с рецидивирующей миеломой: опубликованные данные клинических исследований 3-й фазы

Клиническое исследование	Фаза исследования	Кол-во пациентов (n)	Дизайн исследования	Исходные характеристики пациентов	Ключевые данные
CASTOR (Palumbo et al. [26])	3	498	Bort-Dex (Vd) против Dara-Bort-Dex (DVd)	2 – медиана предшествующих линий терапии	DVd против Vd
				Предшествующая терапия IMiD: 48%, рефрактерность к IMiDs: 34%	ОО = 83% против 63%
				Предшествующая терапия Bort: 76%, рефрактерность к бортезомибу: нет	ПО/сПО: 19% против 9%
				Пациентов с высоким цитогенетическим риском: 22%	12-месячный показатель ВБП: 61% против 27% ИР в группе DVd = 45%
POLLUX (Dimopoulos et al. [24])	3	569	Len-Dex (Rd) против Dara-Len-Dex (DRd)	1 – медиана предшествующих линий терапии	DRd против Rd
				Предшествующая терапия IMiD: 55%, рефрактерность к IMiDs: 3,5%	ОО: 93% против 76%
				Предшествующая терапия PI 85%, рефрактерность к PI: 18%	ПО/сПО: 43% против 19%
				Пациентов с высоким цитогенетическим риском: 16%	12-месячный показатель ВБП: 83% против 60% ИР в группе DRd = 48%

Dara – даратумумаб; Bort – бортезомиб; Len – леналидомид; PI – ингибиторы протеасом; IMiD – иммуномодуляторы; Dex – дексаметазон; ОО – общий ответ; ПО – полный ответ; сПО – строгий полный ответ; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ИР – инфузионные реакции.

повышение показателя ОВ до 18,5 месяца, что в данной популяции пациентов с запущенными формами заболевания было малоожидаемым. У пациентов, получавших даратумумаб в виде монотерапии, наблюдали зависимость выраженности клинического ответа от интенсивности экспрессии белка CD38 миеломными клетками [22].

Даратумумаб специфично связывается с белком CD38 с высокой степенью аффинности и индуцирует гибель миеломных клеток по механизму комплемент-зависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза

В клиническом исследовании 2-й фазы, проведенном группой IFM, оценивали комбинированное применение даратумумаба (стандартная схема) с дексаметазоном (40 мг 1 раз в неделю) у пациентов с рецидивирующей миеломой, рефрактерной к терапии леналидомидом, бортезомибом и помалидомидом [23]. Медиана количества предшествующих линий терапии у пациентов, включенных в исследование (n = 64), составила 6. Согласно полученным предварительным данным, показатель ОО составил 25%, сочетаясь с благоприятным профилем

клинической безопасности в данной популяции с продвинутыми стадиями множественной миеломы. В 2015 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (США) было одобрено применение даратумумаба для лечения пациентов с рецидивирующей миеломой, получивших по меньшей мере три линии терапии с применением ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов.

В настоящее время в Российской Федерации даратумумаб (РУ ЛП-004367 от 07.07.2017) показан в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты.

ПРИМЕНЕНИЕ ДАРАТУМУМАБА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 3-Й ФАЗЫ

Результаты опубликованных данных клинических исследований 3-й фазы, в которых оценивали применение даратумумаба у пациентов с рецидивирующей миеломой, обобщены в *таблице 2*. Эффективность даратумумаба исследовали в популяции пациентов, получивших как минимум 1 линию терапии, в комбинированных схемах с бортезомибом или леналидомидом в сочетании

с дексаметазоном, являющихся двумя стандартными схемами терапии при рецидивирующем течении заболевания. Данные исследования 1–2-й фазы подтвердили безопасность применения даратумумаба (в дозе 16 мг/кг) в комбинации со стандартной схемой len/dex [20]. В период исследования 2-й фазы 32 пациента получали даратумумаб в дополнение к схеме len/dex. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 2. Показатель ОО составил 81%, в том числе 34% – с достижением полного клинического ответа/строгого полного клинического ответа (ПО/сПО). Полученные результаты обеспечили проведение рандомизированного клинического исследования 3-й фазы POLLUX, в котором 569 пациентов были распределены в группы терапии по схеме только len/dex либо в комбинации с даратумумабом [24]. У большинства пациентов был первый рецидив, 18% получали леналидомид ранее. У пациентов в группе DRd был достигнут достоверно более выраженный клинический ответ с показателем ОО, равным 93% (в том числе 43% ПО/сПО). Для сравнения: в контрольной группе Rd показатель ОО составил 63,2% (в том числе 21% ПО/сПО). Показатель 12-месячной ВБП в группе DRd был достигнут у 83% пациентов в сравнении с 60,1% в контрольной группе. Обновленные данные исследования подтвердили достижение высокого показателя ВБП даже у пациентов, ранее не получавших леналидомид, а также у больных, рефрактерных к терапии бортезомибом, и у пациентов в группе высокого цитогенетического риска [25]. Результаты рандомизированного клинического исследования 3-й фазы CASTOR также подтвердили значимое преимущество добавления даратумумаба к схеме бортезомиб/дексаметазон у 498 пациентов с рецидивирующей миеломой [26]. Применение указанной тройной комбинации демонстрирует достоверно более высокий уровень эффективности с показателем ОО, равным 82,9%, в том числе 19,2% ПО/сПО. Показатель 12-месячной ВБП

До настоящего времени не зарегистрировано ни одного случая тяжелых осложнений при проведении гемотрансфузий у пациентов, получавших лечение даратумумабом

составил 60,7% в группе DVd в сравнении с 26,9% в контрольной группе. Обновленные данные указанного исследования подтвердили значимые преимущества показателя ВБП для пациентов в группе даратумумаба, в особенности для пациентов с первым рецидивом (12-месячный показатель ВБП: 77,3% против 24,7%, $p < 10^{-4}$). Как и ранее, применение даратумумаба сопровождалось значительным улучшением медианы ВБП у пациентов с высоким цитогенетическим риском (медиана ВБП – 11,2 месяца против 7,2 месяца) [27]. Следует отметить, что показатель минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов в исследованиях CASTOR и POLLUX оценивали с помощью метода секвенирования следующего поколения. В ходе данного

исследования выявили большую долю пациентов с МОБ-негативным статусом заболевания. У 32% (против 9%) и у 18% (против 4%) пациентов был достигнут показатель 10^{-4} МОБ-негативного статуса заболевания в группах с включением даратумумаба (в сравнении с контролем) в исследованиях POLLUX и CASTOR соответственно [28]. Полученные результаты имеют высокую значимость, поскольку аккумулированные данные подтверждают ценность показателя МОБ-негативного статуса как маркера исхода заболевания [29].

Применение даратумумаба сопровождалось значительным улучшением медианы ВБП у пациентов с высоким цитогенетическим риском – 11,2 месяца против 7,2 месяца

Следствием полученных результатов стало одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) (ноябрь 2016 г.) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) (февраль 2017 г.) применения даратумумаба в комбинации с леналидомидом или бортезомибом в сочетании с дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, которые получили по меньшей мере одну линию предшествующей терапии.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУМАБА

5.1. Инфузионные реакции (ИР)

Даратумумаб обладает хорошей переносимостью. Клинически значимым нежелательным явлением, связанным с терапией даратумумабом, является развитие ИР. В составе моно- либо комбинированной терапии даратумумаб индуцирует развитие ИР приблизительно у 45% пациентов [19, 24, 26]. Выраженность ИР была преимущественно 1 и 2 степени тяжести и характеризовалась такими проявлениями, как ринит, фарингит, кашель, лихорадка, рвота и бронхоспазм. Важно отметить, что в большинстве случаев реакции возникали во время первой инфузии. В исследовании SIRIUS ни один из участников не прервал терапию даратумумабом вследствие развития ИР [19]. С целью предупреждения или минимизации развития ИР рекомендовано проведение премедикации с применением глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и парацетамола. Рекомендовано применение блокаторов лейкотриеновых рецепторов, в особенности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе.

5.2. Влияние на результаты проб на совместимость крови

Поскольку белок CD38 экспрессируется эритроцитами человека, даратумумаб (как и другие CD38-специфичные моноклональные антитела) влияет на результаты пробы на совместимость крови, выполнение

которых является обязательным перед проведением гемотрансфузий [30]. И если типирование по системе ABO/Rh не подвержено перекрестному воздействию, то при исследовании на совместимость с донорскими эритроцитами плазмы крови пациентов, получавших лечение даратумумабом, выявляют ложноположительный непрямой антиглобулиновый тест (НАТ). Данный феномен может сохраняться в течение 2–6 месяцев после

Важно отметить, что у пациентов с достижением лишь стабилизации заболевания или минимального клинического ответа отмечено значимое повышение показателя ОБ до 18,5 месяца, что в данной популяции пациентов с запущенными формами заболевания было малоожидаемым

последней инфузии даратумумаба. Аналогично наличие даратумумаба может маскировать выявление антител в плазме крови пациента и, таким образом, затруднять подбор адекватных продуктов крови [30, 31]. Важно отметить, что до настоящего времени не зарегистрировано ни одного случая тяжелых осложнений при проведении гемотрансфузий у пациентов, получавших лечение даратумумабом [10]. С целью предупреждения воздействия даратумумаба на результаты проб на совместимость крови разработаны различные методики. Одна из методик предусматривает денатурацию белка CD38, выявленного на поверхности эритроцитов, во время определения наличия антител с помощью дитиотреитола (ДТТ) [32]. Другие методики включают подавление связывания даратумумаба с белком CD38 с помощью мышиных антител к даратумумабу или рекомбинантного растворимого белка CD38 [10]. В настоящий момент проводится оценка указанных методик. В действующих рекомендациях предусмотрено широкое применение метода антиген-фенотипирования эритроцитов у всех пациентов до начала проведения терапии даратумумабом [33].

5.3. Влияние на оценку достижения клинического ответа

Даратумумаб – человеческое антитело класса IgGκ, которое обнаруживают как моноклональную полосу с помощью электрофореза белков сыворотки крови (SPEP) и иммунофиссации (IF) [34]. Согласно международным рекомендациям, определение полной ремиссии подразумевает негативную сывороточную реакцию в дополнение к показателю содержания плазматических клеток в костном мозге <5% [35]. Таким образом, оценка достижения полного ответа у пациентов, получавших лечение даратумумабом, может быть неадекватно заниженной. Кроме того, полоса IgG на хроматограмме образцов, полученных у пациентов, получавших терапию с применением даратумумаба, может быть интерпретирована как обнаружение антител к белку CD38 с соответствующей ложной трактовкой прогрессии

заболевания. С целью предупреждения указанного искажающего воздействия был разработан метод DIRA [34]. Данная методика основана на введении мышиных антител к даратумумабу, связывающих и сдвигающих даратумумаб за пределы зоны иммуноглобулина. Данные аспекты имеют немалую значимость в контексте оценки уровня М-протеина у пациентов с миеломой в рамках клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За несколько лет даратумумаб стал неотъемлемым компонентом фармакотерапии пациентов с ММ. Результаты, полученные в ходе клинических исследований GEN501 и SIRIUS, позволяют рассматривать даратумумаб в качестве стандартной терапии у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой и с утратой клинического ответа на терапию бортезомибом, леналидомидом и помалидомидом [18, 19]. У пациентов с менее предлеченными формами миеломы данные исследований CASTOR и POLLUX 3-й фазы продемонстрировали выраженный благоприятный эффект при добавлении даратумумаба к терапии бортезомибом или леналидомидом в сочетании с дексаметазоном [24, 26].

В скором времени результаты важнейших рандомизированных клинических исследований 3-й фазы смогут помочь определить место даратумумаба в схемах терапии пациентов с впервые диагностированной миеломой. В настоящее время оценку эффективности даратумумаба при включении препарата в стандартные схемы терапии первой линии проводят в рамках трех крупных клинических исследований 3-й фазы. У пациентов, являющихся кандидатами для проведения трансплантации костного мозга, в клиническом исследовании 3-й фазы CASSIOPEIA (IFM/Hovon) проспективно оценивают

В Российской Федерации даратумумаб одобрен в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, предшествующее лечение которых включало ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты

эффективность включения даратумумаба в схему «бортезомиб – талидомид – дексаметазон», применяемую в качестве индукционной и консолидирующей терапии (NCT02541383). Благодаря хорошему профилю безопасности и эффективному воздействию на противомиеломный иммунологический контроль даратумумаб рассматривается в качестве оптимального агента как для поддерживающей терапии после пересадки костного мозга, так и для консолидирующей терапии. В клиническом исследовании CASSIOPEIA целью вторичной рандомизации будет оценка эффективности поддерживающей терапии с применением даратумумаба. У пациентов, не являющихся кандидатами для выполнения аутологичной трансплантации костного мозга, в рамках рандомизиро-

Таблица 3. Применение даратумумаба у пациентов с миеломой, ранее не получавших специфическую терапию: информация о некоторых продолжающихся в настоящее время клинических исследованиях 3-й фазы

Клиническое исследование	Фаза исследования	Профиль пациентов	Дизайн исследования
CASSIOPEIA (IFM/HOVON)	3	Пациенты, являющиеся кандидатами на проведение трансплантации	Рандомизация 1: VTD ± индукционная терапия даратумумабом, ATCK, VTD ± консолидирующая терапия даратумумабом
(NCT02541383)			Рандомизация 2: поддерживающая терапия даратумумабом в сравнении с отсутствием поддерживающей терапии
MAIA (NCT02252172) ALCYONE	3 3	Пациенты, не являющиеся кандидатами на проведение трансплантации	Len--Dex в сравнении с Len--Dex плюс Dara VMP в сравнении с VMP плюс Dara
(NCT02195479) CENTAURUS (NCT02316106)	2	Пациенты с тлеющей миеломой (SMM)	Оценка трех дозовых режимов применения даратумумаба в качестве монотерапии

Dara – даратумумаб; VTD – бортезомиб, талидомид, дексаметазон; ATCK – аутологичная трансплантация стволовых клеток, Len – леналидомид; Dex – дексаметазон; SMM – вялотекущая множественная миелома; VMP – бортезомиб, мелфалан, дексаметазон.

ванного клинического исследования 3-й фазы MAIA оценивают эффективность включения даратумумаба в схему терапии «леналидомид – дексаметазон» (NCT02252172). В рамках другого клинического исследования 3-й фазы (ALCYONE) в настоящее время оценивают эффективность включения даратумумаба в схему лечения «бортезомиб – мелфалан – преднизолон» – другую стандартизованную схему терапии для пациентов с противопоказаниями к проведению трансплантации костного мозга (NCT02195479). Эффективность даратумумаба также оценивают у пациентов с вялотекущей множественной миеломой (рандомизированное клиническое исследование 2-й фазы CENTAURUS, NCT02316106). Объединенные данные некоторых клинических исследований, в рамках которых оценивалась эффективность даратумумаба у пациентов с впервые диагностированной миеломой представлены в *таблице 3*. Результаты данных исследований могут в дальнейшем стать основанием для утверждения даратумумаба в качестве терапии первой линии у пациентов с множественной миеломой.

Для рецидивирующего течения болезни будет подтверждена эффективность применения даратумумаба в комбинации с иммуномодуляторами последнего поколения (помалидомидом) или ингибиторами протеасом (карфилзомибом). Ретроспективный анализ серии клинических случаев, по данным клиники Мейо, продемонстрировал высокую клиническую эффективность применения тройной комбинированной схемы «даратумумаб – помалидомид – дексаметазон» у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой [36]. У больных, не получавших ранее терапию даратумумабом и помалидомидом (n = 19), показатель ОО составил 89%, в том числе 37% сПО. Интерес вызывает тот факт, что

у пациентов, рефрактерных как к даратумумабу, так и к помалидомиду (n = 12), показатель ОО составил 33%. В настоящее время клиническую эффективность и безопасность применения тройной комбинации «даратумумаб – карфилзомиб – дексаметазон» оценивают в рамках клинического исследования 1b фазы (NCT01998971).

К несомненно сильным сторонам даратумумаба относят благоприятный профиль безопасности. Как уже отмечалось ранее, большую часть нежелательных явлений, связанных с его применением, составляли умеренно выраженные инфузионные реакции, возникавшие в большинстве случаев в ходе первой инфузии. В настоящее время оценивают возможность подкожного применения даратумумаба с целью снижения частоты развития нежелательных явлений и сокращения продолжительности инфузии. Согласно предварительным данным исследования 1-й фазы PAVO, эффективность подкожного применения препарата в фиксированной дозе 1800 мг сопоставима с таковой при применении препарата в дозовом режиме 16 мг/кг с точки зрения фармакокинетических параметров [37]. Кроме того, частота развития ИР составила всего лишь 24%, преимущественно 1-й или 2-й степени тяжести.

Результаты рандомизированного клинического исследования 3-й фазы CASTOR также подтвердили значимое преимущество добавления даратумумаба к схеме бортезомиб/дексаметазон у 498 пациентов с рецидивирующей миеломой

Вместе с тем до настоящего времени остается невыясненным ряд вопросов. К примеру, важно было бы оценить эффективность повторной терапии

даратумумабом у пациентов, ранее получавших лечение препаратом. Иммунотерапию пациентов с лимфомой начали проводить около 20 лет назад с применением CD20-специфичного моноклонального антитела ритукси-

маба. В настоящее время принято считать, что у пациентов с В-клеточной лимфомой, получавших ранее лечение ритуксимабом, сохраняется эффективность препарата при повторной терапии в период рецидива заболевания. 

ЛИТЕРАТУРА

- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008, 111(5): 2516–2520.
- Moreau P, Touzeau C. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet*, 2015: e504–511.
- Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 2012, 26(1): 149–157.
- Tai Y-T, Dillon M, Song W, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood*, 2008, 112(4): 1329–1337.
- Van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(9): 2616–2624.
- Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood*, 2016, 127(23): 2833–2840.
- Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol*, 2015, 2(12): e516–527.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015, 373(7): 621–631.
- Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev*, 2008, 88(3): 841–886.
- Van De Donk NWCI, Janmaat ML, Mutis T, et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev*, 2016, 270(1): 95–112.
- Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(4): 482–488.
- De Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2011, 186(3): 1840–1848.
- Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *Mabs*, 2015, 7(2): 311–321.
- Overdijk MB, Jansen JHM, Nederend M, et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via fcy receptor-mediated cross-linking. *J Immunol Baltim Md 1950*, 2016, 197(3): 807–813.
- Krejci J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38 immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*, 2016, 128(3): 384–394.
- Feng X, Zhang L, Acharya C, et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2017.
- Nijhof IS, Groen RWJ, Noort WA, et al. Preclinical evidence for the therapeutic potential of CD38-targeted immuno-chemotherapy in multiple myeloma patients refractory to lenalidomide and bortezomib. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2015, 21(12): 2802–2810.
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1207–1219.
- Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*, 2016, 387 (10027): 1551–1560.
- Plesner T, Arkenau H-T, Gimsing P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*, 2016.
- Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 2016.
- Nijhof IS, Casneuf T, Van Velzen J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma. *Blood*, 2016, 128(7): 959–970.
- Boyle EM, Pettillon M-O, Herbaux C, et al. Daratumumab in combination with dexamethasone in resistant or refractory multiple myeloma: primary results of the IFM2014-04 Trial. *Blood*, 2016, 128(22): 2138–2138.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2016, 375(14): 1319–1331.
- Moreau P, Kaufman JL, Sutherland HJ, et al. Efficacy of daratumumab, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma among patients with 1 to 3 prior lines of therapy based on previous treatment exposure: updated analysis of pollux. *Blood*, 2016, 128(22): 489–489.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 754–766.
- Mateos M-V, Estell J, Barreto W, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of castor. *Blood*, 2016, 128 (22): 1150–1150.
- Avet-Loiseau H, Casneuf T, Chiu C, et al. Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) patients treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone. *Blood*, 2016, 128(22): 246–246.
- Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2017, 3(1): 28–35.
- Oostendorp M, Lammerts Van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion (Paris)*, 2015, 55(6 Pt 2): 1555–1562.
- Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion (Paris)*, 2015, 55(6 Pt 2): 1545–1554.
- Chapuy CI, Aguad MD, Nicholson RT, et al. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion (Paris)*, 2016, 56(12): 2964–2972.
- Moreau P, Van De Donk NWCI, San Miguel J, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a Novel CD38 monoclonal antibody, in Myeloma. *Drugs*, 2016, 76(8): 853–867.
- Van De Donk NWCI, Otten HG, El Haddad O, et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(6): 1105–1109.
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): e328–346.
- Nooka AK, Joseph N, Boise LH, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide and dexamethasone in relapsed, refractory myeloma patients: utility of retreatment with daratumumab among refractory patients. *Blood*, 2016, 128(22): 492–492.
- Usmani SZ, Nahi H, Mateos M-V, et al. Open-label, multicenter, dose escalation Phase 1b исследование to assess the subcutaneous delivery of daratumumab in patients (pts) with relapsed or refractory Multiple Myeloma (PAVO). *Blood*, 2016, 128(22): 1149–1149.
- Fernández De Larrea C, Kyle RA, Durie BGM, et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the international Myeloma working group. *Leukemia*, 2013, 27(4): 780–791.
- Martin TG, Mannis GN, Chari A, et al. Phase Ib study of isatuximab and carfilzomib in relapse and refractory multiple Myeloma. *Blood*, 2016, 128(22): 2111–2111.
- Moreno L, Zabaleta A, Aligned D, et al. Critical Analysis on the Mechanism of Action (MoA) of the Anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in Multiple Myeloma (MM). *Blood*, 2016, 128(22): 2105–2105.
- Richardson PG, Mikhael J, Usmani SZ, et al. Preliminary results from Phase Ib Study of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 2016, 128(22): 2123–2123.
- Raab MS, Chatterjee M, Goldschmidt H, et al. A Phase I/IIa study of the CD38 antibody MOR202 alone and in combination with pomalidomide or lenalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*, 2016, 128(22): 1152–1152.



