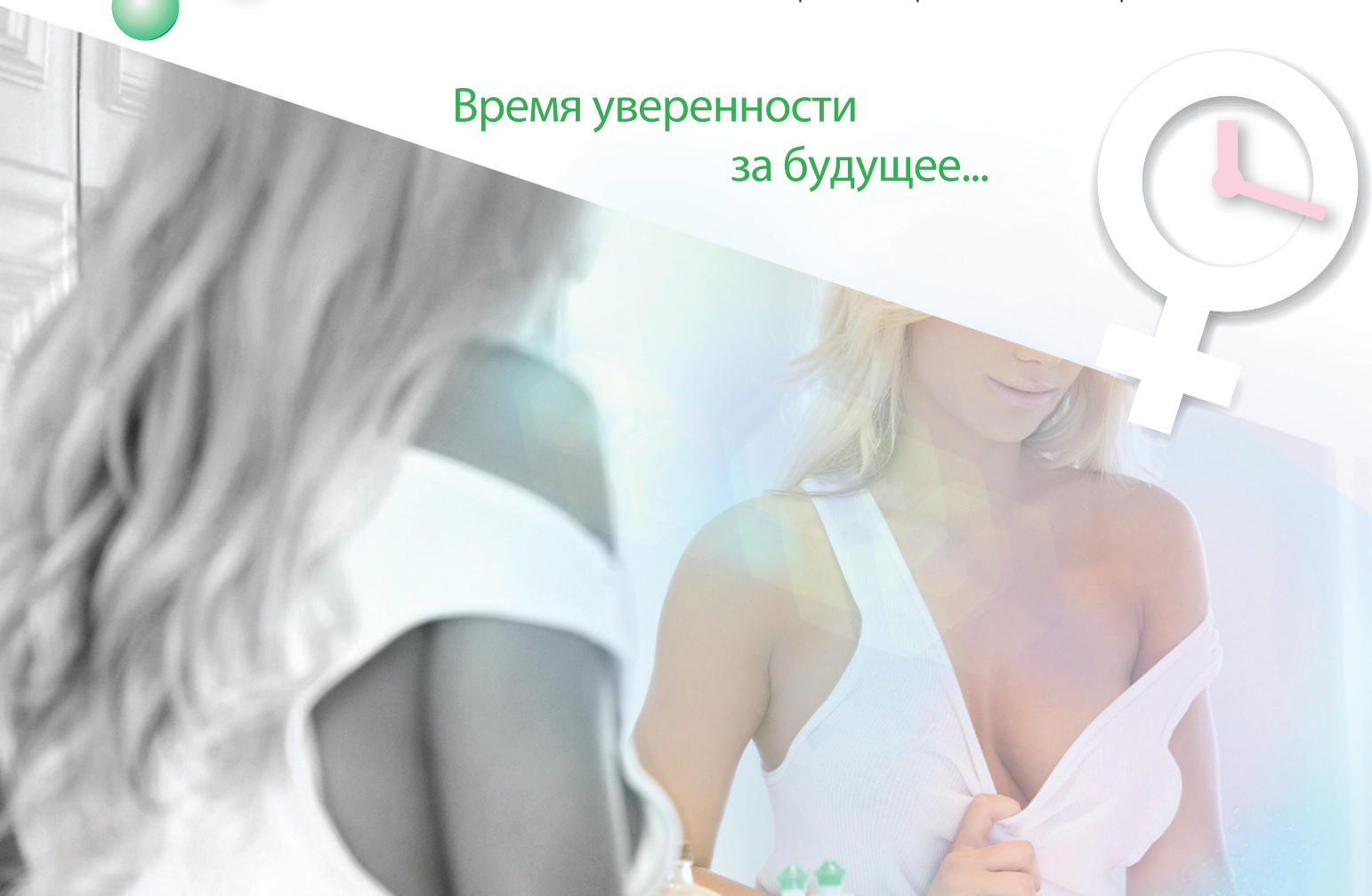




Бусерелин•депо

* Первый российский аналог
гонадотропин-рилизинг гормона

Время уверенности
за будущее...



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 10

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Я
И
Г
О
Л
О
К
О
Н

Регистрационный номер: РУ №002378/01-2003

Реклама

Бусерелин•депо

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ
ТЕРАПИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:
рака молочной железы



1 инъекция в 28 дней

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №10 (2019) • ОНКОЛОГИЯ



Настоящая забота о Вашем будущем

121357, г. Москва, ул. Верейская, д.29, стр.134
Тел.: +7(495)796-94-33
Факс: +7(495)796-94-34
www.pharm-sintez.ru

Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО®
(ниволумаб)

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



ЛИМФОМА ХОДЖКИНА



КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК



Теперь
13 показаний
в лечении
8 видов опухолей

РАК ГОЛОВЫ И ШЕЙ



УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК



ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК



МЕЛАНОМА



РАК ЛЁГКОГО



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®¹

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®. МНН: ниволумаб (nivolumab). **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF. В качестве адъювантной терапии пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF. В качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии, в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаб вевотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей ауто-ТСК, в качестве поддерживающей или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии, в качестве монотерапии местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени. **Лекарственные взаимодействия:** ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **Способ применения и дозы:** Препарат Опдиво® вводят в виде 60- или 30-мин внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии

пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланوما: – в качестве монотерапии – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® – в дозе 1 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной в/в инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак – Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Распространенный почечно-клеточный рак: в качестве монотерапии – препарат Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной в/в инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак легкого – препарат Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Метастатический колоректальный рак – в качестве монотерапии – препарат Опдиво® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели; – в комбинации с ипилимумабом – препарат Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, купируются при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылерезанной пробой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышечкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-004026-190219

ЗИКАДИЯ® В РОССИИ

- Препарат для первой и последующих линий терапии у пациентов с ALK+ распространённым НМРЛ¹
- Входит в клинические рекомендации АОР² и RUSSCO³
- Включен в ЖНВЛП с 2019 г.⁴