Российское общество онкоурологов

Приглашаем принять участие в ежегодном XII Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов

5–6 октября 2017 г., Москва, Отель «АЗИМУТ ОЛИМПИК МОСКВА»

В рамках конгресса состоится семинар «Применение МРТ и фьюжн-биопсии в диагностике рака простаты: мультидисциплинарный подход»

Посещение будет интересно онкологам, урологам, онкоурологам, химиотерапевтам, радиологам, патоморфологам и специалистов смежных отраслей в области диагностики, лечения и профилактики онкоурологических заболеваний.

ОБРАЩАЕМ ВАШЕ ВНИМАНИЕ НА ТО, ЧТО УЧАСТИЕ В КОНГРЕССЕ ПЛАТНОЕ

С подробной информацией о мероприятии вы можете ознакомиться на сайте **www.roou-congress.ru**

По всем организационным вопросам обращайтесь к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо»

Тел./факс: +7 (495) 988-8992, моб.тел. +7 (962) 954-0119

E-mail: info@abvexpo.ru

www.abvexpo.ru

01.12.2017 г.
г. Барнаул

**Конференция Российского
общества онкоурологов (РООУ)
в Сибирском федеральном округе**

С БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ВЫ МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ ROOU.RU

Р.А. ХВАСТУНОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, С.Е. ТОЛСТОПЯТОВ^{1,2}¹Волгоградский государственный медицинский университет²Волгоградский областной клинический онкологический диспансер

БЕМИПАРИН В ПРАКТИКЕ ОБШИРНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДА

Целью нашего исследования является оценка собственного опыта применения низкомолекулярных гепаринов, в частности бемипарина, у группы больных повышенного риска венозных тромбозмболических осложнений при выполнении расширенных оперативных вмешательств по поводу рака желудка и пищевода. Произведен сравнительный анализ данных групп, продемонстрированы непосредственные результаты применения бемипарина у онкологических больных.

Ключевые слова: венозные тромбозмболические осложнения, низкомолекулярные гепарины, бемипарин, рак желудка, рак пищевода, лимфаденэктомия.

R.A. KHAVASTUNOV^{1,2}, MD, Prof., S.E. TOLSTOPYATOV^{1,2}¹Volgograd State Medical University²Volgograd regional clinical oncologic dispensary

USE OF BEMIPARIN IN PATIENTS UNDERGOING MAJOR SURGERY FOR ESOPHAGEAL AND GASTRIC CANCER

The purpose of our study is to evaluate our own experience in the use of low molecular weight heparins, in particular bemiparin, in a group of patients with an increased risk of venous thromboembolic events undergoing major surgery for esophageal and gastric cancer. The study presents a comparative analysis of these groups and short-term results of the use of bemiparin in cancer patients.

Keywords: venous thromboembolic events, low molecular weight heparins, bemiparin, gastric cancer, esophageal cancer, lymphadenectomy.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) представляют существенную проблему для здравоохранения. В США и Европе ежегодно тромбозы глубоких вен (ТГВ) развиваются у 160 из 100 тыс. населения, 20 из 100 тыс. поражены нефатальными формами тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА), у 5 из 100 тыс. ТЭЛА диагностируется посмертно данными аутопсии [1–3]. В 6 европейских странах ежегодное количество ВТЭО-ассоциированных смертей приближается к 370 тыс., причем 2/3 из них внутрибольничные [4]. Общественные затраты, связанные с диагностикой и лечением ВТЭО, варьируют в диапазоне от 600 до 900 млн евро в странах Восточной Европы и около 3 млрд долл. в США [5].

Острота проблемы возрастает у онкологических пациентов, имеющих 7-кратное повышение частоты ВТЭО [6]. Описанная впервые в 1865 г. Armand Trousseau специфическая предрасположенность крови онкологических больных к гиперкоагуляции в последующем многократно подтвердилась [7]. Сам автор, обнаружив у себя склонность к тромбозам, верно диагностировал поразивший его рак желудка в последней стадии. Сегодня идиопатический мигрирующий тромбофлебит у онкологических пациентов именуется паранеоплазией Trousseau. В его основе – выделение опухолевыми клетками ракового прокоагулянта, экспрессия тканевого фактора, а также

прокоагулянтная активность моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль и т. д. [8].

В первые шесть месяцев после выявления онкологического процесса ВТЭО наиболее часто встречаются у пациентов с опухолями костей (37,7 на 1000), яичников (32,6 на 1000), головного мозга (32,1 на 1000) и поджелудочной железы (22,7 на 1000) [9]. Риск ТЭЛА возрастает до 20% [10]. Так, на аутопсии признаки ВТЭО обнаруживаются у 50% онкологических больных, фатальной ТЭЛА – у 15% пациентов и у 43% – других смертельных осложнений [11]. В условиях подобной эндогенной гиперкоагуляции внешние факторы, включая лечебные воздействия, способны критично повлиять на сдвиг гомеостаза. Зарубежные исследователи сообщают о риске ВТЭО на фоне радио- и химиотерапии, включая ее относительно облегченный амбулаторный вариант [12–14].

Идентификация риска ВТЭО у нехирургических больных возможна в соответствии с критериями университета Падуи (табл. 1) [15].

Достижение 4 баллов соответствует риску ВТЭО 4,8%, при этом 2,9% – в течение ближайших 3 месяцев. ТЭЛА развивается у 2,8% пациентов. При 5–10 баллах угроза ВТЭО достигает 8,1%, при этом в ближайшие 3 месяца – у 7,2%, а угроза ТЭЛА возрастает до 3,2%. Высокий риск ВТЭО у онкологических больных хирургического профиля, когда дополнительное давление на систему коагуляции оказывают хирургическая интервенция и сопутствующие

Таблица 1. Оценка риска развития ВТЭО согласно критериям университета Падуи

Основные особенности	Баллы
Метастатический рак ^а	3
Предшествующие ВТЭО (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Пациенты с ограничением режима ^б	3
С диагностированными тромбоопасными состояниями ^с	3
Послеоперационные больные либо травмированные ^б (< 1 месяца)	2
Больные >70 лет	1
С заболеваниями сердечно-сосудистой/дыхательной систем	1
ОИМ или ишемический инсульт	1
Острые инфекционные/ревматологические заболевания	1
Ожирение ИМТ > 30	1
В процессе гормонотерапии	1

А – пациенты с регионарными и отдаленными метастазами и/или те, у которых химиотерапия или лучевая терапия произведена неoadъювантно в период до 6 месяцев.
 В – пациенты, находящиеся на постельном режиме (ввиду ограничения физических возможностей либо по рекомендации врача) последние 3 дня.
 С – пациенты с дефектом транспортировки тромбопластина к тканям либо протеина С, S, фактора V Лейдена, с протромбиновой мутацией в гене G20210A и антифофолипидным синдромом.

ей длительный наркоз, продолжительная интенсивная терапия, обездвиженность пациентов, носительство ими центрального венозного и перидурального катетеров. Отягощающими моментами являются также возраст, ожирение, кардиоваскулярный анамнез. Стратификация риска ВТЭО в ходе хирургического лечения представлена в таблицах 2 и 3.

Онкологические хирургические вмешательства, особенно полостные, непременно относятся к факторам высокого риска тромботических осложнений. После операции угроза ВТЭО в бассейне вен дистальных отделов нижней конечности варьирует в диапазоне от 40 до 80%, в проксимальных отделах – от 10 до 30%, а риск ТЭЛА превышает 1%.

По существу единственным медикаментозным средством профилактики ВТЭО долгое время оставался

нефракционированный гепарин (НФГ) (с момента первой публикации о нем в 1938 г.), включенный в отраслевой стандарт по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений [16]. Он многократно подтвердил свою эффективность, особенно в urgentных ситуациях.

НФГ – гетерогенная смесь полисахаридов со средней молекулярной массой 15000 Да, полученная из слизистой оболочки кишечника свиньи. Он связывается с антитромбином III, образуя комплекс, который инактивирует ряд факторов, причем факторы IIa и Xa наиболее чувствительны к ингибированию. НФГ – мощный антикоагулянт с узким терапевтическим окном, коротким периодом полувыведения и низкой биодоступностью после подкожного введения. Онкологические больные, перенесшие хирургическое вмешательство, несмотря на профилактику посредством НФГ, остаются подверженными повышенному риску возникновения ВТЭО, особенно пациенты в возрасте старше 60 лет (ОР = 2,6; 95% ДИ 1,2–5,7), при наличии предшествующих эпизодов ВТЭО (ОР = 6; 95% ДИ 2,1–6,8), распространенных стадий рака (ОР = 2,7, 95% ДИ, 1,4–5,2), анестезии более 2 ч (ОР = 4,5, 95% ДИ, 1,1–19) и отсроченной активизации [17].

В связи с этим представляет интерес новый класс препаратов – низкомолекулярные гепарины (НМГ), полученные путем химической и ферментативной деполимеризации из НФГ. Они имеют среднюю молекулярную массу от 4000 до 7000 Да, что значительно повышает период их полувыведения и биодоступность при подкожном введении. Фракции ниже критической массы 5400 Да обладают селективной антиXa-активностью, фракции массой более 5400 Да, подобно НФГ, ингибируют Xa- и IIa-факторы. Для стандартных НМГ соотношение антиXa/анти IIa равно 2-5/1, что снижает риск побочных кровотечений. Еще более высокое соотношение сопровождается более выраженной антитромботической активностью и, следовательно, более выраженными клиническими преимуществами.

Первым НМГ второго поколения является бемипарин натрия (Цибор, «Берлин-Хеми/Менарини»). Он обладает самой низкой средней молекулярной массой 3600 Да, относительной однородностью (более 85% цепей весят менее 6000 Да), следовательно, самой высокой биодоступностью при подкожном введении (96%) и самым длительным периодом полураспада (5,3 ч). Соотношение антиXa/анти IIa составляет 8/1, что минимизирует риск побочных кровотечений. Кроме того, бемипарин

Таблица 2. Определение риска ВТЭО у хирургических пациентов

Категория	Частота тромбоза вен нижних конечностей	Частота тромбоза проксимальных вен	Частота тотального венозного тромбоза
Высокий риск	40–80%	10–30%	>1%
Средний риск	10–40%	1–10%	0,1–1%
Низкий риск	<10%	<1%	<0,1%

ЛЭ – легочная эмболия. ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Таблица 3. Категории рисков, согласно клиническим факторам, у пациентов хирургического профиля

Категория риска
Высокий: • объемные общехирургические операции у пациентов старше 60 лет, • объемные общехирургические операции у пациентов 40–60 лет и онкобольных или наличие ТГВ/ЛЭ, или другие факторы риска, включая тромбофилию в анамнезе. Средний: • объемные общехирургические операции у пациентов 40–60 лет без дополнительных факторов риска, • хирургические вмешательства малых объемов у пациентов старше 60 лет, • хирургические вмешательства малых объемов у пациентов 40–60 лет с ТГВ/ЛЭ или другие факторы риска в анамнезе. Низкий: • объемные общехирургические операции у пациентов старше 40 лет без факторов риска, • хирургические вмешательства малых объемов у пациентов 40–60 лет без факторов риска.

вызывает 3–5-кратное повышение свободного ингибитора тканевого фактора (TFPI) тромбинообразования, натурального антикоагулянта, синтезируемого эндотелиальными клетками, что приводит к выраженному антикоагулянтному синергизму [18].

Бемипарин характеризуется благоприятным геморрагическим профилем. Дозы препарата, используемые для

получения антитромботического эффекта, значительно ниже доз, вызывающих кровотечение [19]. Кроме того, бемипарин вызывает меньшее кровотечение, чем эноксапарин в тех же дозах [20].

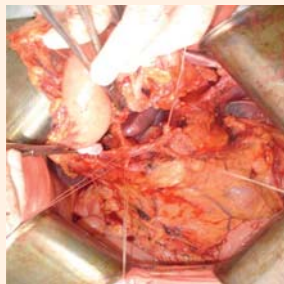
Бемипарин доступен в двух дозировках: 2500 МЕ (12 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл) для профилактики ВТЭО у пациентов с умеренным и средним риском и 3500 МЕ (17 500 МЕ/мл, шприц 0,2 мл) для профилактики ВТЭО у больных высокого риска. У хирургических пациентов 0,2 мл препарата вводят подкожно за 2 ч до или через 6 ч после окончания операции и далее ежедневно в эквивалентных дозах до выписки, но не менее 7–10 суток. У пожилых пациентов кумулятивный эффект отсутствует и коррекции доз препарата не требуется [21].

Перечень побочных эффектов и осложнений препарата представлен традиционными для всех гепаринов эххимозами и гематомами в месте инъекций, тромбоцитопенией, как правило, неиммунного происхождения с дефицитом тромбоцитов 10–30%, преходящей элевацией трансаминаз. Аллергические реакции и кровотечения встречаются редко.

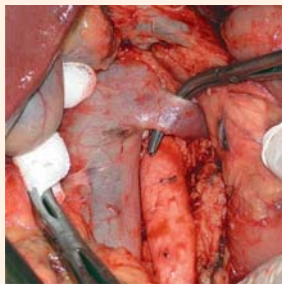
Целью нашего исследования являлось изучение возможности профилактики ВТЭО препаратом бемипарин у онкологических больных хирургического профиля. С его помощью мы рассчитывали улучшить результаты лечения одной из самых тяжелых категорий пациентов, заболевание которых требовало расширенных операций на желудке и пищеводе. Нашу обеспокоенность вызывал широкий перечень факторов риска ВТЭО у этих больных, связанных с основным заболеванием в продвинутой стадии, их возрастом и коморбидностью, масштабом операций, длительностью наркоза и реанимационного периода, обездвиженностью пациентов и освоением центрального венозного доступа.

Рисунок 1.

Этап D3-лимфодиссекции. Полностью обнажены чревный ствол, общая печеночная, левая желудочная и селезеночная артерии

**Рисунок 2.**

Завершение D3-лимфодиссекции. Визуализирована нижняя полая вена, брюшной отдел аорты, левая почечная вена

**Рисунок 3.**

Лимфодиссекция средостения. Пищевод пересечен. Обнажены аорта, непарная вена, трахея и правый главный бронх

**Рисунок 4.**

Состояние после шейно-надключичной лимфодиссекции. Обнажены сонный и наружный шейный треугольники с сонной артерией и югулярной веной



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2004 по 2017 г. мы располагали опытом радикального хирургического лечения 371 больного раком желудка (РЖ) и 56 больных раком грудного отдела пищевода (РП). В исследование включены только случаи, когда объем операций значительно превышал стандартный: при РЖ всем больным была выполнена сверхрасширенная D3-лимфодиссекция, при РП – 3F-лимфодиссекция. Все они отличались повышенной травматичностью. Случаи, когда у больных в историях болезни не было четкого указания на профилактические противотромбоэмболические мероприятия, из данного исследования исключены. Все пациенты относились к расчетной категории высокого риска ВТЭО.

Ретроспективную часть исследования составила группа пациентов, оперированных с 2004 по 2012 г. включительно. В этой группе мы проводили профилактику ВТЭО двух- либо трехкратным введением в сутки 5000 ед. НФГ подкожно после операции. Длительность терапии также не была регламентирована. Как правило, гепарины вводились в течение всего реанимационного периода и далее 1–3 дня в профильном отделении. Общая длительность гепаринопрофилактики обычно составляла 7–10 суток. Механические средства профилактики использовались несистематически.

Проспективный этап исследования стартовал в 2013 г., когда для профилактики ВТЭО мы применяли бемипарин 3500 ед. подкожно. У 8 больных раком пищевода с дисфагией и у 2 больных РЖ с декомпенсированным стенозом и массой тела менее 60 кг доза препарата была редуцирована до 2500 ед. в сутки. Первая инъекция осуществлялась за 2 ч до операции, реже – через 6 ч после ее окончания. Дальнейший период однократного введения имел продолжительность 10–14 суток. Эластическую компрессию нижних конечностей осуществляли в течение 5–8 суток всем больным. Значительную часть пациентов этой группы к 3-й неделе нахождения в стационаре мы переводили на пероральные прямые антикоагулянты либо рекомендовали их для амбулаторного приема в случае выписки из стационара.

Контрольная группа больных РЖ (2004–2012 гг.) насчитывала 219 пациентов, из них 84 после гастрэктомии (ГЭ), 135 – после субтотальной дистальной резекции желудка (СДРЖ), основная (2013–2017 гг.) – 152 человека, из них 71 пациент после ГЭ, 81 – после СДРЖ. Распределение основных предикторов риска ВТЭО представлено в *таблице 4*.

Анализ исходных параметров показал относительное равенство групп сравнения. Обращало на себя внимание тотальное использование перидуральной анестезии в основной группе в более позднем периоде. В основной группе за счет принципиально ранней активизации

Таблица 4. Основные факторы риска развития ВТЭО у больных РЖ

Критерии риска	Основная группа n = 152	Контрольная группа n = 219	Различия p
Средний возраст: • Старше 60 • Старше 70	54,6 ± 5,2 лет 27 (17,8 ± 3,1%) 12 (7,9 ± 2,5%)	57,8 ± 4,9 лет 28 (12,8 ± 2,3%) 23 (10,5 ± 2,1%)	p > 0,05
ИМТ > 30	24 (15,8 ± 3,0%)	31 (14,2 ± 2,4%)	p > 0,05
Вес < 60 кг	2 (1,3 ± 0,9%)	4 (1,8 ± 0,9%)	p > 0,05
ОИМ, СН в анамнезе	12 (7,9 ± 2,5%)	11 (5,0 ± 1,5%)	p > 0,05
ОНМК в анамнезе	3 (1,4 ± 1,0%)	4 (1,8 ± 0,9%)	p > 0,05
ВТЭО в анамнезе	2 (1,3 ± 0,9%)	1 (0,5 ± 0,5%)	p > 0,05
Мерцательная аритмия	19 (12,5 ± 2,7%)	15 (6,8 ± 1,7%)	p > 0,05
Гормонотерапия, ДГТ, ХТ, стимуляция эритропоэза в анамнезе	1 (0,7 ± 0,7%)	0	p > 0,05
Стадия РЖ: • I • II • III	18 (11,8 ± 2,6%) 74 (48,7 ± 4,0%) 29 (19,1 ± 3,2%)	27 (12,3 ± 2,2%) 118 (53,9 ± 3,4%) 30 (13,7 ± 2,3%)	p > 0,05
Осложнения РЖ: • Стеноз (проксимальный и дистальный)	39 (25,7 ± 3,5%)	68 (31,1 ± 3,1%)	p > 0,05
Кровотечение + анемия	7 (4,6 ± 1,7%)	13 (5,9 ± 3,3%)	p > 0,05
Параанкротное воспаление	5 (3,3 ± 1,4%)	3 (1,4 ± 0,8%)	p > 0,05
Длительность операции: • До 2 ч • 2–4 ч • Более 4 ч	23 (15,1 ± 2,9%) 103 (67,8 ± 3,8%) 34 (22,4 ± 3,1%)	20 (9,1 ± 1,9%) 136 (62,1 ± 3,3%) 63 (28,8 ± 3,1%)	p > 0,05
Длительность постельного режима: 3–7 дней Более 7 дней	129 (84,9 ± 2,9%) 23 (15,3 ± 2,9%)	169 (77,2 ± 2,8%) 50 (22,8 ± 2,8%)	p > 0,05
Катетер центрального венозного доступа	152 (100%)	219 (100%)	p > 0,05
Послеоперационные осложнения: • «малые» • «большие»	4 (2,6 ± 1,3%) 7 (4,6 ± 1,7%)	9 (4,1 ± 1,3%) 15 (6,8 ± 1,7%)	p > 0,05

ИМТ – индекс массы тела, ОИМ – острый инфаркт миокарда, СН – стенокардия напряжения, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ДГТ – дистанционная гамма-терапия, ХТ – химиотерапия. «Малые» критерии воспаления: нагноение раны, эвентрации. «Большие» критерии: интраабдоминальные абсцессы, панкреатиты, несостоятельности анастомозов. «Малые» критерии воспаления: нагноение раны, эвентрации. «Большие» критерии: интраабдоминальные абсцессы, панкреатиты, несостоятельности анастомозов.

пациентов после операции уменьшилась длительность их постельного режима.

Расширение объема операций происходило за счет удаления клетчатки и перигастральных лимфоузлов, потенциально содержащих метастазы вне связок желудка. Лимфодиссекция приводила к обнажению всех сосудов чревной трифуркации, гепатодуоденальной связки и парааортального пространства на участке от диафрагмы до отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии [22–24]. Травматичность вмешательств демонстрируют рисунки 1, 2.

Очевидно, что в ходе таких операций создавалось большое раневое поле с многочисленными очагами капиллярного кровотечения. Требования к гемостазу многократно возрастали. Применялось широкое дренирование отложившихся участков брюшной полости 4–5 дренажами, проведенными через отдельные разрезы, что дополнительно нарушало целостность кожных покровов и, в свою очередь, создавало предпосылки для геморрагии. Дренажи улавливали как кровь, так и лимфоистечение после операции на протяжении 3–8 суток. В этих условиях мы получали конфликт между потребностью в профилактике ВТЭО и повышенной угрозой кровотечений.

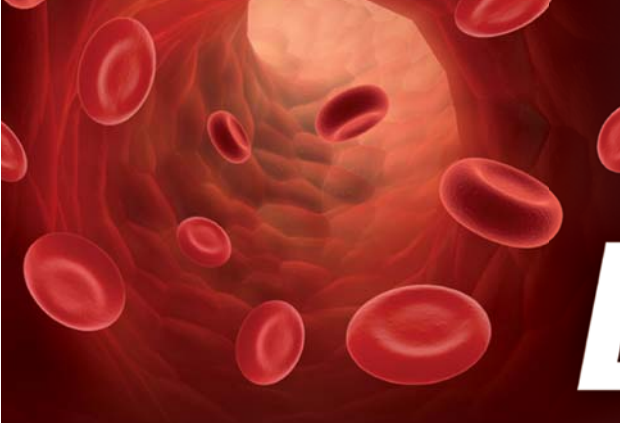
Группа операций на пищеводе отличалась еще большей травматичностью, а больные были, как правило, изнурены длительной дисфагией и недостаточностью питания. Контрольная группа больных РП (2004–2012 гг.) насчитывала 24 человека, основная (2013–2014 гг.) – 32. Их характеристика представлена в таблице 5.

Сравнивая данные статистические группы, мы также не выявили значимых различий. Следует отметить процентное преобладание послеоперационных осложнений в контрольной группе, в то время как продолжительность постельного режима была меньше в основной группе. Отмечается традиционное преобладание случаев перидуральной анестезии в основной группе больных РП.

Сложность операций на пищеводе значительно превышает таковую в желудочной хирургии, соответственно, растет их травматичность. Помимо лапаротомии с лимфодиссекцией на ветвях чревного ствола (рис. 1), применяется правосторонняя торакотомия с парааортальной, паратрахеальной и паразофагеальной лимфодиссекцией (рис. 3). На этом этапе мы пересекали грудной лимфатический проток и извлекали желудок в плевральную полость, формировали внутривисцеральный пищеводно-желудочный анастомоз. Далее выполняли разрез на шее с целью надключичной лимфодиссекции (рис. 4). Таким образом, по ходу операции мы дважды меняли положение больного на операционном столе, вторгались в различные шокогенные зоны (брюшная и плевральная полости, забрюшинное пространство и средостение, шея) и устанавливали суммарно от 4 до 7 дренажей. В условиях такой хирургической интервенции возрастают требования как к качеству гемостаза, так и к эффективности и безопасности противотромботической защиты.

Таблица 5. Основные факторы риска развития ВТЭО у больных РП

Критерии риска	Основная группа n = 32	Контрольная группа n = 24	Различия p
Средний возраст: • Старше 60 • Старше 70	53,5 ± 6,5 лет 8 (25,0 ± 7,7%) 2 (6,3 ± 4,3%)	49,8 ± 5,9 лет 4 (16,7 ± 7,6%) 3 (12,5 ± 6,8%)	p > 0,05
ИМТ: • > 30	3 (9,4 ± 5,2%)	2 (8,3 ± 5,6%)	p > 0,05
Вес < 60 кг	4 (12,5 ± 5,8%)	2 (8,3 ± 5,6%)	p > 0,05
ОИМ, СН в анамнезе	3 (9,4 ± 5,2%)	3 (12,5 ± 6,8%)	p > 0,05
ОНМК в анамнезе	1 (3,1 ± 3,1%)	1 (4,2 ± 4,1%)	p > 0,05
ВТЭО в анамнезе	2 (6,3 ± 4,3%)	2 (8,3 ± 5,6%)	p > 0,05
Мерцательная аритмия	6 (18,8 ± 6,9%)	4 (16,7 ± 7,6%)	p > 0,05
Гормонотерапия, ДГТ, ХТ, стимуляция эритропоэза в анамнезе	0	0	p > 0,05
Стадия РП: • I • II • III	3 (9,4 ± 5,2%) 17 (53,1 ± 8,8%) 12 (37,5 ± 8,6%)	3 (12,5 ± 6,8%) 13 (54,1 ± 10,2%) 8 (33,3 ± 9,6%)	p > 0,05
Осложнения РП: Дисфагия III и IV степени Кровотечение + анемия Параанкротическое воспаление	7 (21,9 ± 8,0%) 3 (9,4 ± 5,2%) 6 (18,5 ± 6,9%)	6 (25,0 ± 8,8%) 2 (8,3 ± 5,6%) 3 (12,5 ± 6,8%)	p > 0,05
Длительность операции: • До 4 ч • Более 4 ч	13 (40,6 ± 8,7%) 19 (59,4 ± 8,7%)	7 (29,2 ± 9,3%) 17 (70,8 ± 9,3%)	p > 0,05
Длительность постельного режима: • 3–7 дней • Более 7 дней	20 (62,5 ± 8,6%) 12 (37,5 ± 8,6%)	13 (54,2 ± 10,2%) 11 (45,8 ± 10,2%)	p > 0,05
Катетер центрального венозного доступа	152 (100%)	219 (100%)	p > 0,05
Послеоперационные осложнения: • «малые» • «большие»	2 (6,3 ± 4,3%) 3 (9,4 ± 5,2%)	2 (8,3 ± 5,6%) 3 (12,5 ± 6,8%)	p > 0,05



БЕМИПАРИН ЦИБОР®

Современный выбор для профилактики венозной тромбоэмболии¹

- Удобство применения
в клинической практике¹
- Оптимальный
фармакологический
профиль²
- Выраженный
антитромботический эффект.
Минимальный риск развития
кровотечений²



1. Инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015, и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.
2. Pharmacother 2003; 4(9):1551-61

* Краткая инструкция по применению препарата Цибор®:

Показания к применению: профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или продуктам переработки органов свиней; подтвержденная тромбоцитопения или подозрение на тромбоцитопению, иммунологически обусловленную гепарином, в анамнезе; активные кровотечения и нарушение свертываемости крови; тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы; травмы или оперативные вмешательства в области центральной нервной системы, органов зрения и слуха; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении; острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит; органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе; мочекаменная болезнь; заболевания радужной оболочки и сетчатки; при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции). **Побочное действие:** частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов. Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции.

Включен в Российские клинические рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии (утверждены на совещании экспертов Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации флебологов России 20.05.2015). Журнал "Флебология", том 9, выпуск 2,4.2015. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Цибор® 2500 - ЛСР-004369/09 с изменениями от 01.12.2015 и препарата Цибор® 3500 - ЛСР-004370/09 с изменениями от 08.12.2015.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10. БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

RU_ZIB-01-2017. Утверждено в печать 07.2017



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе из 371 больного РЖ после операции мы получили 18 ($4,9 \pm 1,1\%$) ВТЭО, из них 16 ($7,3 \pm 1,8\%$) – в контрольной группе и 2 ($1,3 \pm 0,9\%$) – в основной. Разница статистически достоверна, $p < 0,05$. Летальным оказался 1 ($0,5 \pm 0,5\%$) случай ТЭЛА в контрольной группе. В основной группе на 152 расширенные операции мы не получили ни одного летального исхода от тромбоэмболических осложнений. Детально их характеристика представлена в таблице 6.

Геморрагических осложнений получено 16 ($4,3 \pm 1,1\%$), из них в контрольной группе – 14 ($6,4 \pm 1,7\%$), в основной – 2 ($1,3 \pm 0,9\%$). Статистически значимо их уменьшение в основной группе. И хотя мы не можем абсолютно исключить ятрогенные кровотечения, связанные с погрешностью хирургической техники, тем не менее результат свидетельствует о снижении геморагий после применения бемипарина в сравнении с НФГ. Мы не зафиксировали случаев гематом при перидуральном обезболивании в серии наших наблюдений.

Среднее время удержания дренажей брюшной полости составило 5 суток после расширенной резекции желудка и 7 – после гастрэктомии. Эти показатели отличались стабильностью в контрольной и основной группах. Обычно к 3-м суткам геморрагический характер отделяемого по дренажам сменялся на серозный и в последующем уменьшался в объеме. Средний объем потерь по дренажам в контрольной группе составил $970 \text{ мл} \pm 295 \text{ мл}$, в основной – $840 \pm 225 \text{ мл}$. Единичные случаи длительной (более 10 суток) лимфорей наблюдались в каждой из групп, но заключения по этому поводу требуют более представительных исследований.

Аллергических реакций на НФГ и бемипарин мы не наблюдали. Бессимптомная элевация трансаминаз

достоверно преобладала в контрольной группе – 17 ($7,8 \pm 1,8\%$) против 2 ($1,3 \pm 0,9\%$), хотя, по нашему мнению, это обстоятельство на фоне множества возможных причин и слабой выраженности проявлений не требует значительного акцента.

Умеренная тромбоцитопения чаще встречалась в группе применения НФГ, различия достигли границ статистической достоверности. Данный показатель в контрольной группе составил 15 ($6,8 \pm 1,7\%$), в то время как в основной – 2 ($1,3 \pm 0,9\%$).

После 56 экстирпаций пищевода с трехзональной лимфодиссекцией мы зафиксировали 8 ($14,3 \pm 4,7\%$) ВТЭО: 7 ($29,2 \pm 9,3\%$) – в контрольной и 1 ($3,1 \pm 3,1\%$) – в основной группе. Фатальный случай – 1 ($4,2 \pm 4,1\%$) массивной ТЭЛА мы получили на фоне профилактики НФГ (табл. 7).

Геморрагические осложнения чаще встречались в контрольной группе, что свидетельствует о безопасности применения бемипарина после столь обширных операций. Дренажи из брюшной полости мы обычно убирали к 5-м суткам, получив по ним суммарно в контрольной группе $850 \pm 375 \text{ мл}$ отделяемого, а в основной – $780 \pm 250 \text{ мл}$. Характер потерь по дренажам не отличался и являлся в ранние сроки после операции геморрагическим, позже – серозным. Плевральные дренажи улавливали за 7–8 суток по $950 \pm 255 \text{ мл}$ выпота в контрольной группе и $820 \pm 210 \text{ мл}$ – в основной. Как правило, к 4–5-м суткам плевральный экссудат иссякал. Извлечение дренажей мы начинали после рентгеновского контроля анастомоза на 7-е сутки после операции.

В серии наших наблюдений рост трансаминаз и временная депрессия тромбоцитов чаще ($p > 0,05$) наблюдались в группе применения НФГ. Осложнений вокруг перидурального проводника мы не зафиксировали ни разу.

Таблица 6. Тромбоэмболические, геморрагические и гепаринспецифические послеоперационные осложнения у больных РЖ

Вид осложнений	Основная группа n = 152	Контрольная группа n = 219
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	2 ($1,3 \pm 0,9\%$)	10 ($4,6 \pm 1,4\%$)
Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	0	5 ($2,3 \pm 1,0\%$)
Массивная ТЭЛА	0	1 ($0,5 \pm 0,5\%$)
Гематома п/о раны	1 ($0,7\% \pm 0,7$)	9 ($4,1 \pm 1,3\%$)
Кровотечение, потребовавшее реоперации	1 ($0,7\% \pm 0,7$)	5 ($2,3 \pm 1,0\%$)
Неиммунная тромбоцитопения	2 ($1,3\% \pm 0,9$)	15 ($6,8 \pm 1,7\%$)
Элевация трансаминаз	2 ($1,3\% \pm 0,9$)	17 ($7,8 \pm 1,8\%$)
Летальные случаи	0	1 ($0,5 \pm 0,5$)

Таблица 7. Тромбоэмболические, геморрагические и гепаринспецифические послеоперационные осложнения у больных РП

Вид осложнений	Основная группа n = 32	Контрольная группа n = 24
ТГВ	0	2 (8,3 ± 5,6%)
ТЭМВЛА	1 (3,1 ± 3,1%)	3 (12,5 ± 6,8%)
Массивная ТЭЛА	0	2 (8,3 ± 5,6%)
Гематома п/о раны	0	3 (12,5 ± 6,8%)
Кровотечение, потребовавшее реоперации	0	1 (4,2 ± 4,1%)
Неиммунная тромбоцитопения	0	1 (4,2 ± 4,1%)
Элевация трансаминаз	2 (6,3 ± 4,3%)	4 (16,7 ± 7,6%)
Летальные случаи	0	1 (4,2 ± 4,1%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Являясь низкофракционированным гепарином II поколения, бемипарин обладает целым спектром клинических преимуществ. Он имеет высокую биодоступность и более продолжительный период полувыведения, что обуславливает возможность однократного

ежесуточного его подкожного введения как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Он вызывает прогнозируемый ответ и не требует рутинного лабораторного контроля. Препарат демонстрирует достаточную безопасность и эффективность в вопросах профилактики ВТЭО после обширных онкологических вмешательств.



ЛИТЕРАТУРА

- Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*, 1991, 302(6778): 709-711/
- Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg*, 1991, 78(7): 849-852.
- Anderson FA, Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*, 1992, 152(8): 1660-1664.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4): 756-764.
- McGuckin M, Waterman R, Brooks J, et al. Validation of venous leg ulcer guidelines in the United States and United Kingdom. *Am J Surg*, 2002, 183(2): 132-137.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, thrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005, 293(6): 715-722.
- Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens*. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. London: New Sydenham Society. 1872: 281-295.
- Kakkar AK, DeRuvo H, Chinswanthanakul V et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*, 1995, 346(8981): 1004-5.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 529-535.
- Тарабрин О.А., Туренко А.В., Щербаков С.С., Гавриченко Д.Г., Усачева А.А. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения. *Здоровье женщины*, 2010, 3(49): 52-55.
- Kakkar AK, Haas S, Walsh D et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). *Thromb. Haemost.*, 2001, 86(suppl): 1732.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4): 458-464.
- Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*, 2005, 94(4): 867-871.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008, 111(10): 4902-4907.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2450-2457.
- Кириченко А.И., Стойко Ю.М., Богачев В.Ю., Алуханян О.А., Андрияшкин В.В., Аракелян В.С. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 2(Вып.).
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboem-
- bolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*, 2006, 243(1): 89-9545.
- Falkon L, Gari M, Barbanjo M, Amiral J, Fontouberta J. Tissue factor pathway inhibitor and anti-FXa kinetic profiles of a new low-molecular-mass heparin, bempiparin, at therapeutic subcutaneous doses // *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1998, 9: 137-141.
- Moreno Gonzalez E, Fontcuberta J, De La Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepatogastroenterology*, 1996, 43: 744-747.
- Canovas M, Luna M, Basi N, Lopez-Belmonte L. RO-11, a new low molecular weight heparin. *Proceedings of Advances in Anticoagulant, Antithrombotic and Thrombolytic Drugs*. Boston, USA, 1992.
- Planes A, Vochelle N, Gonzalez De Suso MJ, Claracq JP. Profilaxis antitromboticoposcurgia ortopedica con bempiparina, heparina de bajopeso molecular de segunda generacion. *Rev. Anestesiol. Reanim.*, 2001, 48: 258-263.
- Хвастунов Р.А., Шерешков А.Ю., Иванов А.И., Мудрый А.Ю. Пути улучшения непосредственных результатов хирургического лечения юкстакардиального рака. *Современная онкология*, 2006, 8(4): 52-55.
- Хвастунов Р.А., Мишарев С.П. Результаты хирургического лечения больных кардиоэзофагеальным раком и возможные пути их улучшения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 1999, 4: 57.
- Хвастунов Р.А., Шерешков А.Ю., Широков О.В., Иванов А.И., Мудрый А.Ю., Данилов С.П. Расширенная D3 лимфаденэктомия в хирургическом лечении рака желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2-7. 12. 34-38.

И.А. КОРОЛЕВА¹, д.м.н., профессор, М.В. КОПП¹, д.м.н., профессор, Е.М. ЛИПАЕВА²¹Медицинский университет «Реавиз», Самара²Самарский областной клинический онкологический диспансер

СХЕМА ХИМИОТЕРАПИИ АС (ДОКСОРУБИЦИН И ЦИКЛОФOSФАМИД) ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРОФИЛАКТИКА ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Режим АС (доксорубицин и циклофосфамид) наиболее часто используется при адъювантной химиотерапии рака молочной железы. Режим АС является высокоэметогенным.

Цель исследования: оценить эффективность комбинации «апрепитант + ондансетрон + дексаметазон» для профилактики тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получавших противоопухолевую лекарственную терапию в режиме АС. Материалы и методы: в исследование включены 82 больных раком молочной железы, получавших адъювантную химиотерапию АС: доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день, 4 цикла. Режим для профилактики тошноты и рвоты: апрепитант 125 мг внутрь в 1-й день, 80 мг внутрь в 2-й и 3-й день, ондансетрон 8 мг в/в в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь в 2–4-й дни.

Результаты: при проведении первого цикла химиотерапии в острую фазу (0–24 часа от начала химиотерапии) полный контроль тошноты и рвоты достигнут у 87,8% (72) больных. В отсроченную фазу (25–120 часов от начала химиотерапии) полный контроль достигнут у 68,3% (56) больных. У 57,3% больных полный контроль тошноты и рвоты сохранялся на протяжении 4 циклов АС.

Заключение: режим АС требует проведения трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1-рецепторов, антагонист 5-HT₃-рецепторов и дексаметазон). Проведение адекватной профилактики позволяет более чем половине больных получить четыре цикла химиотерапии АС, не испытав ни одного эпизода тошноты и рвоты, что положительно влияет на выполнение плана терапии при полном контроле эметических расстройств.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная химиотерапия, режим химиотерапии АС (доксорубицин и циклофосфамид), эметические осложнения химиотерапии, апрепитант.

I.A. KOROLEVA¹, MD, Prof., M.V. KOPP¹, MD, Prof., E.M. LIPAeva²¹Medical University Reaviz, Samara²Samara regional clinical oncology dispensary

CHEMOTHERAPY REGIMEN AC (DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE) IN BREAST CANCER – PREVENTION OF NAUSEA AND VOMITING

Chemotherapy regimen AC (doxorubicin and cyclophosphamide) is the most often used in adjuvant chemotherapy of breast cancer. AC regimen is high emetogenic.

Objective – to evaluate the effectiveness of the combination of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving chemotherapy regimen AC.

Materials and methods: 82 female patients with breast cancer received adjuvant chemotherapy regimen AC: doxorubicin 60 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² in day 1, each 21 day 4 cycle. Patients received a triple-therapy regimen (aprepitant 125 mg p.o. in day 1, 80 mg in days 2 and 3, ondansetron 8 mg i.v. in 1 day, dexamethasone 12 mg i.v. in 1 day, then to 8 mg/day p.o. in days 2–4) for prevention of nausea and vomiting.

Results: During the first cycle of chemotherapy in acute phase (0–24 hours from the start of chemotherapy) complete control of nausea and vomiting was achieved at 72 (87.8%) patients. During delayed phase (25–120 hours from the start of chemotherapy) complete control achieved at 56 (68.3%) patients. 57.3% of patients had complete control of nausea and vomiting during all 4 cycles.

Conclusion: Adequate regimen for prevention of nausea and vomiting is combination of NK1 receptor antagonist, 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone. Triple-therapy regimen allows more than half of the patients undergo 4 cycles of AC without nausea and vomiting.

Keywords: breast cancer, chemotherapy regimen (doxorubicin and cyclophosphamide), aprepitant.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – глобальная проблема современной онкологии. Несомненно, что РМЖ является социально значимой болезнью мирового масштаба. 40% пациенток с РМЖ – женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. В отличие от многих

солидных опухолей, развивающихся преимущественно после 60 лет, РМЖ наиболее часто выявляется в возрасте 45–59 лет [1]. РМЖ продолжает занимать первое место в структуре причин онкологической смертности женщин – почти 17% в 2014 г. (22 445 погибших) [2]. Одновременно заболеваемость РМЖ в популяции за 10 лет выросла почти на 30%: с 64 женщин на 100 тыс. населения в 2004 г.

до 83 – в 2014 г. [2]. Несомненны успехи ранней диагностики РМЖ. Доля РМЖ, выявленного на ранних стадиях, заметно возросла, составив в 2014 г. 68% [1]. Важнейшей задачей современной онкологии является проведение адекватного комплексного лечения больных ранним раком молочной железы. Именно эти больные, получившие радикальное лечение, являются не просто гражданами «вернувшимися в строй», но практически здоровыми и способными жить полноценной жизнью. Сохранение жизни больных ранним РМЖ означает на практике сохранение тысяч полноценных семей, а во многих случаях сохранение матерей несовершеннолетних детей.

Выполнение оптимального комплексного лечения раннего РМЖ является важнейшей задачей онкологов. В состав комплексной терапии РМЖ входит хирургическое лечение, лекарственная терапия и лучевая терапия. Хирургическое лечение РМЖ в настоящее время идет по пути выполнения органосохраняющих операций, также широко применяются различные виды пластики как эспандерами, так и собственными тканями. Изменение хирургических подходов значительно повлияли на физическое и психологическое состояние пациенток после проведения хирургического вмешательства. Новейшие методики лучевой терапии позволяют избежать лучевого повреждения здоровых тканей, у большинства пациенток послеоперационная лучевая терапия при РМЖ протекает без значимых осложнений. При проведении адъювантной химиотерапии (ХТ) врач сталкивается с целым рядом проблем, в т. ч. с отказом больных от терапии. Необходимость проведения адъювантной лекарственной терапии при РМЖ является в настоящее время аксиомой. Сейчас онколог выбирает вид адъювантной терапии в зависимости от подтипа опухоли, основываясь на клинических рекомендациях. Адъювантная ХТ проводится пациенткам с трижды негативным, HER2-позитивным, а также части пациенток с люминальным А и В подтипом РМЖ.