ЗИКАДИЯ®

ЛП-004766 от 29.03.2018г. **Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Форма выпуска:** Твердые желатиновые капсулы, содержащие 150 мг церитиниба. **Показания к применению:** Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, положительный по киназе анапластической лимфомы (ALK). **Дозы и способ применения:** Взрослые: Рекомендуемая доза составляет 450 мг внутрь 1 раз в сутки во время приема пищи в одно и то же время каждый день. Максимальная рекомендуемая доза составляет 450 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости может потребоваться временная отмена препарата Зикадия® и/или уменьшение его дозы. У пациентов, которые не в состоянии переносить препарат Зикадия® в дозе 150 мг/сут во время еды, его следует окончательно отменить. Дети в возрасте (в возрасте менее 18 лет): Безопасность и эффективность препарата Зикадия® у детей и подростков не установлена. Пациенты особым категориями: У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек корректировать дозу препарата не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек препарат следует применять с осторожностью. У пациентов с легкими нарушениями функции печени корректировать дозу не требуется. У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени препарат следует применять с осторожностью. Повышенная чувствительность к церитинибу или любому из вспомогательных веществ препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности.** Гепатотоксичность: Биохимические показатели функции печени следует определять до начала применения препарата, а затем ежемесячно. У пациентов, у которых активность аминотрансфераз повысилась, активность печеночных аминотрансфераз необходимо контролировать чаще, а уровень общего билирубина определять по клиническим показаниям. Интерстициальное заболевание легких/пневмонит: За пациентами следует наблюдать на предмет легочных симптомов, указывающих на пневмонит. Необходимо исключить другие возможные причины пневмонита, а пациентам, у которых диагностирован пневмонит, связанный с проводимым лечением, препарат Зикадия® следует окончательно отменить. Удлинение интервала QT: У пациентов с врожденным удлинением интервала QT применения препарата Зикадия® следует избегать. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией или электролитными нарушениями, а также у пациентов, принимающих препараты, способные удлинять интервал QT, рекомендуется периодически контролировать электрокардиограммы (ЭКГ) и определять уровни электролитов (например, калия). В случае рвоты, диареи, обезвоживания или нарушения функции почек уровни электролитов следует корректировать по клиническим показаниям. Если у пациента длина интервала QTc увеличилась до 500 мс или более либо изменилась более чем на 60 мс относительно исходного значения и появились пируэтная тахикардия или полиморфная желудочковая тахикардия, либо признаки/симптомы серьезной аритмии, препарат Зикадия® должен быть окончательно отменен. Если у пациента длина интервала QTc превышает 500 мс по данным не менее чем 2 независимых ЭКГ, препарат Зикадия® следует временно отменить до тех пор, пока длина интервала QTc не вернется к исходному значению или уменьшится до < 481 мс; после этого лечение препаратом Зикадия® следует возобновить в дозе, уменьшенной на 150 мг. Брадикардия: Следует по возможности избегать применения препарата Зикадия® в комбинации с другими препаратами, способными вызывать брадикардию (например, бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, отличными от дигидропиридинов, клонидином и дигоксином). Следует регулярно определять частоту сердечных сокращений и артериальное давление. В случае клинически выраженной брадикардии, не представляющей угрозу для жизни, препарат Зикадия® следует временно отменить до тех пор, пока выраженность брадикардии не снизится до отсутствия клинических проявлений или пока частота сердечных сокращений не увеличится до 60 мин⁻¹ или более, оценить применение сопутствующих препаратов и при необходимости скорректировать дозу препарата Зикадия®. В случае брадикардии, представляющей угрозу для жизни, и в отсутствие других сопутствующих препаратов, которые могут вносить свой вклад в брадикардию, препарат Зикадия® следует окончательно отменить. Однако если выявлен сопутствующий препарат, способный вызывать брадикардию или артериальную гипотонию, препарат Зикадия® следует временно отменить до тех пор, пока выраженность брадикардии не снизится до отсутствия клинических проявлений или пока частота сердечных сокращений не увеличится до 60 мин⁻¹ или более. Если выявлен сопутствующий препарат, и этот препарат может быть отменен (или его доза может быть скорректирована), следует возобновить лечение препаратом Зикадия® в дозе, уменьшенной на 300 мг, до тех пор, пока выраженность брадикардии не снизится до отсутствия клинических проявлений или пока частота сердечных сокращений не увеличится до 60 мин⁻¹ или более; при этом необходим частый мониторинг. Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: Мониторинг и ведение пациентов следует осуществлять на основе имеющихся стандартов лечения, в том числе применяя по клиническим показаниям противодиарейные и противорвотные средства, а также инфузионную терапию. По мере необходимости можно прибегать к временной отмене препарата и уменьшению его дозы вместе с пищей. Если на фоне лечения у пациента возникает рвота, он не должен принимать дополнительную дозу препарата, а просто принять следующую дозу в обычное время. Гипергликемия: До начала применения препарата Зикадия®, а затем через регулярные промежутки времени (по клиническим показаниям) следует контролировать уровень глюкозы в сыроворотке натощак. Назначение или оптимизация гипогликемических средств следует осуществлять по показаниям. Повышенная активность липазы и/или амилазы: До начала применения препарата Зикадия®, а затем через регулярные промежутки времени (по клиническим показаниям) следует контролировать активность липазы и амилазы. Женщины с сохраненной репродуктивной функцией. Беременность: У беременных женщин препарат следует применять только в тех случаях, когда ожидаемая польза от лечения перевешивает потенциальный риск для плода. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать применение высокоэффективных методов контрацепции как в период лечения препаратом, так и в течение 3 месяцев после его окончательной отмены. Грудное вскармливание: Решение об отказе от кормления грудью или об отказе от применения препарата Зикадия® и продолжении кормления грудью следует принимать с учетом важности применения препарата Зикадия® для матери. Фертильность: Способность препарата Зикадия® вызывать бесплодие у пациентов мужского и женского пола не установлена. **Побочные реакции:** Очень часто (≥ 10%): Диарея, тошнота, рвота, нарушения лабораторных показателей функции печени, повышенная утомляемость, боль в животе, пониженный аппетит, снижение веса тела, запор, повышенный уровень креатинина в крови, сыпь, анемия и расстройство пищеварения. Часто (≥ 1 и < 10%): Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, гипергликемия, повышенная активность амилазы, нарушения зрения, перикардит, гипосфатемия, повышенная активность липазы, брадикардия, нарушения биохимических показателей функции печени, пневмонит, почечная недостаточность, гепатотоксичность и нарушение функции почек. Нечасто (≥ 0,1 и < 1%): Панкреатит. **Взаимодействия.** В случае одновременного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A, включая ритонавир, сакинавир, телитромиксин, кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и нефазодон, но не ограничиваясь только ими, дозу церитиниба следует уменьшить примерно на одну треть, округлив до ближайшего кратного 150 мг (дозировка таблеток). После окончательной отмены сильного ингибитора изофермента CYP3A терапию церитинибом следует возобновить в дозе, в которой он применялся до начала применения сильного ингибитора изофермента CYP3A. В случае одновременного применения ингибиторов Р-гликопротеина следует соблюдать осторожность и тщательно следить за нежелательными лекарственными реакциями. Следует избегать одновременного применения сильных индукторов изофермента CYP3A, включая карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и зверобой (Hypericum perforatum), но не ограничиваясь только ими. Следует соблюдать осторожность в случае одновременного применения ингибиторов Р-гликопротеина. Следует избегать применения церитиниба одновременно с субстратами изофермента CYP3A, имеющими узкий терапевтический диапазон (например, фенитоин и варфарин). В случае одновременного применения субстратов изоферментов CYP2A6 и CYP2E1 следует соблюдать осторожность и тщательно следить за нежелательными лекарственными реакциями. Препарат Зикадия® капсулы следует принимать на пустой желудок. В течение по крайней мере двух часов перед приемом и одного часа после приема препарата Зикадия® нельзя употреблять никакой пищи. Если у пациента возникли нежелательные реакции со стороны ЖКТ, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Зикадия®, принимаемого вместе с пищей. Пациентов следует предупреждать о необходимости избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока, так как они способны ингибировать изофермент CYP3A в стенке кишечника и увеличивать биодоступность церитиниба. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Зикадия® ЛП-004766 от 29.03.2018г. 2. Клинические рекомендации АОР по терапии рака легкого http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults_rak_legkogo.pdf. 3. Клинические рекомендации RUSSCO по терапии НМРЛ <https://rosoncweb.ru/standards/RUSSCO/2018/2018-01.pdf>. 4. Текст распоряжения и перечня ЖНВЛП размещены на официальном сайте правительства России по адресу: <http://government.ru/docs/35024/> ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

ALK+, положительный по киназе анапластической лимфомы; НМРЛ, немелкоклеточный рак легкого; АОР, Ассоциация Онкологов России; RUSSCO, Российское общество клинической онкологии; ЖНВЛП, перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 10

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»



FOUNDER AND PUBLISHER:
REMEDIIUM GROUP LLC

Главный редактор:

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

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакционная коллегия: Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Литературный редактор: Елена Шерстнева

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

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

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

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.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 14 июня 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova, Natalia Marchenko, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Literary Editor: Elena Sherstneva

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler ©

Tel./fax: (495) 780-34-25/26/27(multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007

ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on June 14, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

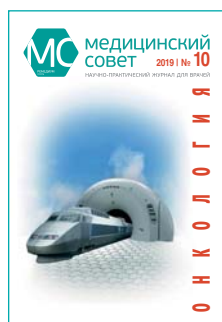
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© MEDITSINSKIY SOVET, 2019

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»

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 веще-

ства – 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 panarina@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.



№10 2019

НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ

ИММУНОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Д.И. ЮДИН, К.К. ЛАКТИОНОВ, К.А. САРАНЦЕВА, В.В. БРЕДЕР, Е.В. РЕУТОВА, О.И. БОРИСОВА, М.С. АРДЗИНБА
Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии

М.А. КАЗАНЦЕВА, В.В. БРЕДЕР, К.К. ЛАКТИОНОВ
Иммунотерапия гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы

А.Е. КУЗМИНОВ, К.К. ЛАКТИОНОВ, А.В. ЕГОРОВА, В.В. БРЕДЕР, Т.Д. БАРБОЛИНА
Иммунотерапия мелкоклеточного рака легкого

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

А.М. КОРОЛЕВА, Л.М. КОГОНΙΑ
Вторая линия терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей: ожидает ли нас выбор?