Изучение адъювантной ХТ при РМЖ было начато в 1973 г. G. Bonadonna и U. Veronesi. Было проведено рандомизированное исследование по изучению схемы CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) в адъювантном режиме. Больные после радикальной мастэктомии получали 12 циклов ХТ по схеме CMF, в контрольной группе дополнительного лечения не проводилось [3]. Сегодня можно сказать, что пациентки, включенные в данное исследование, являются наиболее длительно наблюдаемой группой больных РМЖ, получивших адъювантную ХТ. Когда были опубликованы результаты 20-летнего наблюдения, было показано, что 20-летняя общая выживаемость больных РМЖ (N+), которые на момент проведения адъювантной ХТ находились в пременопаузе, составила 42%, а в группе контроля – 24% [4.] Анализ отдаленных результатов при 30-летнем периоде наблюдения также показал статистически значимое, длительно сохраняющееся улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости в группе адъювантного лечения [5]. С середины 70-х гг. XX в. проведение 6 курсов химиотерапии по схеме CMF стало стандартом адъювантной терапии РМЖ во всем мире.

Первым антрациклинсодержащим режимом, пришедшим на смену адъювантному CMF, стал режим AC (доксорубин, циклофосфамид). В исследованиях NSABP B-15 и B-23 было продемонстрировано, что 4 курса AC эквивалентны 6 курсам CMF [6, 7]. При равной эффективности схема AC позволяла сократить как число введений цитостатиков, так и длительность лечения. В дальнейшем изучались трехкомпонентные антрациклинсодержащие режимы, такие как FAC, которые также улучшили отдаленные результаты лечения по сравнению со стандартным CMF [8]. Полученное преимущество было также подтверждено в метаанализе группы EBCTCG в 2005 г, согласно которому проведение антрациклинсодержащей адъювантной ХТ по сравнению с безантрациклиновыми режимами сопровождалось статистически значимым увеличением абсолютных показателей общей выживаемости на 3% при медиане наблюдения 5 лет и на 4% – при медиане наблюдения 10 лет [9].

Появление в арсенале онкологов новой группы цитостатических препаратов – таксанов (паклитаксел, доцетаксел) не привело к «отмене» антрациклинсодержащих режимов адъювантной ХТ. В результате проведенных исследований произошла не замена антрациклинов на таксаны, а добавление таксанов к антрациклинам. В метаанализе группы EBCTCG (n = 44 000) было продемонстрировано, что увеличение длительности лекарственного лечения за счет проведения 4 дополнительных курсов монохимиотерапии одним из препаратов таксанового ряда (в последовательных режимах типа AC/FAC/FEC^{HT}) сопровождается достоверным снижением риска смерти (HR = 0,86) по сравнению с контрольной группой [10].

На сегодняшний день режим AC является наиболее частым режимом, назначаемым с адъювантной целью при РМЖ. Режим AC может назначаться как самостоятельный режим (4–6 цикла) либо как первая часть режима, при котором после 4 циклов AC происходит переход на 4 цикла терапии таксанами (паклитаксел или доцетаксел) [11]. Очевидно, что большинство пациенток, получающих адъювантную химиотерапию при РМЖ, начнут свое знакомство с химиотерапией именно с режима AC. От переносимости режима AC будет зависеть, выполнит ли пациентка весь план лечения. Проведение всех запланированных циклов адъювантной химиотерапии является чрезвычайно важным, т.к. только при выполнении всего плана терапии можно ожидать выигрыша в безрецидивной и общей выживаемости. Снижение интенсивности доз препаратов при проведении адъювантной терапии приводит к снижению безрецидивной выживаемости [4]. Отказ пациенток от продолжения адъювантной химиотерапии связан, прежде всего, с токсичностью химиотерапии.

Больные чаще всего опасаются развития мучительной тошноты и рвоты. Кроме снижения качества жизни, тошнота и рвота могут приводить и к вполне объективным проблемам: нарушению питания, невозможности приема таблетированных препаратов, обезвоживанию и т. д. Именно это и послужило поводом для проведения большого количества исследований, посвященных противорвотной терапии, разработке и внедрению новых эффективных противорвотных препаратов и режимов их применения.

Ключевую роль в развитии острой тошноты и рвоты играет нейромедиатор серотонин (5-HT), высвобождение которого из энтерохромаффинных клеток слизистой тонкой кишки происходит при воздействии цитостатиков. Серотонин воздействует на 5-HT₃-рецепторы триггерной зоны, импульсы из которой передаются в центр рвоты ЦНС, что приводит к развитию тошноты и рвоты. Большинство 5-HT₃-рецепторов локализованы на нейронах желудочно-кишечного тракта, в парасимпатических нервах, в т. ч. на афферентных окончаниях блуждающего нерва и нервов чревного сплетения, и незначительная часть – в центральных структурах мозга. Большое значение имеет также воздействие на допаминовые 5-HT₄-рецепторы. Другим решающим механизмом развития тошноты и рвоты является стимуляция субстанцией Р нейрокининовых рецепторов (NK-1), которые присутствуют в основном в ЦНС и незначительно представлены в желудочно-кишечном тракте. Появление в арсенале онкологов новой группы антиэметических препаратов – антагонистов NK-1-рецепторов принципиально изменило возможности антиэметической терапии. Для профилактики тошноты и рвоты при проведении ХТ используются антагонисты NK-1-рецепторов (апрепитант, фосапрепитант), антагонисты 5-HT₃-рецепторов (палонсетрон, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон) и кортикостероиды (дексаметазон). При высокоэметогенной ХТ, в т. ч. режимом АС, а также умеренно-эметогенной ХТ с карбоплатином, согласно современным мировым и российским руководствам, назначается трехкомпонентная схема профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1-рецепторов + антагонист 5-HT₃-рецепторов + кортикостероид), при умеренно-эметогенной ХТ (без карбоплатина) – двухкомпонентная схема (антагонист 5-HT₃-рецепторов + кортикостероид).

В зависимости от сроков и механизмов развития выделяют три основных типа тошноты и рвоты, которые могут развиваться у онкологических больных в период проведения химиотерапии, – острая, отсроченная и условно-рефлекторная, кроме этого, дополнительно выделяют неконтролируемую и прорывную тошноту и рвоту. Острая тошнота и рвота развиваются в первые 24 часа после введения цитостатиков. Этот тип рвоты отличается высокой интенсивностью. Вторым типом является отсроченная тошнота и рвота. Она возникает спустя 24 часа и более после введения цитостатиков, может продолжаться несколько дней, в то же время является менее интенсивной по сравнению с острой. Условно-рефлекторный тип тошноты и рвоты ситуационно обусловлен (в больнице, при виде белых халатов, при ощущении пациентом специфических запахов и т. д.) и наблюдается у больных, ранее получивших неадекватную профилактику острой и отсроченной тошноты и рвоты. Группа повышенного риска развития тошноты и рвоты при ХТ – это пациенты моложе 50 лет женского пола, женщины, которые испытывали тошноту во время беременности, лица, подверженные укачиванию, а также лица, не употребляющие алкоголь.

Проблемой является то, что если частоту эпизодов рвоты можно оценить количественно, то тошнота является

субъективным ощущением, оценить которое можно лишь при помощи сбора жалоб и заполнения больными опросников. В процессе изучения эметогенного потенциала различных цитостатиков все химиопрепараты были разделены по уровню эметогенности на высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные. Уровень эметогенности соответствует препарату в монорежиме, например, при назначении умеренно-эметогенного циклофосфида без противорвотных препаратов вероятность развития рвоты составляет 30–90% [12]. При использовании комбинации двух и более препаратов до недавнего времени принимался эметогенный потенциал наиболее эметогенного препарата в комбинации. По этому принципу сочетание двух препаратов из перечня умеренно-эметогенных – доксорубина и циклофосфида считалось умеренно-эметогенным. Широкое применение режима АС при раке молочной железы постепенно сформировало понимание того, что у женщин, получающих режим АС, рвота наблюдается чаще, чем ожидается при умеренно-эметогенном режиме.

В многоцентровом исследовании Bloechl-Daum В. с соавт. (n = 322) сравнивалась переносимость высокоэметогенной химиотерапии (цисплатин или дакарбазин) и среднеэметогенной химиотерапии (АС или режим на основе карбоплатина). Важно то, что в данном исследовании 49,3% больных были женщины с раком молочной железы, и из 231 пациента, получающего умеренно-эметогенную ХТ, 163 (70%) получали режим АС. Частота острой тошноты и рвоты оказалась одинаковой в группах высокоэметогенной ХТ и умеренно-эметогенной ХТ (11,9% и 13,2%), также не было выявлено различия в частоте отсроченной тошноты и рвоты. Для оценки влияния тошноты и рвоты на повседневную активность пациентов использовался опросник Functional Living Index-Emesis (FLIE). Было показано, что тошнота и рвота при умеренно-эметогенной ХТ выраженно повлияла на повседневную активность половины больных. Авторы сделали вывод о необходимости изменения режима профилактики тошноты и рвоты при умеренно-эметогенной ХТ [13]. Warr D.G. с соавт. была изучена трехкомпонентная схема терапии, включающая апрепитант (антагонист NK-1-рецепторов) при терапии в режиме АС. В исследование было включено 866 пациенток с раком молочной железы, все они получали циклофосфамид в сочетании

Таблица. Характеристики пациентов

Показатель	Количество пациенток (n = 82) абс. (%)
Возраст моложе 50 лет	51 (62,2%)
Укачивание в транспорте в анамнезе	44 (53,7%)
Рвота беременных в анамнезе	39 (47,6%)
Редкое употребление алкоголя в анамнезе	23 (28%)
Страх перед лечением	62 (75,6%)

с доксорубицином или эпирубицином. Для профилактики тошноты и рвоты больные получали либо трехкомпонентную схему (апрепитант + ондансетрон + дексаметазон), либо двухкомпонентную (ондансетрон + дексаметазон). Во время острой фазы (24 часа) полный ответ был получен у 76% больных, получивших трехкомпонентную схему, и у 69% больных, получивших двухкомпонентную схему ($p = 0,034$), в отсроченную фазу частота полного ответа была 55 и 49% соответственно ($p = 0,064$). Оценивалось также влияние тошноты и рвоты на повседневную активность. Назначение апрепитанта привело к тому, что 63,5% больных этой группы не испытывали влияния тошноты на повседневную активность, в контрольной группе – 55,6% ($p = 0,019$) [14]. С 2006 г. режим АС стал считаться высокоэметогенным, и для профилактики тошноты и рвоты при проведении данного режима рекомендуется трехкомпонентная схема [15, 16]. Нами проанализирована эффективность трехкомпонентной схемы профилактики эметического синдрома у пациенток, получающих противоопухолевую лекарственную терапию в режиме АС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе Самарского областного клинического онкологического диспансера. Набор пациенток проводился в 2011–2015 гг. В исследование включались больные раком молочной железы, которым проводилась адъювантная ХТ по схеме АС: доксорубин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждые 21 день, 4 цикла. После окончания 4 циклов в режиме АС часть больных переключались на терапию таксанами. Для профилактики тошноты и рвоты пациентки получали трехкомпонентную схему: апрепитант (Эменд) 125 мг внутрь в 1-й день, 80 мг внутрь в 2-й и 3-й день, ондансетрон 8 мг в/в за 30 минут до начала химиотерапии в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в за 30 минут до начала химиотерапии в 1-й день, затем по 8 мг/сут

внутри в дни 2–4. Выраженность побочных эффектов оценивалась по критериям CTCAE v.3.0 [17]. Антиэметическое действие трехкомпонентной схемы оценивалось в первые 24 часа (фаза острой тошноты и рвоты), затем в дни 2–5 цикла (фаза отсроченной тошноты и рвоты). Отдельно оценивалось отсутствие рвоты и полный контроль (отсутствие тошноты и рвоты). При развитии рефрактерной тошноты и рвоты больные могли принимать препарат резерва метоклопрамид по 20 мг каждые 6 часов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование с января 2011 г. по декабрь 2015 г. включено 82 больных раком молочной железы после проведенного хирургического лечения. Характеристика пациенток приведена в таблице. Общее состояние больных расценивалось как удовлетворительное, ECOG – 0–1. Возраст больных был от 31 до 68 лет, в среднем 54,2 года. Больных моложе 50 лет, а следовательно, имеющих больший риск развития тошноты и рвоты, было 51 (62,2%). Более половины больных отмечали укачивание в транспорте, 47,6% больных испытывали тошноту и рвоту во время беременности. Особо хотелось бы отметить, что 62 из 82 больных испытывали страх перед лечением и ожидали тяжелой тошноты и рвоты, считая это неизбежным осложнением химиотерапии.

Всего антиэметический эффект изучаемой комбинации препаратов оценен при проведении 328 циклов ХТ. При проведении первого цикла ХТ в острую фазу (24 часа от введения химиопрепаратов) рвота отсутствовала у 79 (96,3%) больных и у 72 (87,8%) был достигнут полный контроль тошноты и рвоты. В отсроченную фазу (25–120 часов после введения цитостатиков) контроль рвоты достигнут у 71 (86,6%) больных и полный контроль у 56 (68,3%). В течение всех 5 суток с момента введения химиопрепаратов контроль рвоты был получен у 70 (85,4%) и полный контроль у 54 (65,8%) (рис. 1). В случае возникновения рвоты, она



ЭМЕНД®
(апрепитант, MSD)

ЭМЕНД® В/В
(фосапрепитант, MSD)

Антиэметический режим, включающий ЭМЕНД® и ЭМЕНД® В/В предотвратит тошноту и рвоту, вызванную противоопухолевыми препаратами*

ЭМЕНД® и ЭМЕНД® В/В, как первая линия атиэметической терапии рекомендуется международными^{1,2,3} и Российскими профессиональными сообществами^{4,5} по онкологии. ЭМЕНД® В/В, введенный однократно или трехдневный прием капсул препарата ЭМЕНД® одинаково эффективно предотвращают развитие тошноты и рвоты в течение 5 полных дней.^{6,9}

* Эменд® и Эменд® В/В применяются в комбинации с антагонистами 5-HT₃-рецепторов и кортикостероидами для предупреждения тошноты и рвоты вызванной^{10,11} высокоэметогенной и умеренно-эметогенной химиотерапией.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата ЭМЕНД® в/в в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛС-0020276
Торговое название: ЭМЕНД® В/В
МНН: фосапрепитант
Лекарственная форма: Липослизист для приготовления раствора для инфузий (150 мг)
Противопоказания: Гиперчувствительность к фосапрепитанту, апрепитанту, полисорбату-80 или любому другому из компонентов препарата. Препарат не следует применять одновременно с пимозидом, троперидом, астемизолом и цизапридом. Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), беременности, грудном вскармливании.
С осторожностью: Ввиду того, что фосапрепитант быстро метаболизируется в апрепитант (является слабым или умеренным ингибитором изофермента CYP3A4), его следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих варфарин и лекарственные препараты, метаболизируемые главным образом через CYP3A4.
Побочное действие: Ввиду того, что фосапрепитант метаболизируется до апрепитанта, при назначении препарата возможны те же нежелательные явления, что и для апрепитанта. Наиболее часто при высокотоксичной химиотерапии — тошнота (4,6%), сонливость (2,9%), повышение АЛТ (2,8%), запор (2,2%), головная боль (2,2%) и анорексия (2,2%). При умеренно-эметогенной химиотерапии — повышенная утомляемость (2,5%). Дополнительные, клинически значимые, связанные с применением фосапрепитанта в дозе 150 мг побочные явления: общие расстройства и нарушения в месте введения: некроз эпидермиса, зуд, боль, тромбофлебит в месте введения. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции. Были получены сообщения об аллергических реакциях неадекватного типа, таких как покраснение, эритема и диспсия, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта, в таких случаях не рекомендуется вводить фосапрепитант повторно.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата ЭМЕНД® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛС-0020276-050412
Торговое название: ЭМЕНД®
МНН: апрепитант
Лекарственная форма: капсулы 80 мг и 125 мг
Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность (9 баллов по шкале Чайлд-Пью); одновременное применение с пимозидом, троперидом, астемизолом и цизапридом; повышенная чувствительность к апрепитанту или другим компонентам препарата.
С осторожностью: Препарат Эменд® следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно получающих варфарин и лекарственные препараты, метаболизируемые главным образом через CYP3A4. Одновременное назначение препарата Эменд® с варфарином может привести к клинически значимой снижению международного нормализованного отношения (МНО). Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться в период приема и в течение 28 дней после окончания приема препарата Эменд®. Во время лечения препаратом Эменд® в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Эменд® следует использовать альтернативные и резервные методы контрацепции.
Побочное действие: наиболее часто при высокотоксичной химиотерапии — тошнота (4,6%), сонливость (2,9%), повышение АЛТ (2,8%), запор (2,2%), головная боль (2,2%) и анорексия (2,2%). При умеренно-эметогенной химиотерапии — повышенная утомляемость (2,5%).

1. Basch E et al. J Clin Oncol. 2011;29(31):4189-4198. 2. NCCN Antiemesis – V.1.2014. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf от 15.11.2014. 3. Rolsa P et al. Am J Oncol. 2010;21 (Suppl 5): 232-43. 4. Печеркин И.В. и соавт. Сравнительная оценка. Дополнения и обновления 2014. 97-101. 5. Препараты, рекомендуемые по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) под редакцией: В.М. Моисеева-М. Общества онкологических специалистов. 2013.-384 с. Глава 3.03-318. 6. Wang DQ et al. Eur J Cancer. 2005;41(12):1276-1283. 7. Wang DQ et al. J Clin Oncol. 2005;23(26):2622-30. 8. Norrison B, et al. Support Care Cancer. 2010;18(4):321-31. 9. Glunberg SM et al. J Clin Oncol. 2011; 29:1495-1501. 10. Инструкция препарата Эменд® 11. Инструкция препарата Эменд® В/В



MSD

ООО «МСД Фармасьютикалс»
119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ
«Павловский»
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94
www.msd.ru
ONCO-1098034-0005 02.15

ЭМЕНД® (апрепитант, MSD) **ЭМЕНД® В/В** (фосапрепитант, MSD)

Профилактика с самого начала

Рисунок 1. Контроль рвоты и полный контроль в зависимости от времени после введения цитостатических препаратов в течение 1-го цикла химиотерапии АС

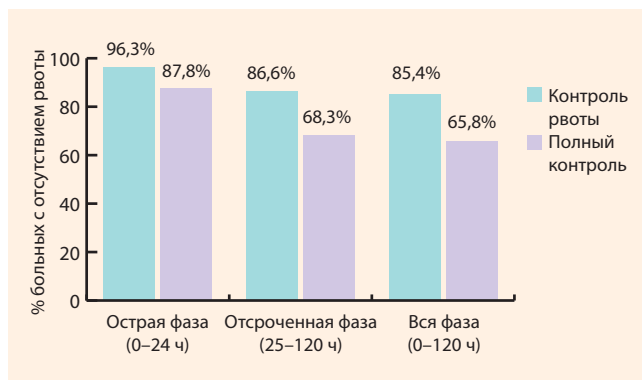


Рисунок 2. Частота полного контроля тошноты и рвоты в течение 1-го цикла химиотерапии АС, доля больных, которым не потребовалась терапия резерва для терапии тошноты и рвоты

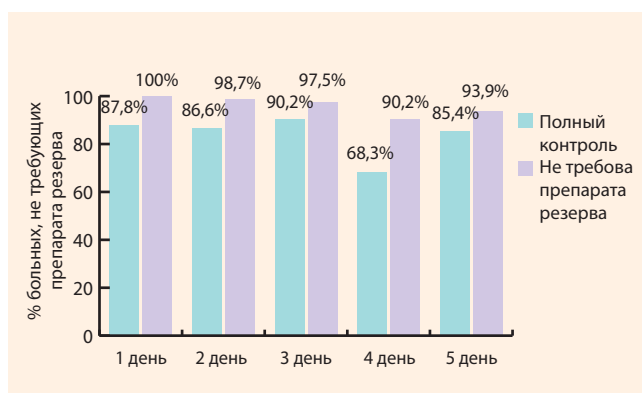
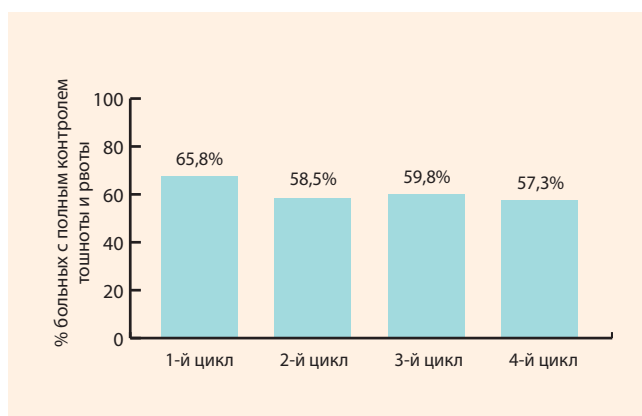


Рисунок 3. Доля пациенток с полным контролем тошноты и рвоты при проведении химиотерапии АС в течение 4 циклов терапии



была оценена как 1-й степени, т.е. один эпизод рвоты за 24 часа наблюдения. В случае возникновения тошноты она была преимущественно 1-й степени, редко 2-й степени. Дополнительная терапия препаратом резерва метоклопрамидом (блокатор допаминовых рецепторов) понадобилась менее чем 10% больных (рис. 2). Нам представляется существенным, что ряд больных с полным контролем тошноты и рвоты в течение первых трех суток отмечали впервые появление тошноты 1-й степени на 4-е сутки, когда прием апрепитанта был завершен, и больные продолжали получать только дексаметазон. Возникшая тошнота не мешала приему пищи и у большинства пациенток не потребовала назначения какой-либо дополнительной терапии. В течение острой фазы ни одной пациентке не понадобилось принимать препарат резерва. В отсроченную фазу лишь 9,8% больных принимали дополнительно препарат резерва метоклопрамид. На протяжении последующих циклов химиотерапии число больных, у которых удалось достичь полного контроля тошноты и рвоты, оставалось высоким (рис. 3). Отказов от химиотерапии не было, все пациентки завершили 4 запланированных цикла терапии АС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности профилактики тошноты и рвоты при проведении ХТ всегда используют данные, полученные во время 1-го цикла терапии. В данном исследовании достигнут очень высокий уровень контроля рвоты в первые 24 часа после введения препаратов (острая фаза) – 96,3%. Это совпадает с ранее полученными данными больших рандомизированных исследований. В рандомизированном исследовании III фазы при проведении умеренно-эметогенной ХТ (46,5% больных получали режим АС) при проведении трехкомпонентной схемы профилактики контроль рвоты в острую фазу также был очень высоким и составил 92% [18]. Полный контроль тошноты и рвоты в первые 24 часа достигнут в нашем исследовании у 87,8% больных, для сравнения: в исследовании, проведенном В. Raroport с соавт., частота полного контроля в острую фазу составила 89% [18]. В проведенном нами исследовании контроль рвоты и полный контроль в отсроченную фазу (25–120 часов после введения цитостатиков) достигнут у 86,6 и 68,3% больных соответственно. В исследовании В. Raroport с соавт. частота контроля рвоты и полного контроля в отсроченную фазу составила 78 и 71% соответственно [18]. Сложно судить о причине этого различия, но можно предположить, что улучшение контроля тошноты и рвоты в отсроченную фазу связано с более длительным приемом дексаметазона в нашем исследовании.

Оценка контроля тошноты и рвоты в течение 5 дней первого цикла ХТ (рис. 2) показала, что частота полного контроля несколько ниже в 4-й день цикла, но даже в этот день 90,2% больных не нуждались в приеме препарата резерва (метоклопрамида). В исследовании Т. Grote с соавт. проведение трехкомпонентной схемы

профилактики тошноты и рвоты (апрепитант + палонсетрон + дексаметазон) при умеренно-эметогенной ХТ позволяет не использовать препараты резерва в острую фазу 93% больных и в отсроченную фазу 79% больных [19].

Высокая частота полного контроля тошноты и рвоты сохранялась во время последующих циклов ХТ. Это совпадает с данными, полученными при анализе контроля тошноты и рвоты в циклах 2–4 при проведении умеренно-эметогенной ХТ [20].

Полученные нами данные об эффективности трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты при проведении режима АС у больных раком молочной железы согласуются с результатами других исследований по оценке данной схемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режим АС (доксорубин + циклофосфамид) остается наиболее часто назначаемым адъювантным режимом ХТ при РМЖ. Проведение адекватной профилактики тошноты и рвоты при проведении режима АС является важнейшим условием полного выполнения плана лечения. Режим АС относится к числу высокоэметогенных и требует проведения трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-HT₃-рецепторов и дексаметазон). Проведение адекватной профилактики позволяет более чем половине больных пройти 4 цикла терапии, не испытав ни одного эпизода тошноты и рвоты.



ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2016. 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2015. 236 с.
3. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnattelli L, Brambilla C et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294: 405-410.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *New Engl. Med.*, 1995, 332: 901-906.
5. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *Br. Med. J.*, 2005, 330(7485): 217.
6. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8(9): 1483-1496.
7. Fisher B, Anderson S, Wolmark N, Tan-Chiu E. Chemotherapy With or Without Tamoxifen for Patients with ER negative Breast Cancer and Negative Nodes: Results from NSABP B23. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2000: abstr. 277.
8. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B. GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann. Oncol.*, 2003, 14: 833-842.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432-444.
11. Снеговой А.В., Абрамов М.Е., Булавина И.С. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*, 2015, 4(специальный выпуск): 327–337.
12. Cubeddu LX, Pendergrass K, Ryan T, et al. Efficacy of oral ondansetron, a selective antagonist of 5HT₃ receptors, in the treatment of nausea and vomiting associated with cyclophosphamide-based chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1994, 17: 137–146.
13. Bloehchl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24: 4472-4478.
14. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23: 2822-2830.
15. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24(18): 2932-2947.
16. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia Consensus Conference. *Ann. Oncol.*, 2006, 17: 20-28.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
18. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer*, 2010, 18(4): 423-431.
19. Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J. Support Oncol*, 2006, 4: 403–408.
20. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, et al. Aprepitant Moderately Emetogenic Chemotherapy Study Group Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*, 2005, 104: 1548–1555.

Г.А. КЛЯСОВА, д.м.н., профессор, В.А. ОХМАТ, к.м.н., Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, д.м.н., Е.О. ГРИБАНОВА, к.м.н., В.В. ТРОИЦКАЯ, к.м.н., В.Г. САВЧЕНКО, д.м.н., профессор, акад. РАН
Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЗАКОНАЗОЛА

В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Проведен анализ эффективности применения позаконазола для профилактики в 77 курсах химиотерапии у 59 больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в возрасте 39 лет (17–62) с 2012 по 2017 г. Позаконазол в суспензии назначали по 200 мг 3 раза в сутки после еды на курсе или в первый день после курса химиотерапии ОМЛ. Назначение позаконазола преобладало у больных *de novo* ОМЛ (84,5%) на этапе 1-й индукции (66,3%). Гранулоцитопения была у всех больных с медианой длительности 22 дня. Длительность профилактики позаконазолом составила 21 (2–57) день. Профилактика позаконазолом была прервана в 28 (36,4%) из 77 случаев, в основном по причине диареи (28,6%). В 17 (61%) из 28 случаев профилактика была возобновлена с медианой в 3 дня. В 72 (93,5%) случаях применение позаконазола было в течение 7 дней и более, в 5 (6,5%) случаях – менее 7 дней. Эффективность профилактики оценивали при длительности применения позаконазола от 7 дней и более. Инвазивный аспергиллез легких (вероятный) развился в 2 (2,7%) из 72 случаев. Назначение позаконазола при длительности его применения от 7 дней и более было в 46 случаях на курсе химиотерапии, в 26 – в первый день после курса. У больных, принимавших позаконазол после курса химиотерапии, в сравнении с больными, получавшими препарат в первые дни курса, значимо реже возникали перерывы в профилактике (11,5% против 41,3%, $p = 0,009$), наблюдалось сокращение длительности приема позаконазола (19 дней против 27 дней, $p = 0,007$). Зарегистрировано по одному случаю инвазивного аспергиллеза в каждой группе.

Доказана эффективность позаконазола в профилактике инвазивных микозов у больных ОМЛ. Назначение позаконазола для профилактики в первый день после курса химиотерапии приводит к более экономному применению препарата, сокращая длительность применения позаконазола на 8 дней и не оказывая негативного влияния на частоту инвазивных микозов.

Ключевые слова: позаконазол, противогрибковая профилактика, инвазивный микоз, гемобластоз, острый лейкоз, ОМЛ.

G.A. KLYASOVA, MD, Prof., V.A. OKHMAT, PhD in medicine, E.N. PAROVICHNIKOVA, MD, E.O. GRIBANOVA, PhD in medicine, V.V. TROITSKAYA, PhD in medicine, V.G. SAVCHENKO, MD, Prof.
National Research Center for Hematology

THE EFFICACY OF POSACONAZOLE FOR PROPHYLAXIS OF INVASIVE MYCOSES IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Efficacy of posaconazole for prophylaxis was evaluated in 77 chemotherapy cycles in 59 patients with acute myeloid leukemia (AML) aged 39 (17–62) years from 2012 till 2017. Posaconazole was given in oral suspension 200 mg three times a day after meal during chemotherapy cycle or on 1st day after the cycle. Administration of posaconazole predominated in patients with *de novo* AML (84.5%) on 1st induction cycles (66.3%). Neutropenia was present in all patients with median duration of 22 days. Median duration of prophylaxis was 21 (2–57) days. Posaconazole prophylaxis was interrupted in 28 (36.4%) of 77 cases, mainly due to diarrhea (28.6%). In 17 (61%) of 28 cases prophylaxis was resumed within a median of 3 days. In 72 (93.5%) of cases duration of posaconazole prophylaxis was ≥ 7 days, in 5 (6.5%) cases < 7 days. Efficacy of prophylaxis was evaluated in cases of posaconazole duration ≥ 7 days. Invasive pulmonary aspergillosis (probable) was in 2 (2.7%) of 72 cases. Administration of posaconazole with duration ≥ 7 days was in 46 cases on chemotherapy cycle, in 26 cases – on first day after the cycle. Patients using Posaconazole after a course of chemotherapy in comparison with patients receiving the drug in the first days of the course had significantly less interruptions of prophylaxis (11.5% vs 41.3%, $p=0.009$) and a reduction in duration of Posaconazole using (19 days vs 27 days, $p=0.007$). One case of invasive aspergillosis was registered in each group.

We confirmed the efficacy of posaconazole for prophylaxis of invasive mycoses in patients with AML. Administration of posaconazole prophylaxis on first day after the end of chemotherapy cycle results in saving of drug by reducing duration of posaconazole using by 8 days and does not increase the incidence of invasive mycoses.

Keywords: posaconazole, antifungal prophylaxis, invasive mycoses, hematological malignancies, acute leukemia, AML.

Успехи современной программной химиотерапии гемобластозов сопряжены с развитием тяжелых инфекционных осложнений, в число которых входят инвазивные микозы. Регистрация инвазивных микозов возрастает из года в год. Наряду с увеличением частоты, наблюдаются изменения в структуре инвазивных микозов, которые заключаются в увеличении доли инвазивного аспергиллеза, сохранении или некотором снижении инвазивного кандидоза и появлении тен-

денции к увеличению иных микозов, таких как мукормикоз, фузариоз. Вероятность развития инвазивных микозов является неоднородной при разных заболеваниях системы крови. Так, по результатам ретроспективного многоцентрового исследования L. Pagano с соавт. [1], включающего 11802 больных с 1999 по 2003 г., наиболее высокая частота инвазивных микозов была у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и составила 12%, прежде всего за счет инвазивного аспергиллеза (8%). Вторую

позицию по регистрации инвазивных микозов занимали больные острыми лимфобластными лейкозами – 6,5%, из них 4,3% – случаи инвазивного аспергиллеза. Доля инвазивных микозов при других заболеваниях системы крови в этом исследовании была существенно ниже и варьировала от 2,5% у больных хроническим миелолейкозом до 0,5% у больных множественной миеломой. По результатам многоцентрового проспективного исследования RIFI, проведенного в России с 2012 по 2014 г. и включающего 808 больных из 19 стационаров 13 городов, частота инвазивных микозов у взрослых больных ОМЛ составила 16,4%, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток – 14,5%, у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами – 9% [2]. В других исследованиях также были отмечены различия в частоте инвазивных микозов у больных опухолями системы крови, и наиболее высокая частота их, составляющая от 10% и более, была зарегистрирована у больных ОМЛ и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [3, 4].

Инвазивные микозы характеризуются тяжелым течением, высокой летальностью (30–80%), оказывают влияние на долгосрочную выживаемость у больных гемобластозами в ремиссии. В исследовании M. Michallet [5] при анализе 58 случаев инвазивного аспергиллеза у 261 больного с впервые диагностированными ОМЛ было доказано, что выживаемость в течение 4 лет у больных ОМЛ в ремиссии, имевших инвазивный аспергиллез во время программной химиотерапии, была достоверно ниже в сравнении с больными ОМЛ в ремиссии без инвазивного аспергиллеза и составила 15% против 32%. В ходе многофакторного анализа было выявлено, что независимым фактором летальности больных ОМЛ в полной ремиссии было развитие инвазивного аспергиллеза в период реализации программной химиотерапии (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,02–2,61, $p = 0,043$). Развитие инвазивного аспергиллеза у больных ОМЛ в ремиссии привело к изменению программ химиотерапии. Осуществить лечение ОМЛ по программе удалось только у 34% больных с инвазивным аспергиллезом против 64% у больных ОМЛ, не имевших этого тяжелого осложнения. Отклонения в цитостатической терапии ОМЛ при инвазивном аспергиллезе включали более раннее начало поддерживающей терапии, проведение паллиативной терапии, редукцию доз цитостатических препаратов, проведение менее интенсивных курсов химиотерапии, удлинение межкурсовых периодов. Все эти изменения были направлены на сокращение длительности гранулоцитопении, которая является ведущим фактором в осуществлении контроля над инвазивным аспергиллезом.

Эффективность профилактики инвазивных микозов позаконазолом у больных ОМЛ была доказана в многоцентровом исследовании, проведенном с 2002 по 2005 г. в 89 странах и включившем 602 пациентов, из которых 304 больным с целью профилактики назначали позаконазол, а 298 больным – флуконазол (240) или итраконазол (58) [6]. Профилактика позаконазолом была значимо эффективнее профилактики препаратом сравнения. Так, среди больных, получавших позаконазол для профилак-

тики в сравнении с флуконазолом, значимо реже регистрировали инвазивный микоз: 2% против 8% ($p < 0,001$), инвазивный аспергиллез: 1% против 7% ($p < 0,001$), и, что крайне важно, было зарегистрировано достоверное снижение атрибутивной летальности (2% против 5%, $p = 0,01$). Результаты этого исследования стали основой рекомендаций позаконазола для профилактики с уровнем доказательства AI [7].

Согласно рекомендациям ECIL-3 (European Conference on Infections in Leukemia) профилактика инвазивных микозов у больных с опухолями системы крови рекомендована больным ОМЛ в индукции и реципиентам аллогенных гемопоэтических стволовых клеток ввиду высокой частоты развития инвазивных микозов у этих пациентов, составляющей от 10% и более при реализации современных программ химиотерапии [7].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность профилактики позаконазолом у больных ОМЛ в реальной клинической практике при программной химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ эффективности применения позаконазола в суспензии для профилактики у зарегистрированных больных. Профилактическое применение позаконазола зафиксировано у больных ОМЛ, входящих в группу высокого риска возникновения инвазивных микозов, а также на этапах химиотерапии (индукции и консолидации), сопровождающихся длительной нейтропенией (от 7 дней и более). Позаконазол назначали по 200 мг х 3 раза в сутки, строго после приема пищи. Назначение позаконазола было в первые дни или по окончании цитостатической терапии.

В случаях возникновения диареи или отсутствия приема пищи у больных приостанавливали прием позаконазола и возобновляли его в тех случаях, если перерыв не превышал 5 дней. Лечение больных проводилось в палатах, предназначенных для одного или четырех пациентов и оснащенных приточно-вытяжной вентиляцией без системы фильтров высокой степени очистки воздуха. При развитии нейтропении (лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) осуществляли перевод больных в одноместные палаты. При возникновении инфекционных осложнений проводили диагностические исследования согласно протоколу, принятому в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) [8]. В случаях появления температуры от 38 °C и выше брали кровь для гемокультуры из периферической вены и центрального венозного катетера во флаконы автоматического анализатора гемокультур ВАСТЕК (Becton Dickinson, США), исследование повторяли каждые пять дней при сохранении температуры. При фебрильной нейтропении длительностью от 3 дней и более на фоне применения антибиотиков проводили компьютерную томографию легких, исследование мазков со слизистой оболочки прямой кишки на предмет колонизации грамотрицательными полирезистентными

бактериями, ванкомицин-устойчивым энтерококком. Больным с пневмонией проводили бронхоскопию с бронхо-альвеолярным лаважем (БАЛ) и последующим исследованием жидкости БАЛ, которое включало микроскопию световую с окраской по Граму и флуоресцентную с окраской калькофлуором белым, предназначенную для выявления мицелия грибов; культуральное исследование на бактерии и грибы, включая легионеллы, определение антигена *Aspergillus*, исследование ДНК пневмоцист и проведение реакции непрямо́й иммунофлуоресценции с целью определения цист *Pneumocystis jirovecii*. Мониторинг антигена *Aspergillus* (галактоманнан) у больных с фебрильной нейтропенией от трех дней и более проводили два раза в неделю в сыворотке крови в 2012–2015 гг. В более поздний период исследования (2016–2017 гг.) мониторинг антигена *Aspergillus* в сыворотке крови не осуществляли у больных, получающих позаконазол для профилактики. У больных с диареей проводили определение токсина А и В *Clostridium difficile* в кале.

Диагностику инвазивных микозов проводили в соответствии с критериями EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, 2008) [9].

Для проведения анализа была создана база данных, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера (p_F). Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Профилактика инвазивных микозов позаконазолом была проведена в 77 курсах химиотерапии у 59 больных ОМЛ (27 мужчин, 32 женщины) в возрасте от 17 до 62 лет (медиана возраста 39 лет) с января 2012 г. по сентябрь 2017 г. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Преобладало однократное назначение позаконазола, составив 77% (в 59 из 77 случаев), но в 23% случаев возникала необходимость в повторном назначении препарата одному и тому же больному. Назначение позаконазола было в основном больным с впервые диагностированным ОМЛ (84,5%), однако в 11,7% применение было на этапе консолидации при реализации интенсивных программ химиотерапии и в 3,9% случаях на этапе индукции рецидива. Больным с впервые диагностированными ОМЛ позаконазол назначали преимущественно на этапе 1-й индукции (66,3%), но в 14 (18,2%) случаях – на этапе 2-й индукции ввиду отсутствия ремиссии после 1-го курса индукции. Основным курсом химиотерапии во время профилактики позаконазолом была программа «7+3» (76,6%), включающая назначение антрациклинов в 1–3-й дни курса (даунорубицин 60 мг/м² в сутки или идарубицин 8 мг/м² в сутки) в сочетании с цитарабином в 1–7-й дни курса (200 мг/м² в сутки). При назначении позаконазола число лейкоцитов от 1,0 × 10⁹/л и более определялось в 65% случаях. В день

назначения позаконазола повышение температуры тела более 37,5 °С было в 32 (41,6%) случаях, а пневмонии регистрировали в 17 (22,1%) случаях. Гранулоцитопения (гранулоцитов менее 0,5 × 10⁹/л) определялась у всех больных с медианой длительности в 22 дня. Во время проведения профилактики позаконазолом возникали инфекционные осложнения в период гранулоцитопении, и назначение антибиотиков 1-й линии (цефоперазона/сульбактама или пиперациллина/тазобактама) было проведено в 74 (96,1%) случаях, причем из них в 42 (54,4%) случаях возникла необходимость в замене их на карбапенем (имипенем/циластатин или меропенем). В период проведения профилактики пневмония была зафиксирована в 28 (36,4%) случаях, а бактериемия – в 10 (13%).

Таблица 1. Характеристика больных, получавших позаконазол для профилактики

Показатель	Абс. (%)
Число больных	59
Медиана возраста, годы (разброс)	39 (17–62)
Число случаев	77
Этапы химиотерапии	
• Индукция 1, гиперлейкоцитоз ¹	29 (37,7%)
• Индукция 1, без гиперлейкоцитоза ¹	22 (28,6%)
• Индукция 2 (нет ремиссии ОМЛ)	14 (18,2%)
• Индукция рецидива	3 (3,9%)
• Консолидация	9 (11,7%)
Курсы химиотерапии	
• «7+3» ²	59 (76,6%)
• высокие дозы цитарабина ³	10 (13%)
• другие	4 (5,2%)
• Flag-Ida ⁴	4 (5,2%)
Число лейкоцитов при назначении позаконазола	
< 1,0 × 10 ⁹ /л	27 (35%)
≥ 1,0 × 10 ⁹ /л	50 (65%)
Пневмония при поступлении в НМИЦ гематологии	17 (22%)
Температура при поступлении > 37,5 °С	32 (41,6%)
Гранулоцитопения (гранулоцитов < 500 × 10 ⁹ /л)	77 (100%)
Длительность гранулоцитопении, медиана, дни	22 (4–95)

Примечание. ¹ гиперлейкоцитоз – количество лейкоцитов в гемограмме от 50 × 10⁹/л и выше; ² «7+3» – цитарабин в 1–7-й дни курса (200 мг/м² в сутки) в 1–3-й дни курса в сочетании с даунорубицином (60 мг/м² в сутки) или идарубицином (8 мг/м² в сутки); ³ высокие дозы цитарабина – цитарабин (6 г/м² в сутки) в 1–3-й дни курса + митоксантрон (10 мг/м² в сутки) в 3–5-й дни курса; ⁴ Flag-Ida – в 1–4-й дни курса флударабин (30 мг/м² в сутки) + цитарабин (1 г/м² в сутки) в сочетании с идарубицином (8 мг/м² в сутки) в 1-й и 3-й дни курса.