К.К. ЛАКТИОНОВ, Е.В. РЕУТОВА
Церитиниб в лечении ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого

И.Б. КОНОНЕНКО, А.В. СНЕГОВОЙ, В.Ю. СЕЛЬЧУК
Ингибиторы циклин-зависимых киназ: эффективность и безопасность

Л.Г. ЖУКОВА, Е.И. ХАТЬКОВА, П.С. ФЕОКТИСТОВА, К.С. ГРЕЧУХИНА, С.А. СМОЛИН, Э.А. АРУТЮНЯН, Е.М. КОЛЯГО
Место палбоциклиба в терапии гормон-положительного HER2-негативного метастатического рака молочной железы. Данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики

С.В. ОРЛОВ, А.М. ЛОЖКИНА, С.В. ОДИНЦОВА, М.А. СВИРИДЕНКО, А.О. ЧЕРЕМНЫХ, М.А. УРТЕНОВА, Е.А. ФИЛИППОВА
Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации гена EGFR

И.П. ГАНЬШИНА, Д.А. ФИЛОНЕНКО, О.О. ГОРДЕЕВА, Е.В. ЛУБЕННИКОВА, И.В. КОЛЯДИНА, А.А. МЕЩЕРЯКОВ
Рибосициклиб в лечении гормоночувствительного HER2-негативного рака молочной железы

ХИМИОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Л.Ю. ВЛАДИМИРОВА, К.А. НОВОСЕЛОВА, И.Л. ПОПОВА, Н.А. АБРАМОВА, Н.М. ТИХАНОВСКАЯ, А.А. ЛЬЯНОВА, Л.А. РЯДИНСКАЯ, М.О. ЕЖОВА, М.А. ТЕПЛЯКОВА, А.В. ТИШИНА, Е.В. ПРИХОДЬКО
Монолечение Nab-паклитакселом у пациентов с метастатическим раком молочной железы, сопровождающимся висцеральным кризом: оценка эффективности и переносимости в клинической практике

ГОРМОНОТЕРАПИЯ

Л.К. ОВЧИННИКОВА, А.Д. БЕЛКО
Эффективность и безопасность адъювантной овариальной супрессии препаратом Бусерелин-депо у женщин в перименопаузе с гормоночувствительным раком молочной железы

6

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS

IMMUNOTHERAPY IN ONCOLOGY

10

Denis I. YUDIN, Konstantin K. LAKTIONOV, Ksenia A. SARANTSEVA, Valery V. BREDER, Elena V. REUTOVA, Olga I. BORISOVA, Merab S. ARDZINBA
Pseudoprogression in patients on immunotherapy

15

Maria A. KAZANTSEVA, Valery V. BREDER, Konstantin K. LAKTIONOV
Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives

22

Alexander E. KUZMINOV, Konstantin K. LAKTIONOV, Angelina V. YEGOROVA, Valery V. BREDER, Tatyana D. BARBOLINA
Immunotherapy for small-cell lung cancer

TARGET THERAPY OF TUMORS

28

Alexandra M. KOROLEVA, Lali M. KOGONIA
Second line of therapy for gastrointestinal stromal tumors: is there a choice?

37

Konstantin K. LAKTIONOV, Elena V. REUTOVA
Ceritinib in the treatment of ALK-positive patients with non-small-cell lung cancer

42

Inessa B. KONONENKO, Anton V. SNEGOVOI, Vladimir Yu. SELCHUK
Cyclin-dependent kinase inhibitors: efficacy and safety

56

Lyudmila G. ZHUKOVA, Evgenia I. KHATKOVA, Polina S. FEOKTISTOVA, Katerina S. GRECHUKHINA, Sergei A. SMOLIN, Ermine A. ARUTYUNYAN, Elena M. KOLYAGO
Role of palbociclib in the treatment of hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer. Generalizing results of randomized trials and real clinical practice

64

Sergey V. ORLOV, Alexandra M. LOZHKINA, Svetlana V. ODINTSOVA, Maria A. SVYRIDENKO, Antonina O. CHEREMNYKH, Magaripa A. URTENOVA, Elena A. FILIPPOVA
Erlotinib in combined therapy of common lung adenocarcinoma in the presence of EGFR gene mutation

72

Inna P. GANSHINA, Darya A. FILONENKO, Olga O. GORDEEVA, Elena V. LUBENNIKOVA, Irina V. KOLYADINA, Andrei A. MESHERYAKOV
Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer

CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT TUMORS

81

Lyubov Y. VLADIMIROVA, Kristina A. NOVOSELOVA, Irina L. POPOVA, Nataliya A. ABRAMOVA, Nataliya M. TIKHANOVSKAYA, Aza A. LYANOVA, Lyudmila A. RYADINSKAYA, Mariya O. EZHOVA, Maria A. TEPLYAKOVA, Anna V. TISHINA, Ekaterina V. PRIKHODKO
Nab-paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer with visceral crisis: evaluation of efficacy and tolerability in clinical practice

HORMONOTHERAPY

87

Larisa K. OVCHINNIKOVA, Alexander D. BELKO
Efficacy and safety of adjuvant ovarian suppression with Buserelin-depo in premenopausal women with hormone-positive breast cancer

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Н.В. МАРИНИЧЕНКО, К.К. ЛАКТИОНОВ, А.В. НАЗАРЕНКО, В.В. БРЕДЕР, Т.Н. БОРИСОВА, Д.И. ЮДИН, М.С. АРДЗИНБА, А.В. ЕГОРОВА, А.А. ФЕДОРОВА

Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы

92

COMBINED TREATMENT METHODS

Natalya V. MARINICHENKO, Konstantin K. LAKTIONOV, Aleksei V. NAZARENKO, Valery V. BREDER, Tatiana N. BORISOVA, Denis I. YUDIN, Merab S. ARDZINBA, Angelina V. EGOROVA, Anna A. FEDOROVA

Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness in the treatment of patients with non-small-cell unresectable stage III lung cancer: review of literature

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.С. БЕСОВА, Т.А. ТИТОВА, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ, Е.В. ПЕРМИНОВА, С.Г. БАГРОВА, Е.С. ОБАРЕВИЧ, В.А. ГОРБУНОВА, Е.В. АРТАМОНОВА, И.С. СТИЛИДИ

Результаты применения рамучирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

100

Natalia S. BESOVA, Tatiana A. TITOVA, Daniil L. STROYAKOVSKY, Evgenia V. PERMINOVA, Svetlana G. BAGROVA, Ekaterina S. OBAREVICH, Vera A. GORBUNOVA, Elena V. ARTAMONOVA, I.S. STILIDI
Results of the use of ramucirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer

К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.И. ЮДИН, В.В. БРЕДЕР, Е.В. РЕУТОВА, К.П. ЛАКТИОНОВ, Д.Т. МАРИНОВ, Д.А. ПЕРЕГУДОВ, М.С. АРДЗИНБА

Предварительные результаты интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена EGFR

110

Konstantin K. LAKTIONOV, Denis I. YUDIN, Valeri V. BREDER, Elena V. REUTOVA, Konstantin P. LAKTIONOV, Dimitri T. MARINOV, Dmitriy A. PEREGUDOV, Merab S. ARDZINBA
A preliminary results of integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell-lung cancer harboring EGFR mutation

А.А. МАРКОВИЧ, А.А. КУЗНЕЦОВА, В.А. ГОРБУНОВА, Н.Ф. ОРЕЛ, А.С. ОДИНЦОВА, Г.С. ЕМЕЛЬЯНОВА, А.Е. КУЗЬМИНОВ

Возможности применения сунитиниба при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

115

Alla A. MARKOVICH, Anna A. KUZNETSOVA, Vera A. GORBUNOVA, Nadezhda F. OREL, Anastasiya S. ODINTSOVA, Galina S. EMELYANOVA, Aleksandr E. KUZMINOV
Potential for use sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors

Н.С. БЕСОВА, Т.А. ТИТОВА, С.Г. БАГРОВА, Е.С. ОБАРЕВИЧ, В.А. ГОРБУНОВА, Е.В. АРТАМОНОВА

Результаты применения трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка

120

Natalia S. BESOVA, Tatiana A. TITOVA, Svetlana G. BAGROVA, Ekaterina S. OBAREVICH, Vera A. GORBUNOVA, Elena V. ARTAMONOVA
Results of the use of trastuzumab combined with different chemotherapy regimens in first-line treatment of HER2-positive disseminated gastric cancer

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С.Ф. МЕНЬШИКОВА, М.А. ФРОЛОВА, М.Б. СТЕНИНА

Системный контроль церебральных метастазов у больной метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. Клинический случай

129

Sofia F. MENSHIKOVA, Mona A. FROLOVA, Marina B. STENINA
Systemic control of cerebral metastases in a patient with HER2-positive metastatic breast cancer. Clinical case

Т.А. ТИТОВА, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА

Клинический пример повышения эффективности паклитаксела во 2-й линии лечения путем его комбинации с рамучирумабом при диссеминированном раке желудка

136

Tatiana A. TITOVA, Elena V. ARTAMONOVA, Natalia S. BESOVA
Clinical example of enhancing efficacy of paclitaxel by combining it with ramucirumab in the second-line chemotherapy of disseminated gastric cancer

Л.М. КОГОНЯ, Е.В. МАРКАРОВА, Г.А. СТАШУК, М.М. БЯХОВА, М.М. АХМЕТОВ

Клинический опыт эффективного использования паллиативной таргетной терапии у пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легкого

142

Lali M. KOGONIA, Ekaterina V. MARKAROVA, Galina A. STASHUK, Maria M. BYAKOVA, Mazheken M. AKHMETOV
Clinical experience of effective use of palliative targeted therapy in a patient with EGFR-negative lung adenocarcinoma

ОНКОУРОЛОГИЯ

М.И. ВОЛКОВА, Я.В. ГРИДНЕВА, А.С. ОЛЬШАНСКАЯ

Кабазитаксел в лечении кастрационно-резистентного рака: как найти баланс эффективности и безопасности?

146

Maria I. VOLKOVA, Yana V. GRIDNEVA, Anna S. OLSHANSKAYA
Cabazitaxel in the treatment of castration-resistant cancer: hitting the balance of efficacy and safety

С.В. МИШУГИН, И.Г. РУСАКОВ, И.В. НОВИКОВА, А.А. ГРИЦКЕВИЧ

Исследование экономической эффективности комбинированного метода терапии Октреотид-депо + дексаметазон при лечении пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы

156

Sergey V. MISHUGIN, Igor G. RUSAKOV, Inna V. NOVIKOVA, Alexander A. GRITSKEVICH
Study of the economic efficiency of the combined method of Octreotide-depo + dexamethasone therapy in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

С.А. КУЛЕВА, Д.Н. КУРОЧКИНА, Д.А. ЗВЯГИНЦЕВА, С.В. ИВАНОВА, Е.В. ЦЫРЛИНА

Онкофертильность у мужчин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина

164

ONCOHEMATOLOGY

Svetlana A. KULEVA, Daria N. KUROCHKINA, Daria A. ZVYAGINTSEVA, Svetlana V. IVANOVA, Yevgeniya V. TSYRLINA
Oncofertility in men cured of Hodgkin's lymphoma as a child

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

И.А. КОРОЛЕВА

Декскетопрофен – дополнительная возможность контроля хронического болевого синдрома при злокачественных новообразованиях

172

SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

Irina A. KOROLEVA

Dexketoprofen – an additional opportunity to control chronic pain syndrome in malignant neoplasms

Г.Р. АБУЗАРОВА, Р.Р. САРМАНАЕВА, Е.В. ГАМЕЕВА

Новый опиоидный анальгетик тапентадол в терапии нейропатической боли в онкологии

180

Guzal R. ABUZAROVA, Regina R. SARMANAEVA, Elena V. GAMEYEVA
New opioid analgesic tapentadol in the treatment of neuropathic pain in oncology



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ

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, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

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

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ

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

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

Маев И.В., академик 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

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Мкртычян 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

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

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, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

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

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сырашьева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

Хашукова А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая 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

Оренева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НИИЦ ПМ МЗ РФ

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation

Alekseeva L.I., MD, Prof., Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Antsiferov M.B., Acad. of RANS, MD, Prof., GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

Apolikhina I.A., MD, Prof., Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

Ashrafyan L.A., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF

Bogachev V.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Blokhin B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Garashchenko T.I., MD, Prof., Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical

Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF

Goncharova O.V., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

Durinyan E.R., PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Zakharova I.N., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics named G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia

Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health

Maev I.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology

Melnikova I.Yu., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

Melnichenko G.A., Acad. of RAS, MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)

Mkrumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

Nasonov E.L., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Nikitina I.L., MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

Nikiforov V.S., MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health

Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology

Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV

Parfenov V.A., MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Priepetskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF

Rusakov I.G., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

Ryazantsev S.V., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Svistushkin V.M., MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FGBU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Serov V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia

Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shestakova M.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU

Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia

Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

FDA ПОМОЖЕТ ПАЦИЕНТАМ ПОЛУЧИТЬ ДОСТУП К ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ОНКОПРЕПАРАТАМ

Администрация по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) намерена изменить процедуру выдачи разрешений на использование экспериментальных препаратов для лечения онкологических заболеваний. Об этом, как сообщает AP, заявил представитель ведомства Ричард Паздур (Richard Pazdur) в ходе конференции онкологов в Чикаго.

В настоящее время пациенты, которым не помогли зарегистрированные лекарства, в поисках более эффективных методов лечения должны сами обращаться в фармацевтические компании, занимающиеся разработкой таких препаратов. В случае если фармпроизводители согласны включить их в свою экспериментальную программу, они направляют соответствующий запрос в FDA.

Одобрение FDA не занимает много времени, однако на переговоры пациентов и их представителей с производителями лекарств зачастую может уходить несколько месяцев, к тому же они требуют сбора и подготовки большого количества документов. Значительная часть этой работы ложится на лечащих врачей, которые вынуждены заниматься этим за счет своих непосредственных обязанностей.

По новой процедуре FDA будет самостоятельно принимать запросы нуждающихся в экспериментальном лечении и направлять их фармкомпаниям. При этом будет подразумеваться, что лечение, о котором идет речь в запросе, уже одобрено FDA.

По словам Ричарда Паздура, выстраивая собственный механизм поиска экспериментальных ЛС для онкобольных, FDA надеется ликвидировать неравенство в доступе к таким опциям для жителей небольших городов и отдаленных территорий, у которых значительно меньше возможности для самостоятельной коммуникации с фармпроизводителями. Кроме того, ведомство надеется получить более полную информацию о числе пациентов, нуждающихся в экспериментальной терапии, в США.



В США ОДОБРЕН НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РМЖ

Американские пациенты получают доступ к новому препарату для лечения прогрессирующего рака молочной железы: FDA зарегистрировала алпелисиб (alpelisib) компании Novartis. Алпелисиб является первым зарегистрированным средством из класса ингибиторов PI3K. Лекарственный препарат одобрен для применения в рамках комбинированной гормональной терапии женщин в постменопаузе с распространенным гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы.

В прошлом году компания Roche остановила клинические исследования своего ингибитора PI3K (таселисиба) из-за недостатка данных в поддержку эффективности лекарственного препарата и развития серьезных нежелательных явлений на фоне его применения.



ИННОВАЦИОННЫЙ РОССИЙСКИЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ ВОШЕЛ В ФАЗУ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Минздрав выдал разрешение на проведение клинического исследования безопасности и предварительной эффективности российского таргетного противоопухолевого препарата алофаниб. В исследовании примут участие пациенты с раком желудка, не ответившие на стандартные методы лечения.

Доклинические результаты, опубликованные в журналах European Journal of Cancer, Medicinal Chemistry и Investigational New Drugs, свидетельствуют о перспективности российской разработки. В настоящее время стартует расширенное клиническое исследование 1b-фазы у больных метастатическим раком желудка, которые не ответили на стандартные методы лечения. Исследование будет проводиться в Москве, Санкт-Петербурге, Омске и Ростове-на-Дону.

Алофаниб является первым аллостерическим ингибитором рецептора фактора роста фибробластов (FGFR2). Опухолевые клетки многих опухолей, в том числе рака желудка, содержат на своей поверхности FGFR2. Когда рецептор активируется, происходит деление клетки, рост опухоли и распространение метастазов.

В отличие от существующих внутриклеточных ингибиторов, алофаниб блокирует часть рецептора, которая находится на поверхности клетки. Такой механизм позволяет воздействовать на рецептор вне зависимости от появления различных изоформ FGFR (моноклональные антитела теряют при этом эффективность) и появляющихся мутаций, делающих клетку устойчивой к терапии.



625 ТЫСЯЧ НОВЫХ СЛУЧАЕВ РАКА ВЫЯВЛЕНО В 2018 ГОДУ

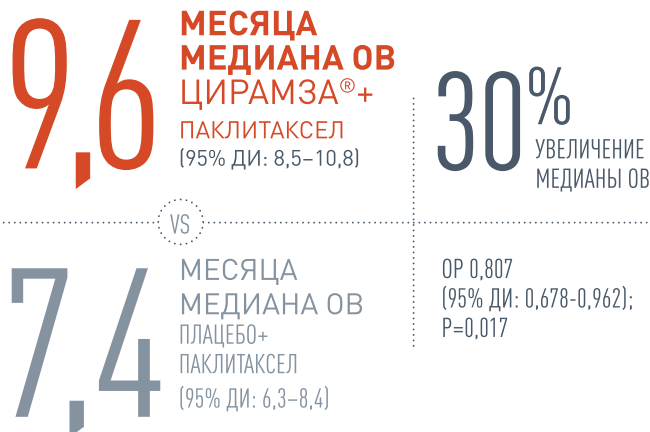
Согласно данным, представленным в докладе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена, в 2018 году в Российской Федерации впервые выявлено 624 709 случаев злокачественных новообразований, в том числе 285 949 и 338 760 у пациентов мужского и женского пола соответственно. Прирост данного показателя по сравнению с 2017 годом составил 1,2%. «Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 тыс. населения России составил 425,4 (для расчета всех показателей использовались данные Росстата о средней численности населения административных территорий России за 2017 год), что на 1,2% выше уровня 2017 года и на 23,1% выше уровня 2008 года», – указывается в докладе. Всего по состоянию на 2018 год в России насчитывается более 3,76 млн человек с онкологическими заболеваниями, или 2,6% населения страны (в 2017 году чуть больше 3,63 млн человек, в 2016 году – 3,51 млн). Из них 0,7% составляют дети до 18 лет, пациенты старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и мужчины 60 лет и старше) – 62,5%, трудоспособного с 15 лет – 35,9%, с 18 лет – 32,8%. Отмечается, что 18,4% онкобольных имеют злокачественные новообразования молочной железы, 7% – тела матки, 6,3% – предстательной железы, 5,8% – ободочной кишки, 5,7% – лимфатической и кроветворной ткани. Фиксируется также рак шейки матки, почки, щитовидной железы, прямой кишки, трахеи, бронхов, легкого и желудка. Больные с опухолями кожи без меланомы составляют 11,6%.



НАЦЕЛЕН НА РЕЗУЛЬТАТ

УСТАНОВЛЕН НОВЫЙ СТАНДАРТ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА^{1,2,3,4,5} ИССЛЕДОВАНИЕ RAINBOW: ЦИРАМЗА®+ПАКЛИТАКСЕЛ⁶

Статистически значимое увеличение общей выживаемости
в группе **ЦИРАМЗА® + паклитаксел** по сравнению
с группой плацебо + паклитаксел⁶



ЦИРАМЗА® – первый таргетный препарат,
доказавший эффективность во второй
линии терапии рака желудка поздних стадий
и зарегистрированный на территории РФ^{6,7}

ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

1. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Gastric Cancer V3.2015. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. Accessed February 1, 2016. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to <http://www.nccn.org>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.

2. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers V3.2015. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. Accessed February 1, 2016. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to <http://www.nccn.org>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.

3. European Society for Medical Oncology. ESMO pocket guidelines: Upper gastrointestinal cancer 2015. Resource distributed at: European Cancer Congress 2015; 25-29 September 2015; Vienna, Austria.

4. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27 (suppl5):v38-v49.

5. Бессова Н.С., Быхов М.Ю., Константинова М.М., Лядов В.К., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка (RUSSCO). Москва 2017.

6. Wille H, Muro K, Van Cutsem E, et al; for the RAINBOW Study Group. Ramucicirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-1235.

7. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения 13 марта 2018 г.

Более подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ЦИРАМЗА®.

Торговое название препарата: ЦИРАМЗА®. **Международное непатентованное название (МНН):** рамуцирумаб. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-004518-311017. **Показания к применению** • Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода в составе комбинированной терапии с паклитакселом или в качестве монотерапии у пациентов с прогрессирующим заболеванием после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины и фторпиримидина. • Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) в составе комбинированной терапии с доцетакселом у пациентов с прогрессирующим заболеванием при проведении или после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины. • Метастатический колоректальный рак (мКРР) в составе комбинированной терапии с иринотеканом, кальсией фоллинатом и фторурацилом у пациентов с прогрессирующим заболеванием при проведении или после предшествующей терапии безацидулабем, осалциплатином и фторпиримидином. **Противопоказания** • Гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата. • Пациенты с НМРЛ при наличии инвазии опухолью крупных кровеносных сосудов или распада опухоли. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность. • Период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы** Для внутривенных инфузий. Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода. Комбинированная терапия с паклитакселом. Рекомендуемая доза препарата ЦИРАМЗА® составляет 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин до проведения инфузии паклитаксела. Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла перед инфузией доцетаксела. Доцетаксел в дозе 75 мг/м² необходимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла. Метастатический колоректальный рак. Рекомендуемая доза препарата ЦИРАМЗА® составляет 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут каждые две недели перед проведением комбинированной химиотерапии по схеме FOLFIRI. Терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. **Особые указания** При возникновении серьезного артериального тромбоэмболического осложнения терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует полностью прекратить. При возникновении желудочно-кишечной перфорации терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует полностью прекратить. При возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует полностью прекратить. У пациентов с предрасположенностью к кровотечениям, а также у пациентов, одновременно получающих лечение антикоагулянтами или другими лекарственными препаратами, повышающими риск кровотечения, необходимо контролировать клинический анализ крови и параметры свертываемости. При возникновении инфузионных реакций 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует немедленно и полностью прекратить. При возникновении тяжелой артериальной гипертензии терапию рамуцирумабом следует временно приостановить до нормализации состояния с помощью антигипертензивной терапии. При развитии клинически значимой артериальной гипертензии, которая не поддается контролю при помощи антигипертензивных лекарственных средств, терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует полностью прекратить. В случае возникновения у пациента осложнений, связанных с заживлением ран, терапию рамуцирумабом следует прекратить до полного заживления ран. За 4 недели перед плановым хирургическим вмешательством терапию рамуцирумабом следует временно приостановить. Решение о возобновлении терапии рамуцирумабом после хирургического вмешательства следует принимать на основании клинического заключения о достаточном заживлении ран. Рамуцирумаб следует с осторожностью назначать пациентам с циррозом печени тяжелой степени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью), циррозом с печеночной энцефалопатией, клинически значимым асцитом вследствие цирроза и гепаторенальным синдромом. В случае образования фистулы терапию рамуцирумабом следует прекратить. Если уровень белка в моче составляет ≥2+, следует провести анализ суточной мочи. Если уровень белка в моче составляет ≥2/24 часа, терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует временно прекратить. После снижения уровня белка в моче до <2/24 часа терапию следует возобновить с уменьшенной дозой. В случае повторного повышения уровня белка до ≥2/24 часа рекомендуется повторное снижение дозы. Если уровень белка в моче составляет ≥3/24 часа либо в случае развития нефротического синдрома, терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует полностью прекратить. В случае развития стоматита следует незамедлительно начать симптоматическое лечение. Терапию препаратом ЦИРАМЗА® следует прекратить на неопределенный срок в случае развития тяжелых артериальных тромбоэмболических осложнений; желудочно-кишечных перфораций; кровотечения 3 или 4 степени тяжести согласно критериям NCI CTCAE; спонтанного образования фистул. **Побочное действие** Побочные эффекты, связанные с монотерапией препаратом ЦИРАМЗА®, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/10000), очень редко (<1/10000). **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** часто – гипокалиемия, гипонатриемия. **Нарушения со стороны нервной системы:** часто – головная боль. **Нарушения со стороны сосудов:** очень часто – артериальная гипертензия. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – боль в животе, диарея. Наиболее распространенные нежелательные реакции, отмеченные у ≥1% и <5% пациентов, включали: нейтропению, артериальные тромбоэмболические осложнения, непроходимость кишечника, носовое кровотечение и сыпь. Наиболее распространенные нежелательные реакции (включая реакции ≥3 степени), связанные с проведением антиангиогенной терапии, наблюдаемые у пациентов, получавших лечение препаратом ЦИРАМЗА® при проведении различных клинических исследований: желудочно-кишечные перфорации, инфузионные реакции и иптернеция. **Форма выпуска** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл (100 мг/10 мл) или 50 мл (500 мг/50 мл) препарата в бесцветном стеклянном флаконе типа I. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пакете картонной. **Условия хранения** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С или не более 4 часов при комнатной температуре (ниже 30 °С). Не замораживать и не встряхивать! Хранить в местах, недоступных для детей, в оригинальной упаковке для защиты от света. Срок хранения приготовленного раствора не должен превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °С. **Срок годности** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