Таблица 2. Длительность применения позаконазола и причины отмены препарата

Показатель	Количество больных (%)
Применение позаконазола менее 7 дней	5 (6,5%)
Медиана длительности применения позаконазола, дни	4 (2–5)
Причины отмены позаконазола при применении менее 7 дней	
• Диарея	3 (3,9%)
• Перевод больного в реанимацию, искусственная вентиляция легких	1 (1,3%)
• Назначение другого противогрибкового препарата, эмпирическое	1 (1,3%)
Применение позаконазола от 7 дней и более	72 (93,5%)
Медиана длительности применения позаконазола, дни	23 (8–57)
Отмена позаконазола при применении от 7 дней и более	6/72 (8,3%)
Причины отмены позаконазола при применении от 7 дней и более	
• Диарея	1 (1,4%)
• Назначение другого противогрибкового препарата, эмпирическое	3 (4,1%)
• Инвазивный микоз	2 (2,8%)

Профилактика позаконазолом была прервана в 28 (36,4%) из 77 случаев из-за отсутствия приема пищи больными по разным причинам. Основной причиной в приостановке приема позаконазола была диарея (28,6%), далее следовали тошнота или рвота (2,6%), отказ от приема пищи (2,6%), неэффективность профилактики (2,6%). В 17 (61%) из 28 случаев профилактика позаконазола была возобновлена с медианой в 4 дня ввиду прекращения симптомов. В 11 (14%) случаях профилактику не удалось возобновить по следующим причинам: диарея более 5 дней в 4 случаях, перевод больного в отделение интенсивной терапии и невозможность перорального приема позаконазола в 1 случае, эмпирическое назначение других системных противогрибковых препаратов в 4 случаях, развитие инвазивного аспергиллеза в 2 случаях. Медиана длительности профилактики позаконазолом составила 21 день (разброс от 2 до 57 дней). Показатели длительности применения позаконазола и причины его отмены при различной длительности профилактики представлены в таблице 2. В 72 (93,5%) случаях применение позаконазола для профилактики было в течение 7 дней и более, а в 5 (6,5%) случаях – менее 7 дней. На рисунке представлена динамика случаев применения позаконазола для профилактики и частота развития инвазивных микозов. Эффективность профилактики позаконазолом была оценена при длительности применения его в течение 7 дней и более ($n = 72$). Инвазивный аспергиллез легких, входящий в категорию «вероятный» по критериям EORTC/MSG, развился в 2 (2,7%) из 72 случаев. У одного из больных инвазивный аспергиллез развился в 1-й индукции впервые диагностированного ОМЛ в период гранулоцитопе-

нии после 25 дней приема позаконазола для профилактики. Излечение от инвазивного аспергиллеза было достигнуто после назначения липидного комплекса амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сут внутривенно с последующим переводом после стабилизации инфекции на лечение вориконазолом. Общая длительность гранулоцитопении после 1-го курса индукции в этом случае составила 95 дней. У другого больного инвазивный аспергиллез легких возник во время 2-й индукции, проводимой по поводу рецидива ОМЛ и отсутствия ремиссии после 1-го курса индукции. Длительность профилактики позаконазолом в этом случае составила 14 дней. Лечение инвазивного аспергиллеза сочетанием вориконазола с анидулафунгином было неэффективным, и больной умер. Причиной летального исхода были инвазивный аспергиллез и резистентная форма ОМЛ. Общая длительность гранулоцитопении в этом случае составила 79 дней.

Назначение позаконазола при длительности применения его для профилактики от 7 дней и более было в 46 случаях

на курсе химиотерапии, а в 26 – в первый день после курса химиотерапии. В таблице 3 представлены результаты применения позаконазола в зависимости от назначения его на курсе и после химиотерапии. В группе больных, принимавших позаконазол на курсе химиотерапии, в отличие от группы сравнения значимо чаще назначали препарат и значимо продолжительнее было его применение при уровне лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (85% против 27%, $p < 0,0001$, 5 дней против 2 дней, $p = 0,05$). В группе больных, принимавших позаконазол сразу после окончания курса химиотерапии, в сравнении с больными, принимавшими препарат в первые дни курса химиотерапии, значимо реже возникала необходимость в перерывах приема позаконазола (11,5% против 41,3%, $p = 0,009$), наблюдалось сокращение в длительности приема позаконазола (19 дней против 27 дней, $p = 0,007$). Следует отметить, что назначение позаконазола в более поздний период (в первый день после курса химиотерапии) никак не повлияло на частоту инвазивных микозов, было зарегистрировано по одному случаю в каждой группе. Эмпирическое назначение других противогрибковых препаратов было в 4 случаях при использовании позаконазола в первые дни химиотерапии, и не было ни одного случая в группе при назначении позаконазола по окончании курса химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность профилактического применения позаконазола подтверждена не только регистрационным многоцентровым исследованием [6], но и исследования-

Таблица 3. Особенности применения позаконазола при назначении в первые дни курса химиотерапии и после курса химиотерапии

Показатель	Назначение позаконазола		p
	На курсе химиотерапии	После курса химиотерапии	
Число случаев	46	26	
Число лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в день назначения позаконазола	39 (85%)	7 (27%)	$< 0,0001$
Количество дней приема позаконазола до уровня лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ при назначении препарата, медиана	5	2	0,05
Число случаев перерывов в приеме позаконазола	19 (41,3%)	3 (11,5%)	0,009
Длительность перерыва в приеме позаконазола, дни	4 (1–9)	4 (1–7)	0,72
Возобновление профилактики позаконазолом после перерыва	14 (30,4%)	2 (7,7%)	0,04
Отмена позаконазола	5 (10,9%)	1 (3,8%)	0,41
Число лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ на момент отмены позаконазола для профилактики	28 (61%)	16 (62%)	1,0
Количество дней приема позаконазола при уровне лейкоцитов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ при отмене препарата, медиана	3 (1–14)	3 (1–14)	1,0
Длительность применения позаконазола для профилактики, дни	27 (8–57)	19 (13–44)	0,007
Назначение противогрибковых препаратов, эмпирическое	4 (8,7%)	0	0,29
Развитие инвазивного микоза, аспергиллез	1 (2,2%)	1 (3,8%)	1,0

ми в реальной клинической практике. Исследователями из Австралии был проведен ретроспективный анализ эффективности профилактического применения противогрибковых препаратов, используемых с 1998 по 2010 г. у 216 больных ОМЛ и миелодиспластическим синдромом в 573 курсах химиотерапии [10]. При анализе применения противогрибковых препаратов от 7 дней и более была отмечена минимальная частота регистрации инвазивных микозов при использовании позаконазола, которая составила 3%, в то время как при применении вориконазола этот показатель составил 14%, итраконазола – 16%, флуконазола – 25%. При профилактике позаконазолом реже возникала необходимость в проведении компьютерной томографии в отличие от препарата сравнения (26% против 43%, $p < 0,001$). Профилактика флуконазолом проводилась с 1998 по 2008 г., итраконазолом – с 1999 по 2003 г., вориконазолом – с 2002 по 2008 г., позаконазолом – с 2006 по 2010 г. (год анализа), то есть в последние два анализируемых года в клинике была проведена отмена для профилактики ранее используемых препаратов и оставлен лишь один антимикотик для профилактики – позаконазол как наиболее эффективный в предупреждении развития инвазивных микозов. Проспективный анализ эпидемиологии инвазивных микозов в клинике г. Кельна (Германия) показал снижение частоты инвазивных микозов с 19,5 до 3,9% ($p = 0,003$), инвазивного аспергиллеза с 13,4 до 2,6% ($p = 0,018$) при проведении профилактики позаконазолом вместо профилактики полиеном (амфотерицином В) в суспензии [11].

Также при профилактике полиеном в сравнении с профилактикой позаконазолом у больных отмечались более продолжительные фебрильные эпизоды (10,7 против 7,3 дня), более длительный период пребывания больных в стационаре (53 дня против 46 дней, $p = 0,007$). В рамках многоцентрового исследования Италии, включающего 30 центров, был проведен ретроспективный анализ применения позаконазола у 260 больных в сравнении с итраконазолом у 93 больных в режиме профилактики у больных с впервые диагностированными ОМЛ на этапе индукции [12]. В этом исследовании также были выявлены достоверно значимые преимущества позаконазола над итраконазолом: ниже частота инвазивных микозов (18,9% против 38,7%, $p < 0,001$), ниже частота инвазивных микозов, вызванных плесневыми грибами (2,7% против 10,7%, $p = 0,02$), а также, что крайне важно, ниже летальность (3,5% против 9,7%, $p = 0,02$) и выше выживаемость в течение 90 дней ($p = 0,002$). В представленных исследованиях реальной клинической практики, как в регистрационном исследовании, частота инвазивных микозов при профилактике позаконазолом была достоверно ниже, чем при использовании препаратов сравнения, и не превышала 3%. По результатам нашего исследования частота инвазивного аспергиллеза составила 2,7% ($n = 2$), подтверждая тем самым эффективность использования препарата для профилактики. Нами было доказано, что назначение позаконазола для профилактики в первый день после курса химиотерапии приводит к более экономному применению препарата, сокращая длитель-

ность применения позаконазола на 8 дней, и не увеличивает частоту инвазивных микозов.

В исследовании С. Girmenia и соавт. были оценены затраты на противогрибковые препараты в течение 1 года у больных ОМЛ [13]. Одной группе больных профилактика проводилась позаконазолом ($n = 99$), другой – амфотерицином В в суспензии ($n = 58$). Финансовые затраты на противогрибковые препараты у больных ОМЛ в течение 1 года оказались на 50% меньше среди больных, получавших для профилактики позаконазол в сравнении с амфотерицином В в суспензии. Увеличение на 50% затрат на противогрибковые препараты в группе больных, которым был назначен амфотерицин В в суспензии, было обусловлено тем, что у этих больных достоверно чаще возникали инвазивные микозы ($p = 0,0002$), включая инвазивный аспергиллез ($p = 0,002$), чем в группе с позаконазолом, и, следовательно, возникала необходимость в проведении вторичной противогрибковой профилактики больным, перенесшим инвазивный аспергиллез, во время последующих курсов химиотерапии.

Также следует отметить, что в случаях, когда больные ОМЛ получают позаконазол для профилактики, отсутствует необходимость в проведении мониторинга антигена *Aspergillus* (галактоманнан), раннего маркера диагностики инвазивного аспергиллеза, 2 раза в неделю в период фебрильной нейтропении. Этот факт был доказан R. Duarte и соавт. в проспективном исследовании [14]. В этой работе было проанализировано 262 эпизода профилактического применения позаконазола у 112 больных

гемобластозами, из них 80% составили больные ОМЛ в гранулоцитопении. Инвазивный аспергиллез развился в 5 (1,9%) из 262 эпизодов при профилактике позаконазолом. Авторами было выполнено определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в 2972 образцах сыворотки крови больных (медиана 11 исследований на один эпизод), получающих позаконазол для профилактики. Было показано, что мониторинг антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке крови всех больных, получавших позаконазол, имел низкую положительную прогностическую ценность (11,8%). Данный показатель существенно возростал (89,6%) в случаях наличия симптомов инвазивного аспергиллеза. Авторы данного исследования отметили, что определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке крови больных во время профилактики позаконазолом является оправданным для диагностики инвазивного аспергиллеза только при наличии клинических и радиологических признаков, характерных для этого осложнения, и не следует выполнять рутинный мониторинг галактоманнана в сыворотке крови всем больным, получающим позаконазол для профилактики, ввиду низкой вероятности развития инвазивных микозов у этих пациентов.

Согласно рекомендациям ECIL-3 (2011) противогрибковая профилактика была рекомендована в период индукции ОМЛ, поскольку на этом этапе лечения ОМЛ регистрируется наиболее высокая частота инвазивных микозов [7]. Позднее в рекомендациях ECIL-5 (2013) были расширены категории больных, нуждающихся

в назначении противогрибковых препаратов, и непосредственно позаконазола, для профилактики (уровень доказательства AI) [15]. Согласно рекомендациям ECIL-5 противогрибковая профилактика рекомендована больным ОМЛ при проведении интенсивных курсов химиотерапии (кроме этапа индукции, включаются этапы консолидации), больным миелодиспластическим синдромом при трансформации в ОМЛ и проведении лечения по программам ОМЛ, больным бластным кризом хронического миелолейкоза в случаях проведения лечения по программам ОМЛ [15]. В исследовании M. Ananda-Rajah и соавт. [10] назначение противогрибковых препаратов в 47% случаев было на этапе индукции ОМЛ, в 11,5% – в рецидиве ОМЛ, а в 41,5% – на этапе консолидации. В нашем исследовании также преобладали назначения позаконазола на этапе индукции (84,5%), причем в 18,2% случаев назначение было на этапе 2-й индукции ввиду отсутствия ремиссии после 1-го курса индукции, а в 11% случаев – на этапе консолидации ввиду высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза по причине длительной нейтропении.

В заключение следует отметить высокую эффективность позаконазола в профилакти-

Рисунок. Динамика случаев применения позаконазола для профилактики



ке инвазивных микозов у больных ОМЛ. Зарегистрированная частота инвазивных микозов (2,7%) была сопоставимой с частотой инвазивных микозов в других исследованиях. Доказано, что назначение позаконазола для профилактики

в первый день после курса химиотерапии приводит к более экономному применению препарата, сокращая длительность применения позаконазола на 8 дней и не оказывая негативного влияния на частоту инвазивных микозов. 

ЛИТЕРАТУРА

- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006, 91(8): 1068-75.
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А., Попова М.О., Капорская Т.С., Свешникова Ю.В. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология*, 2016, 61(1, Suppl. 1): 19.
- Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Lehugeur DS, Dias VC, Palma LC, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, 19(8): 745-51.
- Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, Viale P, Aversa F, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch. Intern. Med.*, 2011, 171(16): 1502-3.
- Michallet M, Bénét T, Sobh N, Kraghel S, El Hamri M, Cannas G, et al. Invasive aspergillosis: an important risk factor on the short-and long-term survival of acute myeloid leukemia (AML) patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, 31(6): 991-7.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356(4): 348-59.
- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant.*, 2011, 46(5): 709-18.
- Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012: 827-54.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin. Infect. Dis.*, 2008; 46(12): 1813-21.
- Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/ posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica*, 2012, 97(3): 459-63.
- Vehreschild JJ, Rüping M, Wisplinghoff H, Farowski F, Steinbach A, Sims R, et al. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010, 65(7): 1466-71.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, Aversa F, Castagnola C, Caramatti C, et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55(11): 1515-21.
- Girmenia C, Frustaci AM, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, et al. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience. *Haematologica*, 2012, 97(4): 560-7.
- Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, 59(12): 1696-702.
- Maertens J. Primary antifungal prophylaxis. Available at: <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014%20ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis%20%2020062014%20Final.pdf> Accessed October 2017.



НОКСАФИЛ®

ПОЗАКОНАЗОЛ Суспензия для приёма внутрь

ЗАЩИЩАТЬ И СПАСАТЬ

- НОКСАФИЛ – уверенность в результате при профилактике и лечении ИГИ^{1,2,4}
- НОКСАФИЛ – препарат с максимально широким спектром действия и высоким профилем безопасности для профилактики ИГИ⁴
- НОКСАФИЛ – проверенная эффективность и высокая надежность в лечении рефрактерных инвазивных микозов³

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

НОКСАФИЛ. Противопоказания: Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. Совместное применение с алкалоидами спорыньи, субстратами CYP3A4 – терфенадином, астемизолом, цисапридом, пимозидом, галофантрином или хинидином, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – симавастином, ловастатином и аторвастатином.

С осторожностью: При повышенной чувствительности к азольным соединениям в анамнезе. При тяжелом нарушении функции печени. При врожденном или приобретенном удлинении интервала QTc при кардиомиопатии; при других аритмиях; при совместном приеме с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc. Побочные явления: Самыми частыми нежелательными явлениями были тошнота (6%) и головная боль (6%). Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов с инвазивными микозами, включали изменение концентрации других лекарственных средств, повышение печеночных ферментов, тошноту, сыпь и рвоту, гипербилирубинемия, повышение печеночных ферментов, повреждение гепатоцитов, тошноту и рвоту.

Регистрационный номер: ЛСР-004329/07 от 25.10.2013. Отпускается по рецепту.

Перед назначением/применением любых препаратов, упоминающихся в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми производителями. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкциях по применению.

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата НОКСАФИЛ. 2. O. A. Cornely, M.D., J. Maerten and etc., Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia, *N. Engl. J. Med.* 2007;356:348-59. 3. T. J. Walsh, I. Raad and etc., Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial, *CD* 2007;44 (1 January). 4. Lehmischer, T. Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses*, 52: 107-117.



ООО «МСД Фармэсьютикалс»,
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
INFC-1221312-0000, 05.2017

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Рак молочной железы у мужчин встречается в 100 раз реже, чем у женщин. Принципы лечения рака молочной железы у мужчин до сих пор базируются на знаниях, полученных в ходе лечения женщин с аналогичной патологией. Проанализировано 67 случаев рака молочной железы различных стадий у мужчин. Большинство (50,7%) больных при первичном обращении имели III–IV стадии опухоли. В основном опухоль была представлена инфильтрирующей протоковой карциномой (52,2%). В 53,6% случаев использовались комбинированный и комплексный методы лечения. Наиболее частым методом оперативного вмешательства была радикальная мастэктомия (89,6%). Предоперационная химиотерапия была проведена 29 больным (43,3%). Адъювантное лечение было проведено 36 больным. В качестве адъювантного лечения использовалась химиотерапия (29 больных), причем при рецептор-положительных опухолях в последующем дополнялась антигормональной терапией. В основном использовались антрациклинсодержащие схемы химиотерапии (72,4%). При местнораспространенном процессе в 7 случаях лечение дополнялось лучевой терапией. Клинически значимая экспрессия рецепторов эстрогена (РЭ) в опухоли присутствовала у 72,2% больных, рецепторов прогестерона (РП) – у 61% пациентов. Выявлены довольно высокие показатели 5-летней выживаемости у больных с I–IIA стадиями рака молочной железы, составившие 85,0%, а также 5-летняя выживаемость больных с IIB стадией заболевания, составившая 67,5%. Показатели выживаемости при III и IV стадиях заболевания составили 18,1% и 16,6% соответственно.

Ключевые слова: рак молочной железы, мужчины, лечение, выживаемость.

D.D. SAKAEVA, MD, Prof., R.D. ATNABAEV, PhD in medicine, V.V. RUCHKIN, PhD in medicine

The Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa

BREAST CANCER IN MEN IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

Breast cancer in men is 100 times less common than in women. The principles of treatment of breast cancer in men are still based on knowledge obtained during the treatment of women with a similar pathology. The article reviews 67 cases of all breast cancer stages in men. The majority (50.7%) of all patients who initiated therapy had stage III-IV tumors. In most cases, the patients had an infiltrating ductal carcinoma (52.2%). The combination and complex treatment methods accounted for 53.6% of all cases. The radical mastectomy (89.6%) was the most frequent method of operative intervention. 29 patients (43.3%) received preoperative chemotherapy. 36 patients received adjuvant treatment. The adjuvant treatment comprised chemotherapy (29 patients), and subsequently was supplemented with antihormonal therapy in patients with receptor-positive tumors. The anthracycline-containing chemotherapy was the most prevalent among treatment regimens (72.4%). In 7 patients with a locally diffused process, the treatment was supplemented with radiotherapy. 72.2% of patients had a clinically significant estrogen receptor (RE) expression in the tumor and 61% of patients had a progesterone receptor (RP) expression. 85.0% of patients with stages I-IIA breast cancers showed the relatively high 5-year survival rates, and 67.5% of patients with stage IIB cancers showed 5-year survival. The survival rates for stages III and IV cancer were 18.1% and 16.6%, respectively.

Keywords: breast cancer, men, treatment, survival.

Рак молочной железы у мужчин встречается в среднем в 100 раз реже, чем у женщин. Средний возраст пациентов составляет 60–65 лет, хотя заболевание может встречаться в возрасте от 9 до 90 лет [1–4, 7]. Некоторые заболевания молочной железы у мужчин могут иметь клинические проявления, сходные с таковыми при раке. Прежде всего это относится к гинекомастии. Далее по частоте возникновения идут воспалительные заболевания молочных желез (субареолярный абсцесс, эктазия протоков), не связанные с паренхимой молочной железы, злокачественные новообразования мягких тканей передней стенки грудной клетки (саркомы), а также метастатическое поражение молочной железы [2, 3, 6].

Принципы лечения рака молочной железы у мужчин до сих пор базируются на знаниях, полученных в ходе лечения женщин с аналогичной патологией [4].

Относительно редко наблюдается фиксация опухоли к большой грудной мышце. Болезненные ощущения в молочной железе – довольно непостоянный симптом рака молочной железы у мужчин, однако в большинстве случаев именно он заставляет большинство пациентов обратиться за медицинской помощью. Примерно в каждом втором наблюдении при первичном обращении пациентов выявляются увеличенные аксиллярные лимфоузлы [1–3, 7].

Дополнительные исследования мужских молочных желез при наличии новообразования включают

маммографическое исследование, ультразвуковое исследование и пункционную биопсию опухоли с цитологическим и/или гистологическим исследованием биоптата, полученного путем тонкоигольной пункционной биопсии опухоли.

Хирургическое лечение обладает достаточным эффектом только на ранних стадиях рака молочной железы у мужчин. Для адъювантного лечения используется полихимиотерапия, включающая циклофосфан, метотрексат и 5-фторурацил (CMF) или циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил (FAC) [5, 7, 8]. В исследовании, где проводилась адъювантная химиотерапия по поводу рака молочной железы II или операбельной III стадии заболевания по схеме FAC, 5-летняя выживаемость в группе составила 85% [5]. Некоторые исследователи рекомендуют проведение адъювантной химиотерапии в сочетании с тамоксифеном у больных с РЭ-положительными и только химиотерапию – при РЭ-отрицательных опухолях.

Следует отметить, что ввиду отсутствия достаточных для анализа данных оптимальные режимы полихимиотерапии для лечения метастатического рака молочной железы у мужчин пока не определены [1, 3, 4, 6].

За период с 2006 по 2016 г. в РКОД находились на лечении и наблюдались 67 мужчин, страдающих раком молочной железы различных стадий. Возраст пациентов колебался от 40 до 84 лет, в среднем составил 55,7 года.

При анализе первичных проявлений рака молочной железы у мужчин отмечено, что наиболее частыми симптомами были наличие узлового образования в молочной железе, деформация сосково-ареолярной области, изменения кожи над опухолью, изъязвление кожи, отечность железы. Чаще всего опухоль локализовалась в центральных отделах молочной железы (в субареолярной зоне).

В *таблице 1* представлено распределение больных в зависимости от степени распространенности процесса.

Отмечается, что большинство (50,7%) больных при первом обращении имели продвинутые стадии опухоли (III–IV стадии).

Гистологические варианты рака молочной железы у мужчин данной группы представлены на *рисунке 1*.

В основном при гистологическом исследовании опухоль была представлена инфильтрирующей протоковой карциномой (52,2%).