ООО «Лилли Фарма»
Москва, 123317
Ул. Пресненская набережная, 10
Тел.: +7 495 258 5001
ONCO-PM-3990-2018-03-14
на правах рекламы



ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Ограниченная кетогенная диета может рассматриваться в качестве новейшей системы доставки лекарственных препаратов к головному мозгу. Интернациональная группа ученых использовала сочетание режима питания с ограничением калорий, высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов, с препаратом, ингибирующим развитие опухоли, и выявила, что данная комбинация уничтожает стволовые клетки злокачественных новообразований и мезенхимальные клетки, два основных типа клеток, характерных для глиобластомы, быстро прогрессирующей опухоли головного мозга, которая является резистентной к традиционным протоколам лечения. Ученые продемонстрировали, что данная комбинация способна преодолевать гематоэнцефалический барьер. Исследователи подчеркивают, что ограниченная кетогенная диета может рассматриваться в качестве новейшей системы доставки лекарственных препаратов к головному мозгу. Ученые проводили исследование на мышах, которые служат наиболее приближенной к людям моделью глиобластомы. В ходе исследования ученые использовали DON, антагонист глутамина, в сочетании с кетогенной диетой с ограничением калорий для лечения поздних стадий опухоли в головном мозге. DON воздействует на глутаминолиз, в то время как кетогенная диета снижает уровень глюкозы и повышает уровень неферментирующихся и нейропротекторных кетонных тел. В ходе исследования ученые продемонстрировали, что данная терапевтическая стратегия уничтожает опухолевые клетки и улучшает выживаемость животных. Было отмечено, что кетогенная диета с ограничением калорий упрощает доставку DON к головному мозгу и позволяет снизить дозировку препарата для достижения терапевтического эффекта. Следующим этапом исследования станет определение того, может ли данный подход использоваться для лечения других злокачественных новообразований, поскольку глюкоза и глутамин являются ключевыми источниками питания, которые запускают развитие большинства, если не всех злокачественных новообразований вне зависимости от происхождения клеток и ткани.



ДЕТИ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ ПОЛУЧАЮТ ДОСТУП К НОВЫМ ПРЕПАРАТАМ ЗНАЧИТЕЛЬНО ПОЗЖЕ, ЧЕМ ВЗРОСЛЫЕ

Примерно 6,5 лет проходит между началом клинических исследований новейших противоопухолевых препаратов у взрослых пациентов и детей. Хотя большинство этих средств являются уже признанными эффективными способами лечения рака, дети с онкопатологиями могут получить доступ к ним только спустя несколько лет после взрослых.

В исследовании американских ученых оценивались сроки начала КИ у детей после проведения исследований у взрослых лекарственных препаратов, одобренных с 1997 по 2017 год. Всего за этот период было одобрено в США 126 противоопухолевых препаратов, после исключения ряда препаратов против онкопатологий, не свойственных для детской популяции, осталось 117 препаратов. До сих пор для 12,8% из них не были проведены клинические исследования у детей, при этом только 6% из 117 были зарегистрированы FDA для применения у детей.

Анализ данных показал, что средняя задержка КИ в детской популяции (относительно сроков начала КИ у взрослых) составляет 6,5 года – от 0 до 27,7 лет.



В США ОДОБРЕН НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) зарегистрировала препарат компании Roche для применения в терапии взрослых пациентов с крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДКВКЛ), которые не ответили на лечение стандартными препаратами. В ведомстве отметили, что это первая химиоиммунотерапия, одобренная для данной группы пациентов.

Речь идет о полатузумабе ведотине (polatuzumab vedotin), который является конъюгатом антитела с лекарственным препаратом, специфичным к CD79b. Данный поверхностный антиген является компонентом В-клеточного рецепторного комплекса и экспрессируется на опухолевых клетках.

Согласно данным клинических исследований, добавление нового препарата к стандартной терапии способствовало повышению ответа на лечение с 15% до 40%. Риск летального исхода также был снижен на 65%, а средняя продолжительность жизни пациентов, получавших полатузумаб ведотин, составила 11,8 месяца. Для сравнения: в группе контроля (только стандартная химиотерапия) данный показатель равнялся 4,7 месяца.



ПОДПИСАНА ДЕКЛАРАЦИЯ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

Представители стран Центрально-Европейского, Восточно-Европейского и Центрально-Азиатского регионов подписали декларацию о сотрудничестве по вопросам обучения и научных исследований в сфере онкологии. Тем самым страны выразили свою приверженность цели создания Центрально- и Восточно-Европейской академии онкологии и общим задачам, стоящим перед регионами, – совместной борьбе с раком и одновременно укреплению регионального сотрудничества в области профилактики, диагностики и лечения.

«Совместные усилия и обмен опытом в области онкологии будут способствовать выработке и практическому использованию всех стран-участников наилучших доступных практик, позволяя повышать не только продолжительность жизни, но и ее качество», – сказал заместитель министра здравоохранения РФ Сергей Камкин на конференции по партнерству и сотрудничеству в онкологии в Будапеште.

Согласно документу, который имеется в распоряжении ТАСС, декларацию подписали представители 20 стран: России, Венгрии, Азербайджана, Белоруссии, Боснии и Герцеговины, Болгарии, Хорватии, Грузии, Казахстана, Латвии, Литвы, Молдавии, Черногории, Македонии, Польши, Румынии, Сербии, Таджикистана, Туркмении и Узбекистана.





Компания «Рош» – эксперт в терапии рака легкого



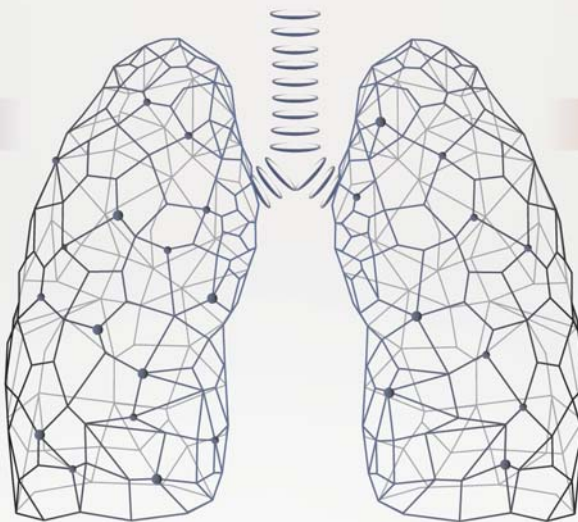
1 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

Метастатический неплоскоклеточный НМРЛ в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином у взрослых пациентов

НОВОЕ!