Распределение больных в зависимости от методов лечения представлено в *таблице 2*.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от степени распространенности опухоли

Стадии	Количество больных	%
I–IIA	20	29,8
IIB	12	17,9
III	22	32,8
IV	12	17,9
Всего	67	100

Рисунок 1. Гистологические варианты рака молочной железы у мужчин

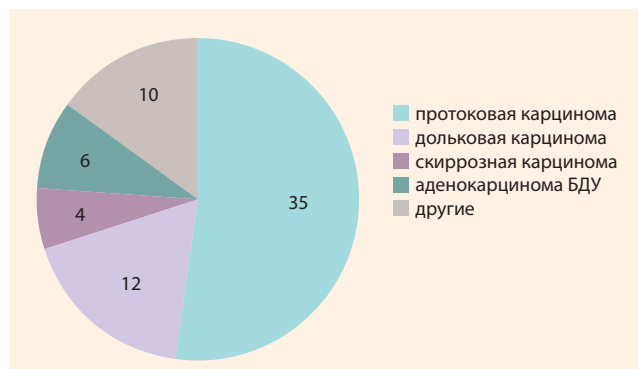


Таблица 2. Распределение мужчин, больных раком молочной железы, по видам лечения

Вид лечения	Количество больных	%
Хирургическое	20	29,8
Хирургическое + лучевое	4	5,9
Хирургическое + химиотерапия	8	11,9
Хирургическое + лучевое + химиотерапия	21	31,3
Лучевое + химиотерапия	3	4,5
Химиотерапия	9	13,4
Лучевое	1	1,5
Без лечения	1	1,5
Всего	67	100

В связи с тем, что у большинства пациентов при первом обращении было выявлено значительное местное распространение процесса, в 53,6% случаев использовались комбинированный и комплексный методы лечения. Наиболее частым методом оперативного вмешательства была радикальная мастэктомия с сохранением одной или обеих грудных мышц (89,6%). Предоперационная химиотерапия была проведена 29 больным (43,3%).

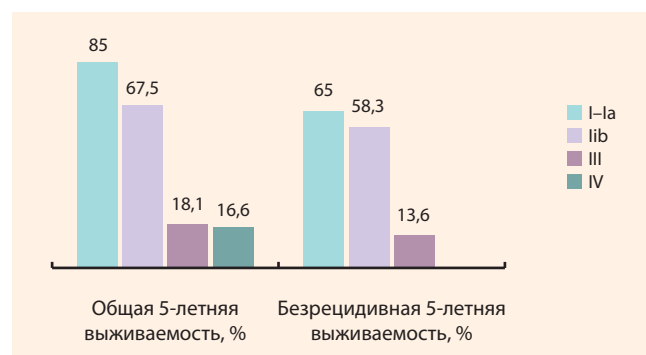
В 27 случаях в качестве неоадъювантного лечения использовалась химиотерапия антрациклин-содержащими режимами.

Адъювантное лечение было проведено 36 больным. Наиболее часто в качестве адъювантного лечения использовалась химиотерапия (29 больных), причем при рецептор-положительных опухолях она сочеталась с гормонотерапией. При местнораспространенном процессе в 7 случаях в послеоперационном периоде лечение дополнялось лучевой терапией.

Схемы химиотерапии, применявшиеся при раке молочной железы у мужчин, представлены в *таблице 3*.

Таблица 3. Схемы химиотерапии, применявшиеся при лечении рака молочной железы у мужчин

	Количество больных	%
CAF	17	58,6
АС	4	13,8
CMF	2	6,9
Платиносодержащие схемы	2	6,9
Таксаны	2	6,9
Всего	29	100

Рисунок 2. Общая выживаемость мужчин в зависимости от стадии заболевания

В основном использовались антрациклин-содержащие схемы химиотерапии (72,4%).

При иммуногистохимическом исследовании в 2006–2016 гг. удалось оценить рецепторный статус опухоли у 18 пациентов. Результаты ИГХ-исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4. Рецепторный статус опухоли при ИГХ-исследовании у мужчин

Вид рецепторов	Рецепторный статус опухоли					
	+		++		+++	
	n	%	n	%	n	%
ER (n = 15)	2	11,1	11	61,1	2	11,1
PR (n = 14)	4	22,2	5	27,7	3	33,3
Her2neu (n = 12)	9	50,0	2	11,1	1	5,6

При изучении рецепторного статуса в опухоли отмечена значимая чувствительность эстрогеновых рецепторов в 72,2% случаев, Her2neu-статус в большинстве случаев был отрицателен.

При анализе отдаленных результатов выявлены довольно высокие показатели 5-летней выживаемости у больных с I–IIA стадиями рака молочной железы, составившие 85,0%, а также 5-летняя выживаемость больных с IIB стадией заболевания, составившая 67,5%. Показатели выживаемости при III и IV стадиях заболевания составили 18,1% и 16,6% соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости показаны на рисунке 2.

Выводы

Риск рака молочной железы у мужчин начинает возрастать после достижения 40-летнего возраста. Пик заболеваемости приходится на шестое десятилетие жизни. Средний возраст больных раком молочной железы мужчин составляет 55,7 года.

Клинически значимая экспрессия РЭ в опухоли присутствует у 72,2% пациентов, РП – у 61% пациентов.

Оптимальным объемом радикального хирургического лечения рака молочной железы у мужчин является радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц.

При лечении рака молочной железы у мужчин в плане адъювантного лечения целесообразно проводить химиогормонотерапию с включением эндокринотерапии антиэстрогенами при положительных РЭ и РП. При этом должны учитываться следующие факторы: статус подмышечных лимфоузлов, риск возникновения локально-регионального рецидива, а также рецепторный статус опухоли.

Применение комплексной терапии с включением эндокринотерапии у мужчин с формами рака молочной железы увеличивает среднюю длительность ремиссии и общую выживаемость.



ЛИТЕРАТУРА

- Летягин В.П. Рак молочной железы у мужчин. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2000, 3: 57–62.
- Летягин В.П. Опухоли молочных желез у мужчин. Маммология, 2006, 2: 13–20.
- Макаренко Н.П. Рак молочной железы у мужчин. РМЖ, 1998, 10: 6.
- Anderson WF, Chu KC, Chang S et al. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Rec. Treat.*, 2004, 4: 77–86.
- Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8: 193–202.
- Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A et al. Prognosis of breast cancer in males: An analysis of 170 cases. *Eur. J. Cancer*, 1994, 30A: 930–935.
- Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int. J. Cancer*, 1993, 53: 538–549.
- Walshe JM, Berman AW, Vatas U et al. A prospective study of adjuvant CMF in males with node positive breast cancer: 20-year follow-up. *Breast Cancer Rec. Treat.*, 2007, 103: 177–183.

Н.С. ЦИМБАЛИСТ¹, В.Ф. РЫБАЛЬСКАЯ¹, В.А. СЁМКИН², д.м.н., профессор, А.И. НЕРОБЕЕВ³, д.м.н., профессор, И.И. БАБИЧЕНКО¹, д.м.н., профессор

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Отделение хирургической стоматологии Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва

³Клиника челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ АМЕЛОБЛАСТОМЫ

Хирургический метод является основой лечения амелобластомы. Однако в послеоперационном периоде нередко отмечаются рецидивы, на формирование которых, по данным различных авторов, может влиять вид оперативного вмешательства, гистологический вариант амелобластомы и неполное удаление опухолевого узла. В лаборатории патологической анатомии ЦНИИС и ЧЛХ было исследовано 76 случаев различных гистологических вариантов амелобластомы, проанализированы такие данные, как рецидивы заболевания и размер опухоли, выраженный в условных единицах. Полученные результаты показали, что базальноклеточный и плексиформный варианты амелобластомы по объему поражения и частоте рецидивов относятся к вариантам с агрессивным клиническим течением. Самый благоприятный прогноз можно отметить при выявлении периферического, десмопластического и монокистозного варианта амелобластомы.

Ключевые слова: рецидив амелобластомы, резекция челюсти, размер опухоли, прогноз.

N.S. TSIMBALIST¹, V.F. RYBALSKAYA¹, V.A. SEMKIN², MD, Prof., A.I. NEROBEEV³, MD, Prof., I.I. BABICHENKO¹, MD, Prof.,

ON THE ISSUE OF THE PECULIARITIES OF SURGICAL TREATMENT OF VARIOUS HISTOLOGICAL VARIANTS OF AMELOBLASTOMA

The typical treatment of ameloblastoma is by surgery. The result of the procedure nevertheless does not always lead to complete healing of the sickness but to a recurrence during the post-operative period. It has been reported by a number of authors that the recurrence of the condition is influenced by a number of factors such as the kind of surgical intervention, the histological variant of the ameloblastoma and the incomplete removal of the tumor. The purpose of this research is to study the incidence of recurrence of ameloblastoma after surgery, taking into consideration type of surgery and size of the tumor. A study of 76 cases of ameloblastoma with different histological structures was undertaken in the laboratory of pathological anatomy of Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery. Data such as the recurrence of the disease and tumors size was collected, registered and analysed. The size of the tumors was expressed in conventional units. The analysis showed that basal cell and plexiform variants of ameloblastoma are often relate to cases with aggressive clinical courses. The tendency to the recurrence of the disease was also observed in the follicular and acanthomatous variants. According to the results of this study, cases of peripheral variants of ameloblastoma have the best prognosis.

Keywords: recurrence of ameloblastoma, tumor size, prognosis.

По гистогенезу амелобластому относят к одонтогенным опухолям [1], однако ее отличительная особенность от других доброкачественных опухолей – местнодеструктивный характер роста и склонность к рецидивированию [2, 3]. На сегодняшний день хирургический метод – основа лечения амелобластомы [4]. Можно выделить две основные группы оперативных вмешательств – это обработка костной полости фрезой и радикальная резекция челюсти (гемимандibuлоэктомия или мандибuлоэктомия), на которую пациент не всегда согласен и настаивает на вмешательстве в меньшем объеме. Проведение ограниченной резекции,

по сравнению с радикальной операцией, требует заметно меньшее количество времени и является более щадящей для пациента. Метод имеет и негативные черты – в литературе приводится немало сведений о рецидиве после первичной операции. Частота возникновения рецидивов зависит от вида оперативного вмешательства. Цистотомия, которую обычно назначают для удаления образования небольших размеров, приводит к рецидиву в 90–100% случаев, в связи с прорастанием опухолью прилежащих тканей до 1,0 см [5]. В зарубежных литературных источниках приводятся данные, что в 6,1% случаев даже при проведении радикальной операции отмечалось

возникновение рецидива, а после проведения ограниченной резекции – в 52,4% случаев [6]. Монокистозную амелобластому, имитирующую радикальную кисту, с размерами до 3 см, успешно удаляют, проводя кюретаж в сочетании с местной остеотомией [7].

Поиск причин, лежащих в основе способности амелобластомы к многократному рецидивированию, ведется с 1976 г.: по мнению некоторых ученых, это зависит не только от объема оперативного вмешательства, но и от глубины отрогов, которые дает опухоль, прорастая кость челюсти, а также от гистологического строения [8]. Н.Р. Philipsen ставит в основу рецидива опухоли удаление первичного узла не в полном объеме [9, 10]. Учитывая такую тенденцию, авторами были предложены рекомендации к удалению опухоли с отступом, выходящим за границы роста опухоли на рентгеновском снимке [11]. Отступ с захватом здоровой ткани в 1,0 см от видимой границы роста опухоли рекомендован Американской ассоциацией челюстно-лицевых хирургов [12].

По данным Sammartino G. и соавт., рецидивы амелобластом возникают в первые пять лет после проведенного лечения [13]. В связи с этим рекомендации ученых включают пятилетнее динамическое наблюдение за прооперированными больными с частотой раз в год и после окончания пяти лет – с частотой раз в два года, до 25 лет после операции. [14]. Такой длительный период наблюдения показан в связи с тем, что имеются данные о рецидивах амелобластомы через 20–45 лет [15].

Отечественные хирурги все чаще составляют прогноз на основе патоморфологического заключения, а точнее на гистологический вариант амелобластомы. Это связано с тем, что некоторые гистологические варианты обладают большей склонностью к развитию рецидива, чем другие. Так, часто рецидивируют фолликулярный и плексиформный варианты [16]. Однако четких критериев, позволяющих назначать определенный объем оперативного вмешательства на основании патоморфологического заключения, в настоящее время не выработано, а в зарубежных литературных источниках приводятся единичные данные о частоте рецидивирования отдельных гистологических вариантов.

Целью настоящего исследования является изучение частоты возникновения рецидивов в зависимости от гистологического варианта амелобластомы, вида оперативного вмешательства и размера опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В лаборатории патологической анатомии ЦНИИС и ЧЛХ был проведен анализ 76 случаев амелобластомы за 20-летний период – с 1997 по 2017 г.

Размер амелобластомы определяли на основе рентгенологических данных – по заключению КТ-исследования и выражали в условных единицах. Объем поражения, принятый за одну условную единицу, соответствовал размеру участка челюсти, занимаемого двумя молярами. Были составлены сводные таблицы, в которых отражали размер образования, пол, возраст, характер оперативного

вмешательства и наличие рецидива. Для составления подробной характеристики случаи были сгруппированы по гистологическим вариантам в соответствии с описанием Shaikh K. и соавт. (2012) [17]. Всего выделено 8 гистологических вариантов: монокистозный, фолликулярный, плексиформный, базальноклеточный, акантоматозный, зернистоклеточный, периферический и десмопластический. Обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 76 случаев амелобластомы предварительно радикальная резекция была произведена в 18 случаях, а ограниченная – в 58 случаях. По нашим подсчетам, в 7 случаях, где ранее была произведена радикальная операция, наблюдался рецидив заболевания, что составило 38,8%, а в 42 случаях – рецидив отметили после проведения ограниченной резекции, что составило 72,4%. Данные были проанализированы с помощью критерия Хи-квадрат и оказались статистически значимыми $\chi^2 = 11,17$ и $p = 0,002$. В 2011 г. R. Dandriyal приводит данные о возникновении рецидива амелобластомы после проведения операции в зависимости от ее вида – при проведении кюретажа рецидив возник в 60% случаев, а при проведении радикальной операции процент рецидива заметно снижался – до 10% [2], что оказалось несколько выше, чем в работе Ueno S. и соавт. (1989) – 8,7% после радикальной операции и 45,6% после кюретажа. По сравнению с данными, что приводит Dandriyal R. и Milman T., частота возникновения рецидива в нашем исследовании оказалась несколько выше. Прежде всего следует отметить, что ЦНИИС и ЧЛХ является головной организацией Минздрава РФ в области ЧЛХ и в него поступают пациенты из различных регионов страны для дальнейшего лечения после выявления рецидива амелобластомы.

Следующей особенностью в выборе тактики лечения стал объем поражения опухолью. Радикальные операции проводили, как правило, в случае наличия более обширного образования – медиана составила 4,5 (4,0; 5,0). В случаях с меньшим объемом поражения обычно проводилась ограниченная резекция – по размерам медиана составила 3,0 (2,0 и 4,0) единицы. Полученные данные были проанализированы с помощью U-критерия Манна – Уитни и оказались достоверными ($U = 162,5$, $p = 0,017$).

По некоторым данным, до 29,5% рецидива характерно для фолликулярного варианта амелобластомы, что является самым высоким показателем, а наименьшая частота рецидива 4,5% отмечена при выявлении акантоматозного типа [18]. В работе наиболее часто рецидивы выявлялись при фолликулярном (56,8%), а в плексиформном варианте несколько ниже – 32,3% [19]. В настоящем же исследовании самый высокий процент рецидива был выявлен при базальноклеточном, плексиформном и фолликулярном варианте (табл.).

Статистически значимые различия при сравнении размеров опухоли различных гистологических вариантов по Критерию Манна – Уитни были выявлены при сравнении

Таблица Размер образования и частота возникновения рецидива в зависимости от гистологического варианта амелобластомы

Морфологический вариант	Количество случаев, n = 76	Рецидив	Размер опухоли
Плексиформный	25	19 (76%)	4,0 (3,0; 4,0)
Фолликулярный	17	13 (76,5%)	2,5 (1,0; 4,0)
Зернистоклеточный	5	3 (60,0%)	3,0 (2,0; 3,0)
Акантоматозный	9	6 (67,0%)	4,0 (2,0; 4,0)
Базальноклеточный	8	7 (87,5%)	5,0 (5,0; 5,0)
Монокистозный	6	2 (33,3%)	2,0 (1,0; 3,0)
Десмопластический	3	0 (0,0%)	3,0 (1,0; 3,0)
Периферическая амелобластома	3	0 (0,0%)	1,0 (1,0; 1,0)

плексиформного и фолликулярного варианта ($p = 0,033$), плексиформного и базальноклеточного ($p = 0,014$), плексиформного и монокистозного ($p = 0,027$), плексиформного и периферического ($p = 0,007$), фолликулярного и базальноклеточного ($p = 0,002$), фолликулярного и периферического ($p = 0,056$), зернистоклеточного и базальноклеточного ($p = 0,006$), зернистоклеточного и периферического ($p = 0,025$), акантоматозного и базальноклеточного ($p = 0,004$), акантоматозного и периферического ($p = 0,040$), базальноклеточного и монокистозного ($p = 0,023$), базальноклеточного и десмопластического ($p = 0,017$), базальноклеточного и периферического ($p = 0,017$).

Проведенная нами оценка взаимосвязи размеров амелобластомы с ее гистологическим вариантом по критерию Манна – Уитни показала, что базальноклеточный вариант опухоли достоверно отличается от остальных вариантов

Проведенная нами оценка взаимосвязи размеров амелобластомы с ее гистологическим вариантом по критерию Манна – Уитни показала, что базальноклеточный вариант опухоли достоверно отличается от остальных вариантов. Обширные образования отмечены также при плексиформном и акантоматозном варианте. Также статистически значимы оказались различия при сравнении периферического варианта с фолликулярным, акантоматозным, плексиформным, базальноклеточным и зернистоклеточным.

При сравнении группы с рецидивом и размером опухоли были также получены статистически значимые различия. Корреляционная взаимосвязь между размером и рецидивом была оценена по Spearman. Выявлена умеренная достоверная корреляция ($r = 0,424$, $p < 0,001$).

Достоверные данные с коэффициентом достоверных различий $p = 0,001$ между показателями были также получены и при использовании U-критерия Манна – Уитни ($U = 164$).

Относительно агрессивного характера течения различных гистологических вариантов имеются данные, что базальноклеточный вариант обладает более агрессивным характером роста и злокачественным потенциалом [20], а также является достаточно редким вариантом, требующим длительного наблюдения [21]. На основании высокого процента рецидивов и наличия обширных поражений, выявленных в исследовании, базальноклеточный вариант можно отнести к вариантам с агрессивным клиническим течением. В работе Meshram M. указано, что монокистозный вариант можно считать благоприятным в плане прогноза формирования рецидива заболевания и успешно лечить [22]. Настоящее исследование показало, что монокистозный вариант отличается невысоким процентом рецидива, и для него не характерны обширные поражения.

Е.Н. Кириченко в 2014 г. приводит сведения степени прорастания костной ткани для разных гистологических вариантов. По его данным, удаление опухоли необходимо производить не в пределах видимой границы роста опухоли, а с запасом удаления участка здоровой кости. Для фолликулярного и плексиформного вариантов рекомендован отступ от границы в 0,5 см, 0,75 – для зернистоклеточного, 1,0 – для десмопластического и 0,25 см – для монокистозного [23].

Результаты настоящего исследования показали высокий процент возникновения рецидива при базальноклеточном, плексиформном, фолликулярном, акантоматозном варианте, а также выявили корреляционную связь между рецидивом заболевания и объемом поражения. Это позволяет рекомендовать радикальную операцию по типу резекции челюсти, с учетом отступа от видимой границы роста опухоли и с последующим закрытием дефекта аутоотрансплантатом при выявлении перечисленных гистологических вариантов амелобластомы. Несмотря на то, что по современной классификации опухоль относится к доброкачественным новообразованиям, при гистологическом исследовании следует изучать участки края резекции, как это осуществляется для злокачественных новообразований.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты показали, что базальноклеточный и плексиформный варианты амелобластомы по объему поражения и частоте рецидивов относятся к вариантам с агрессивным клиническим течением. Самый благоприятный прогноз можно отметить при выявлении периферического, десмопластического и монокистозного варианта амелобластомы.



Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

- Kurppa KJ, Catón J, Morgan PR, Ristimäki A, Ruhin B, Kellokoski J, Elenius K, Heikinheimo K. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol*, 2014 Apr, 232(5): 492-8. doi: 10.1002/path.4317.
- Dandriyal R, Gupta A, Pant S, Baweja HH. Surgical management of ameloblastoma: Conservative or radical approach. *Natl J Maxillofac Surg*, 2011 Jan, 2(1): 22-7. doi: 10.4103/0975-5950.85849
- Laborde A, Nicot R, Wojcik T, Ferri J, Raoul G. Ameloblastoma of the jaws: Management and recurrence rate. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017 Feb, 134(1): 7-11. doi: 10.1016/j.anorl.2016.09.004.
- Catunda IS, Vasconcelos BC, Macedo Neres BJ, de Araujo RA, Ponzi EA. Conservative treatment of an aggressive odontogenic tumor: a case report. *Gen Dent*, 2013 Sep-Oct, 61(6): 8-12.
- Калакуцкий Н.В., Тюрин А.Г., Журавлев И.В. Патоморфологические аспекты амелобластомы, ее диагностика и подход к лечению. *Институт стоматологии*, 2012, 1(54): 56-57.
- Milman T, Ying GS, Pan W, LiVolsi V. Ameloblastoma: 25 Year Experience at a Single Institution. *Head Neck Pathol*, 2016 Dec, 10(4): 513-520. doi: 10.1007/s12105-016-0734-5.
- Cunha EM, Fernandes AV, Versiani MA, Loyola AM. Unicystic ameloblastoma: a possible pitfall in periapical diagnosis. *Int Endod J*, 2005 May, 38(5): 334-40. doi: 10.1111/j.1365-2591.2005.00956.x.
- Smith I. Recurrent ameloblastoma of the mandible. *J Maxillofac Surg*, 1976, Mar, 4(1): 1-7. doi: 10.1016/s0301-0503(76)80002-1.
- Philipsen HP, Reichart PA, Nikai H, Takata T, Kudo Y. Peripheral ameloblastoma: biological profile based on 160 cases from the literature. *Oral Oncol*, 2001 Jan, 37(1): 17-27. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00064-6.
- Cranin AN, Bennett J, Solomon M, Quarcio S. Massive granular cell ameloblastoma with metastasis: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*, 1987 Sep, 45(9): 800-4. doi: 10.1016/0278-2391(87)90207-2.
- Becelli R, Morello R, Renzi G, Matarazzo G, Dominici C. Treatment of recurrent mandibular ameloblastoma with segmental resection and revascularized fibula free flap. *J Craniofac Surg*, 2011 May, 22(3): 1163-5. doi: 10.1097/scs.0b013e318210bc34.
- Vayvada H, Mola F, Menderes A, Yilmaz M. Surgical management of ameloblastoma in the mandible: Segmental mandibulectomy and immediate reconstruction with free fibula or deep circumflex iliac artery flap (evaluation of the long-term esthetic and functional results). *J Oral Maxillofac Surg*, 2006 Oct, 64(10): 1532-9. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.065.
- Sammartino G, Zarrelli C, Urciuolo V, di Lauro AE, di Lauro F, Santarelli A, Giannone N, Lo Muzio L. Effectiveness of a new decisional algorithm in managing mandibular ameloblastomas: a 10-years experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2007 Jun, 45(4): 306-10. doi: 10.1016/j.bjoms.2006.08.023.
- Suma MS, Sundaresh KJ, Shruthy R, Mallikarjuna R. Ameloblastoma: an aggressive lesion of the mandible. *BMJ Case Rep*, 2013 Oct 9, 2013: 200483. doi: 10.1136/bcr-2013-200483.
- Chae MP, Smoll NR, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Establishing the natural history and growth rate of ameloblastoma with implications for management: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015 Feb 23, 10(2): e0117241. doi: 10.1371/journal.pone.0117241.
- Kovács A, Wagner M, Ghahremani M. Considerations on a long-term course of a plexiform ameloblastoma with a recurrence in the soft tissue. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 1999, 62: 48-53.
- Shaikh K et al. Morphological variants of ameloblastoma and their mimickers. *NAJ Med Sci*, 2012, 5(1): 20-8. doi: 10.7156/v5i1p020.
- Masthan KMK, Anitha N, Krupaa J, Manikkam S. Ameloblastoma. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 2015, 7(Suppl1): 167-170. doi: 10.4103/0975-7406.155891.
- Ueno S, Mushimoto K, Shirasu R. Prognostic evaluation of ameloblastoma based on histologic and radiographic typing. *J Oral Maxillofac Surg*, 1989 Jan, 47(1): 11-5.
- Shakya H, Khare V, Pardhe N, Mathur E, Chouhan M. Basal cell ameloblastoma of mandible: a rare case report with review. *Case Rep Dent*, 2013, 2013: 187820. doi: 10.1155/2013/187820.
- Sridhar M, Bhaskar Reddy LR, Kharat S, Mahesh BS, Gandhi L, Mahendra A, Nigam P, Grewal P. Basal cell ameloblastoma: a rare histological variant of an uncommon tumor. *Niger J Surg*, 2015 Jan-Jun, 21(1): 66-9. doi: 10.4103/1117-6806.152730
- Meshram M, Sagarka L, Dhuvad J, Anchia S, Vyas S, Shah H. Conservative Management of Unicystic Ameloblastoma in Young Patients: A Prospective Single-Center Trial and Review of Literature. *J Maxillofac Oral Surg*, 2017 Sep, 16(3): 333-341. doi: 10.1007/s12663-016-0987-2.
- Кириченко Е.Н. Использование стереолитографического моделирования у пациентов с амелобластомой нижней челюсти. *Альманах современной науки и образования*, 2014, 5-6(84):78-82.



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Ежегодный конгресс
с международным участием

«КОНТРОЛЬ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ИСМП-2017)»

Конгресс включен в план основных организационных мероприятий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2017 год (приказ № 182 от 29.03.2017).

Место проведения конгресса: Москва, здание Мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36).
Проезд: до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Краснопресненская».

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «Экспо пресс», Т/ф.: +7 (495) 617-36-43/44;
Моб.: +7(962) 935-70-50 Львов Михаил Геннадьевич
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; vk.com/expodata

ПО ВОПРОСАМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ:

+7 (495) 332-01-44 - Храпунова Изабелла Александровна,
+7 (495) 332-01-46 - Суханова Анна Васильевна,
+7 (495) 332-01-54 - Дебабова Любовь Анатольевна,
E-mail: info@niid.ru



Мероприятие подано на аккредитацию в системе НМО.
Дополнительная информация и регистрация на сайте: www.expodata.info

14-15
ноября
2017
Москва

ОЦЕНКА СТОИМОСТИ – ПОЛЕЗНОСТИ И СТОИМОСТИ – ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕНО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НЕОВАСКУЛГЕН

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Неоваскулген [дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная (сверхскрученная кольцевая двухцепочечная рCMV-VEGF165)] – генно-терапевтический препарат для лечения хронической ишемии нижних конечностей с инновационным механизмом действия – «терапевтическим ангиогенезом». Задачей данного исследования было проанализировать в рамках экономического моделирования долгосрочную эффективность и расходы, связанные с лечением. Сравнение показало, что лечение с применением Неоваскулгена позволило снизить количество ампутаций в 6,5 раза и увеличить продолжительность откорректированной на качество жизни на 2,6 QALYs. Суммарные расходы были ниже в группе нового препарата на 574 тыс. руб. в случае моделирования с длительным горизонтом и на 353 тыс. руб. в течение первых пяти лет.

Ключевые слова: анализ стоимости – эффективности, анализ стоимости – полезности, хроническая ишемия нижних конечностей, Неоваскулген.

S.L. PLAVINSKY¹, P.I. SHABALKIN²

¹Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St.Petersburg

²Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health, Moscow

COST-EFFECTIVENESS AND COST-UTILITY OF GENOTHERAPEUTIC DRUG NEOVASCULGEN IN TREATMENT OF CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

PI-VEGF165 (Neovascugen) is a new genotherapeutic drug for treatment of chronic lower limb ischemia. It is registered in Russia and underwent effectiveness assessment in clinical trial. Objective of this study is to report results of the economical modeling study to compare long-term effectiveness and costs of the treatment. The comparison show that the treatment with this drug allows to decrease number of amputations by 6.5 fold and increase quality adjusted length of life by 2.6 QALYs. Summary costs were lower with new drug by 574 thousand rubles with lifelong modeling and by 353 thousand rubles in first 5 years.

Keywords: cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, chronic lower limb ischemia, Neovascugen.

Ишемия нижних конечностей (хроническая – ХИНК, включая критическую – КИНК) – тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое среди заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает по распространенности третье место в мире (после ишемической болезни сердца и инсульта) и при отсутствии соответствующего лечения прогрессирует и в дальнейшем приводит к ампутации и даже к смерти больного. Основным методом лечения данного заболевания – хирургическая реваскуляризация при более тяжелых стадиях и лекарственная терапия при более легких. Но около 20% от общего количества больных с данным заболеванием по тем или иным причинам являются неоперабельным, и для них остро стоит проблема поиска адекватной альтернативы хирургической реваскуляризации. Изучение процесса ангиогенеза и, как следствие, открытие различных проангиогенных факторов роста дало толчок к разработке лекарственных препаратов для индукции ангиогенеза в ишемизированных тканях как на основе белковых молекул факторов роста, так и на основе генно-инженерных конструкций [1]. Среди проангиогенных факторов роста

наиболее изучен эндотелиальный сосудистый фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), щелочной гепарин молекулярной массой 45 кДа, связывающийся с гомодимерным гликопротеином. Уже в 1994 г. первое применение чистой плазмиды VEGF165 продемонстрировало эффективное стимулирование формирования коллатеральных кровеносных сосудов [2]. Внутриаартериальное введение в место проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики аденовирусов и липосом, содержащих ген VEGF165, также приводило к положительному эффекту в виде усиления роста сосудов [3]. Длительные исследования в области терапевтического ангиогенеза привели к разработке и внедрению в клиническую практику российского препарата Неоваскулген, который зарегистрирован в России для лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Он представляет собой высокоочищенную кольцевую ДНК (плазмиду рCMV-VEGF165), несущую человеческий ген VEGF165, кодирующий синтез эндотелиального сосудистого фактора роста. При проникновении плазмиды внутрь клетки происходит выработка VEGF, стимулирующего клет-

ки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения. Индуцируя образование и рост коллатеральных сосудов, Неоваскулген оказывает длительный лечебный эффект, что приводит к улучшению качества жизни пациентов. Развитие микроциркуляторного русла в ишемизированной ткани нижней конечности способствует насыщению тканей кислородом, увеличивает дистанцию безболевого ходьбы [4]. За последнее время были опубликованы результаты ряда исследований, подтверждающих эффективность терапевтического ангиогенеза в терапии ХИНК. М.В. Плотноков и соавт. [5] выявили увеличение дистанции безболевого ходьбы к трем месяцам в среднем на 31,74% и отсутствие ограничения ходьбы к шести месяцам. Данные, полученные при оценке перфузии мышц 38 пациентов в исследовании А.В. Гавриленко и соавт., показали прирост мышечной перфузии за 6 месяцев на $450 \pm 72\%$ у пациентов со IIb-стадией ХИНК по А.В. Покровскому – Фонтейну и на $490 \pm 94\%$ у пациентов с III-IV стадией [6].

Ишемия нижних конечностей – тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое среди заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает по распространенности третье место в мире (после ишемической болезни сердца и инсульта) и при отсутствии соответствующего лечения прогрессирует и в дальнейшем приводит к ампутации и даже к смерти больного

Ю.В. Червяков и соавт. сравнили эффективность непрямой реваскуляризации и генной терапии [7]. Согласно данным этих авторов, сохранность конечностей у лиц с III стадией ХИНК по А.В. Покровскому – Фонтейну через 3 года после поясничной симпатэктомии составила 47%, после реваскуляризирующей остеотрепанации – 54%. Применение генной терапии в комплексном лечении при III стадии ХИНК позволило повысить сохранность конечностей до 78%. Летальность составила 17,9% в первой группе, 14,3% во второй группе и 7,5% в третьей. Как показали Р.В. Деев и соавт., через 3 года после прохождения курса лечения препаратом дистанция безболевого ходьбы увеличилась на 290%, тогда как в контрольной группе сократилась на 27% [8]. Ю.В. Червяков и соавт. [9] приводят данные пятилетнего наблюдения за 83 пациентами с ХИНК, которым проводилась терапия препаратом Неоваскулген. В группе пациентов с ХИНК IIa сохранность конечностей составила 100%, а выживаемость – 70%. В группе пациентов с ХИНК IIb-стадии сохранность конечностей составила 97,3%, а выживаемость – 86%. К сожалению, авторы не приводят данных по сохранности конечностей и выживаемости в случае, если препарат не применялся. С точки зрения Ю.В. Червякова и соавт., применение одного курса лечения Неоваскулгеном у больных с II и III стадиями ХИНК приводит к стойкому положительному эффекту и не требует повторных курсов генной терапии [10].

Наличие выраженного терапевтического эффекта ставит необходимость оценить затратную эффективность этого препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основой для анализа явилась модель, описанная ранее в работе С.Л. Плавинского и соавт. [11]. Модель была разработана на основе данных по двухлетнему наблюдению за пациентами с ХИНК. Хотя были опубликованы сведения трехлетнего наблюдения за этой группой пациентов, данные по эффективности пересматриваться не стали, поскольку через 3 года под наблюдением оставались только 40% пациентов, получивших Неоваскулген, и 32% пациентов контрольной группы [8].

В модели было предположено существование пяти марковских групп. Первая группа – пациенты с ХИНК с низкой вероятностью развития осложнений, таких как критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), – подгруппы с ХИНК I-IIa по А.В. Покровскому – Фонтейну. Вторая группа – ХИНК с высокой вероятностью развития осложнений – подгруппы с ХИНК IIb-III по Покровскому – Фонтейну. Эта вторая группа составляла большинство пациентов в исследовании эффективности и безопасности Неоваскулгена. В ней была достаточно высока частота ампутаций конечностей. Третьим моделируемым состоянием была КИНК, четвертым – ампутация и пятым – смерть.

Предполагалось, что пациенты «входят» в модель в состоянии с высокой вероятностью развития осложнений. Вероятности переходов из одного состояния в другое приведены в *таблицах 1 и 2*.

Таблица 1. Матрица переходов для группы лиц, получивших генно-терапевтический препарат Неоваскулген

Состояние	ХИНК 2	ХИНК 1	КИНК	Ампутация	Смерть
ХИНК 2	0,8886	0,0985	0,0003	0,0093	0,0033
ХИНК 1	0,0003	0,9961	0,0003	0	0,0033
КИНК	0,0193	0,0098	0,9068	0,0435	0,0206
Ампутация	0	0	0	0,9967	0,0033

Примечание. Подгруппы с ХИНК I-IIa по А.В. Покровскому – Фонтейну; ХИНК 2 – подгруппы с ХИНК IIb-III по Покровскому – Фонтейну, ампутация – состояние после ампутации.

Таблица 2. Матрица переходов для контрольной группы

Состояние	ХИНК 2	ХИНК 1	КИНК	Ампутация	Смерть
ХИНК 2	0,9871	0,0000	0,0003	0,0093	0,0033
ХИНК 1	0,0003	0,9962	0,0003	0,0000	0,0033
КИНК	0,0193	0,0097	0,9070	0,0435	0,0206
Ампутация	0,0000	0,0000	0,0000	0,9967	0,0033

Примечание. Подгруппы с ХИНК I-IIa по А.В. Покровскому – Фонтейну; ХИНК 2 – подгруппы с ХИНК IIb-III по Покровскому – Фонтейну, ампутация – состояние после ампутации.

Необходимо обратить внимание, что для облегчения восприятия таблицы матрица переходов отсортирована не по тяжести состояний: в первом столбце и строке размещено то состояние, в котором когорта входила в модель.

Полезности состояний были следующими: 0,841 для ХИНК 1, 0,749 для ХИНК 2, 0,42 для КИНК и 0,54 для состояния после ампутации. Вывод этих полезностей был описан ранее [11].

При анализе затрат на ампутацию использовали данные Генерального тарифного соглашения системы обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Санкт-Петербурга на 2017 г. (<https://spboms.ru/page/docs>):

- Выполнение хирургической операции: 18 923,1 руб.
- Анестезиологическое пособие: 7 107,70 руб.
- Аутодермопластика раны: 13 239,70 руб.
- Пребывания пациента в стационаре с поражением артерий нижних конечностей с обширными трофическими нарушениями: 237 642 руб.

Стоимость протезирования была принята равной 130 тыс. руб. Таким образом, общая стоимость ампутации составила 406 912,50 руб. Кроме того, учитывался тот факт, что пациенты с ХИНК с высокой вероятностью осложнений будут часто госпитализироваться (два раза в год) для проведения консервативного лечения. Стоимость госпитализации принималась равной стоимости пребывания пациента в стационаре хирургического профиля (поражение артерий нижних конечностей с поверхностными трофическими нарушениями), составляя 71 402,8 руб. Предполагалось, что 1/3 пациентов, у которых наблюдается улучшение состояния после применения препарата Неоваскулген (или в результате успеха другой терапии), потребует госпитализация в течение года (данные результатов клинического исследования препарата Неоваскулген). Стоимость терапии препаратом Неоваскулген принималась равной 100 тыс. руб. Все расходы дисконтировались под 3% годовых.

Модель была переписана с помощью функций анализа марковских моделей пакета heemod системы R. Длительность цикла составляла один месяц.

Таблица 3. Результаты анализа полезности и эффективности

Показатель	Контроль	Неоваскулген
Количество ампутаций на 1 000 человек в течение жизни после постановки диагноза ХИНК 2	725	111
Количество лет, откорректированных на качество (QALYs), с 3%-ным дисконтированием	8,89	11,52
Разность, QALYs		2,63
Экономический эффект по критерию «готовности платить», млн руб.		4,62

Таблица 4. Сравнение затратных показателей за 5 лет и за всю жизнь

Показатель	Контроль	Неоваскулген
Суммарные расходы (в течение жизни)	1 118 070	543 920
Разность суммарных расходов (в течение жизни)	574 150	Экономия
Суммарные расходы (5 лет)	671 591	318 800
Разность суммарных расходов (5 лет)	352 791	Экономия
Разность, QALY (за 5 лет)		0,43

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты анализа эффективности и показатели «затраты – полезность» приведены в *таблице 3*. Результаты проведенного моделирования показывают, что за счет стабилизации состояния пациентов с ХИНК с высокой вероятностью осложнений (стадия IIb – III по Покровскому – Фонтейну) в группе пациентов, получивших препарат, будет наблюдаться меньшее количество ампутаций. Как видно из таблицы, такой показатель полезности терапии, как количество лет жизни, откорректированных на качество (QALYs), также был значительно выше в группе

Применение генной терапии в комплексном лечении при III стадии ХИНК позволило повысить сохранность конечностей до 78%

генной терапии.

В результате положительного эффекта продолжительность качественной жизни увеличилась на 2,6 года (QALYs). Это позволяло оценить порог готовности заплатить за новую технологию и использовать затем эти данные в расчете суммарной экономической выгоды (Net Monetary Benefit).

Обычно порог готовности заплатить за новую медицинскую технологию принимается равным утроенному годовому ВВП на душу населения [12, 13]. Для 2016 г. ВВП на душу населения составил 586 тыс. руб. (<http://www.gks.ru/>), соответственно, тройной порог готовности заплатить составил 1 758 тыс. руб. За счет снижения количества ампутаций и уменьшения времени пребывания в состоянии с тяжелой ХИНК общая продолжительность качественной жизни увеличивалась на 2,63 года. С учетом того, что год качественной жизни оценивается в 1,8 млн руб., можно отметить, что эффект от увеличения продолжительности качественной жизни составил 4,62 млн руб. на пациента.

Анализ затрат с горизонтом моделирования на всю жизнь и на 5 лет приведен в *таблице 4*.

Как видно из *таблицы 4*, назначение препарата в противоположность стандартной методике терапии приводит к снижению расходов на 51,4% в случае моделирования на всю жизнь и на 52,5% при горизонте моделирования в 5 лет.

Таким образом, генно-терапевтический препарат увеличивает продолжительность качественной жизни и приводит к экономии средств здравоохранения. Поскольку

обычно такая стратегия рассматривается как доминирующая, то инкрементный показатель стоимости – эффективности не рассчитывается, но может быть рассчитан показатель суммарной экономической выгоды [14]. Был проведен расчет суммарной экономической выгоды в зависимости от разных порогов готовности заплатить. В случае использования в качестве порога готовности заплатить одиночный ВВП на душу населения, суммарная эко-

номическая выгода составляет 2,1 млн руб., для порога в два ВВП на душу населения – 3,7 млн руб., а для порога в три ВВП на душу населения – 5,2 млн руб. В целом генно-терапевтический лекарственный препарат Неоваскулген обладает высокой клинической эффективностью, а его применение для лечения хронической ишемии нижних конечностей оправданно с позиции экономики здравоохранения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrara N, Gerber H P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.*, 2003, 9(6): 669–676.
2. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet*, 1996, Aug, 348(9024): 370–374.
3. Makinen K, Manninen H, Hedman M et al. Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II study. *Mol. Ther.*, 2002, Jul, 6(1): 127–133.
4. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсисян Е.Г. и др. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2012, 18(3): 19–27.
5. Плотноков М.В., Мавликеев М.О., Шамсутдинова И.И. Клинические и морфологические аспекты влияния прямой генной терапии неоваскулгеном у пациентов с облитерирующим заболеванием периферических артерий. *Практическая Медицина*, 2015, 4-2: 86–89.
6. Гавриленко А.В., Олейник Д.М., Воронов Д.А. Отдаленные результаты применения генно-инженерных конструкций на основе сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF165 «неоваскулген» в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2015, 8(3): 39–43.
7. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. и др. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямого ревааскуляризации и генотерапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2016, 22(1): 29–37.
8. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В. и др. Отдаленные результаты применения рl-VEGF165 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2015, 8(4): 43–49.
9. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. и др. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2016, 22(4): 38–45.
10. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. Влияние генной терапии на качество жизни и изменение объективных показателей кровоснабжения нижних конечностей у пациентов с периферическим атеросклерозом. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*, 2015, 8, 4(29): 318–324.
11. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И., Исаев А.А., Деев Р.В. Оценка стоимости-эффективности генно-терапевтического препарата неоваскулген в лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2014, 6(2): 54–59.
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика*, 2011, 4(1): 7–12.
13. Колбин А.С., Максимкина Е.А., Курылев А.А. Стоимость дополнительной эффективности противоопухолевых препаратов (по данным ограничительных списков). *Ремедиум*, 2016, 11: 56–60.
14. Muhlbacher AC, Sadler A. The Probabilistic Efficiency Frontier: A Framework for Cost-Effectiveness Analysis in Germany Put into Practice for Hepatitis C Treatment Options. *Value Health*, 2017, 20(2): 266–272.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынок России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс **88144**

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс **П5802**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

RMBC-Поволжье

тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉️ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00
		К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.		
		Руководитель предприятия  (Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