ВПЕРВЫЕ ЗА 20 ЛЕТ ИЗМЕНИЛСЯ СТАНДАРТ 1-Й ЛИНИИ ТЕРАПИИ*

Распространенный мелкоклеточный рак легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом



1 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

Монотерапия местнораспространенного или метастатического НМРЛ с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный)

2 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

Местнораспространенный или метастатический НМРЛ после предшествующей химиотерапии

2 ЛИНИЯ ТЕРАПИИ

При прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости

1. NCCN v.1 2019.

*Включая смешанные гистологические типы (аденокарцинома и саркоматоидная карцинома), National Cancer Institute 2012; American Cancer Society 2013; NSCLC

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий)

Показания к применению. Монотерапия местнораспространенного или метастатического уротелиального рака у взрослых пациентов с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при невозможности лечения цисплатином; при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1; у пациентов с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 месяцев после неадекватной или адекватной химиотерапии. Комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов: в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. Монотерапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов: после предшествующей химиотерапии. Комбинированная терапия метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов: в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии. Комбинированная терапия местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов: в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии, в случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией; в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков < 18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Аутоиммунные заболевания (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® не изучались). Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Препарат Тецентрик® необходимо вводить только в виде внутривенной (в/в) инфузии. Первую дозу необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. Монотерапия препаратом Тецентрик®. Рекомендуемая доза составляет: 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели или 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели или 1680 мг в виде в/в инфузии каждые 4 недели. Комбинированная терапия препаратом Тецентрик®. Начальная рекомендуемая доза препарата Тецентрик® составляет: 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением бевацизумаба, паклитаксела и карбоплатина каждые 3 недели в течение 4 или 6 циклов; препарат Тецентрик® в комбинации с наб-паклитакселом и карбоплатином применяется в день 1 каждого 21-дневного цикла, наб-паклитаксел дополнительно применяется в день 8 и день 15 (при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии); 1200 мг в виде в/в инфузии с последовательным введением карбоплатина и затем этопозида в виде в/в инфузии в первый день цикла, далее этопозид применяется в виде в/в инфузии на 2 и 3 дни цикла каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (при распространенном мелкоклеточном раке легкого в первой линии терапии). Поддерживающая доза (следует за начальной дозой) препарата Тецентрик® составляет 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели без сопутствующего применения химиотерапии или с последующим введением бевацизумаба каждые 3 недели (при начальной терапии в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином). Рекомендуемая доза при тройном негативном раке молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом (экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$) составляет 840 мг в виде в/в инфузии каждые 2 недели с последовательным введением наб-паклитаксела в дозе 100 мг/м²; препарат Тецентрик® применяется в день 1 и день 15, наб-паклитаксел применяется в день 1, 8 и 15 каждого 28-дневного цикла. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникали у $\geq 10\%$ пациентов: инфекция мочевыводящего тракта, инфекция легкого, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, гипотиреоз, снижение аппетита, гипомagneмизм, периферическая neuropathia, головкружение, одышка, кашель, диарея, тошнота, рвота, запор, сыпь, зуд, артралгия, боль в спине, боль в мышцах и костях, повышенная утомляемость, астения, лихорадка, головная боль. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у $\geq 1\%$ пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®).** Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,7% пациентов, иммуноопосредованного гепатита у 2,0% пациентов, иммуноопосредованного колита у 1,1% пациентов, иммуноопосредованного гипотиреоза у 5,2% пациентов. **Дополнительная информация.** Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать высокоэффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Поскольку возможность отрицательного воздействия препарата Тецентрик® на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-004652 от 15.04.2019 г. **Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Алеценза® (Капсулы)

Показания к применению. Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный): в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к алектинибу или к другим вспомогательным веществам препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. Редкая наследственная непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата Алеценза® составляет 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), внутрь. Капсулы препарата Алеценза® следует принимать одновременно с приемом пищи и проглатывать целиком. Открывать или растворять капсулы нельзя. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Алеценза®, возникали у $\geq 10\%$ пациентов. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия. Нарушения со стороны органа зрения: расстройства зрения. Нарушения со стороны сердца: брадикардия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: повышение концентрации билирубина, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, повышение активности КФК в крови. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки. **Описание отдельных нежелательных реакций (возникли у $\geq 1\%$ пациентов).** Гепатотоксичность: повышение активности АСТ и АЛТ ≥ 3 степени тяжести наблюдались у 2,9% и 3,2% пациентов, соответственно; повышение концентрации общего билирубина 3 степени тяжести отмечалось у 3,2% пациентов. Брадикардия: случаи брадикардии отмечались у 7,9% пациентов. Тяжелая миалгия и повышение активности КФК: у 1,2% и 5,3% пациентов наблюдались явления 3 степени тяжести, соответственно. **Дополнительная информация.** Пациенты или половые партнерши пациентов, обладающие детородным потенциалом, должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Алеценза® и в течение не менее 3 месяцев после приема последней дозы препарата. Женщинам детородного потенциала необходимо избегать беременности при приеме препарата Алеценза®. Клинические исследования препарата Алеценза® у беременных женщин не проводились. В силу своего механизма действия препарат Алеценза® может оказывать повреждающее воздействие на плод. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-005109 от 15.10.2018 г. **Полная информация о препарате Алеценза® (Капсулы) представлена в инструкции по медицинскому применению. О нежелательных реакциях при применении препарата Алеценза®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Алеценза® или в течение 3 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com**

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru



Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии

Д.И. ЮДИН, К.К. ЛАКТИОНОВ, К.А. САРАНЦЕВА, В.В. БРЕДЕР, Е.В. РЕУТОВА, О.И. БОРИСОВА, М.С. АРДЗИНБА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинических биотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-90-50; e-mail: yudinden@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0620-2696

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

тел.: +7 (499) 324-02-03;

e-mail: lkoskos@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна – к.м.н., врач-онколог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-02-03, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отдела-

ния № 13 (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Борисова Ольга Игоревна** – врач-онколог Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-02-03, e-mail: dr_borisova@mail.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич – к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: merabii@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В настоящий момент растет число пациентов, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек. Вместе с этим все чаще клиницисты встречают такой клинический феномен, как псевдопрогрессирование. Рентгенологические признаки псевдопрогрессирования отсутствуют. Каждый такой случай требует индивидуального решения.

Ключевые слова: псевдопрогрессирование, иммунотерапия, PD-1, антиPD-1/PD-L1

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Реутова Е.В., Борисова О.И., Ардзинба М.С. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. *Медицинский совет*. 2019; 10: 10-14. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pseudoprogression in patients on immunotherapy

Denis I. YUDIN, Konstantin K. LAKTIONOV, Ksenia A. SARANTSEVA, Valery V. BREDER, Elena V. REUTOVA, Olga I. BORISOVA, Merab S. ARDZINBA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Yudin Denis Ivanovich – Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Clinical Biotechnologies Department of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-90-50; e-mail: yudinden@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0620-2696

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med), Deputy Director for Medical Work of the Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Department of Chemotherapy No. 1 of the Thoracoabdominal Department (Clinical Biotechnologies) of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-02-03; e-mail: lkoskos@mail.ru

Sarantseva Ksenia Andreevna – Cand. of Sci. (Med), oncologist of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-02-03; sarantsevaka@gmail.com

Breder Valery Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy No. 1 of the Thoracoabdominal Department (Clinical Biotechnologies) of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

Reutova Elena Valeryevna – Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher at the Surgical Department No. 13 (Clinical Biotechnologies) of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Borisova Olga Igorevna – Oncologist of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-02-03; dr_borisova@mail.ru

Ardzinba Merab Sergeyevich – Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: merabii@mail.ru

Now the number of patients receiving immunotherapy with checkpoint inhibitors is growing. At the same time, clinicians increasingly encounter such a clinical phenomenon as pseudoprogression. Nowadays we have no radiological evidences of pseudoprogression. The every such case requires an individual decision.

Keywords: pseudoprogression, immunotherapy, анту-CTLA4, анту-PD-L1, anti PD-1

For citing: Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Reutova E.V., Borisova O.I., Ardzinba M.S. Pseudoprogression in patients on immunotherapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 10-14. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящее время наблюдается значительный рост интереса к иммунотерапии, что связано с эффективностью, прежде всего, ингибиторов контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD1/анти-PD-L1 препаратов). Данные препараты применяются при лечении меланомы, рака легкого, рака почки, гепатоцеллюлярного рака; перечень нозологий в показаниях к применению постоянно расширяется. Иммунные контрольные точки являются частью естественного механизма торможения избыточного иммунного ответа. В здоровом организме этот механизм предотвращает развитие аутоиммунных реакций, а при развитии злокачественной опухоли блокирует противоопухолевую активность лимфоцитов, что позволяет опухоли ускользать из-под надзора иммунной системы. Таким образом, из-за косвенного, непрямого воздействия препаратов на опухолевую ткань требуется время для реализации ответа. Вместе с тем применение данной группы лекарственных средств может сопровождаться ложным увеличением размеров опухолевого очага за счет лимфоидной инфильтрации, которая со временем самостоятельно разрешается на фоне продолжения иммунотерапии. Данный феномен

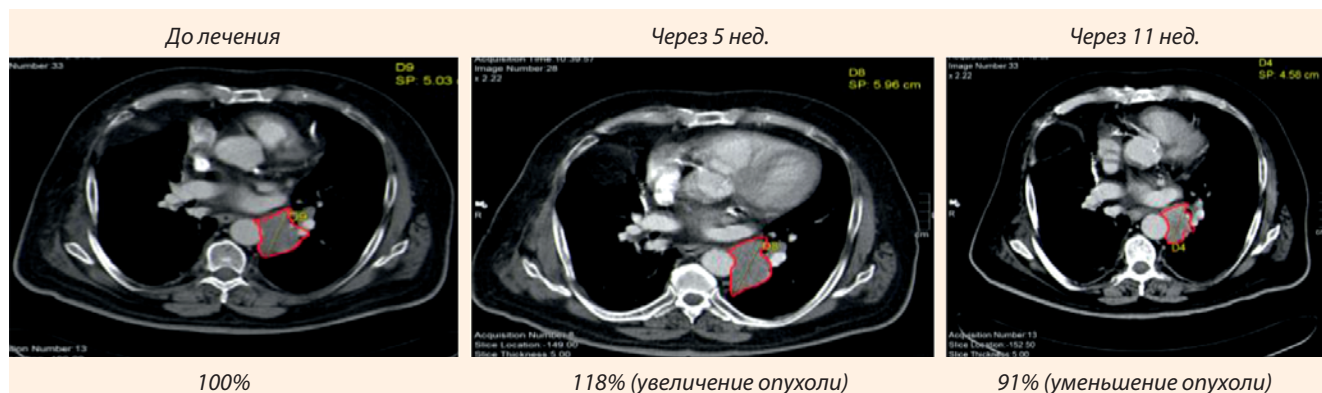
получил название «псевдопрогрессирование» и вызывает огромный интерес у клиницистов [1].

ФЕНОМЕН ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЯ

До настоящего времени для адекватной оценки эффективности проводимого лечения достаточно было использовать критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST 1.1) [2]. Но при оценке иммунотерапии по данным критериям проявились ее недостатки – часть пациентов характеризовалась необычным ответом на лечение. Так, при использовании ингибиторов контрольных точек клиническая ситуация может развиваться по пяти основным направлениям: уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; длительная стабилизация размеров опухоли с ее последующим уменьшением в размерах; увеличение имеющихся очагов с появлением новых очагов, а также два уникальных варианта: уменьшение в размерах опухоли после первоначального ее увеличения (рис. 1) и уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых (рис. 2). Именно два последних варианта развития клинической ситуации чаще всего и называют псевдопрогрессированием.

● **Рисунок 1.** Клинический случай (собственный опыт отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ)

● **Figure 1.** Clinical case (own experience of the Department of Chemotherapy No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation)



У пациента с плоскоклеточным метастатическим раком легкого отмечалось увеличение в размерах опухолевого очага через 2 курса лечения с последующим его уменьшением на фоне иммунотерапии анти-CTLA4+анти-PD-L1 препаратами.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПСЕВДО-ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

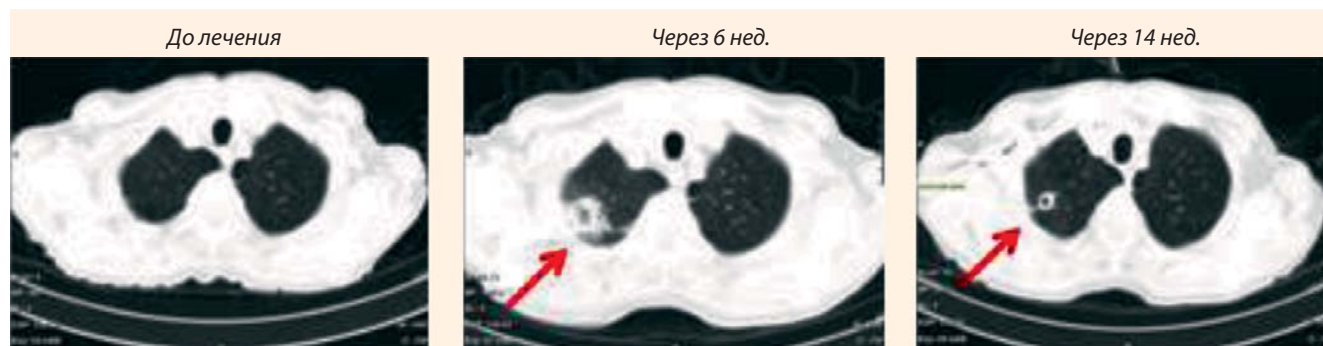
По имеющимся данным, феномен псевдопрогрессирования не является очень частым – 0,6–5% [15, 16] при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и до 8,9% при меланоме [14]. При анализе результатов лечения ингибиторами контрольных точек 160 пациентов с метастатическим НМРЛ (собственный опыт отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ) только у 4 паци-

ентов (2,5%) отмечено нетипичное прогрессирование. Некоторые из случаев псевдопрогрессирования, описанных в литературе за последние годы, представлены в *таблице 1*.

РАЗЛИЧНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ

Наибольшая частота атипичного отсроченного ответа (или эффекта ИТ через псевдопрогрессирование) на иммунотерапию описывается при терапии меланомы, данный

- **Рисунок 2.** Клинический случай (собственный опыт отделения химиотерапии № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ)
 ● **Figure 2.** Clinical case (own experience of the Department of Chemotherapy No. 1 of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation)



У пациента с аденокарциномой легкого, множественным метастатическим поражением обоих легких на фоне терапии анти-PD1 препаратом и уменьшения основных очагов в легких отмечено появление нового очага. При продолжении иммунотерапии отмечена положительная динамика – данный очаг уменьшился в размерах.

- **Таблица 1.** Случаи псевдопрогрессирования при солидных опухолях на фоне иммунотерапии «ингибиторами контрольных точек»
 ● **Table 1.** Cases of pseudoprogression in solid tumors during immunotherapy with «control point inhibitors»

| Исследование | Препарат | Нозология | Случаи псевдопрогрессии | Комментарии |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--|
| Brahmer et al. (2012) [9] | BMS-936559 (анти-PD-L1 препарат) | Меланома, НМРЛ, РЯ, ПКР | 4/135 пациентов | Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов |
| Topalian et al. (2012) [10] | Ниволумаб | НМРЛ | 1/76 пациентов | Рост контрольных очагов с последующим частичным ответом |
| | | НМРЛ, меланома, ПКР | 8/236 пациентов | Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов |
| Topalian et al. (2014) [11] | Ниволумаб | Меланома | 4/107 пациентов | Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов или рост базовых очагов с дальнейшим их уменьшением |
| Wolchok et al. (2013) [12] | Ниволумаб + ипилиумаб | Меланома | 4/52 пациента | Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов или рост базовых очагов с дальнейшим их уменьшением |
| Hodi et al. (2014) [13] | Пембролизумаб | Меланома | 51/411 пациентов 6/411 пациентов | Прогрессирование по критериям RECIST и объективный ответ по irRC Атипичный отсроченный ответ |
| Wolchok et al. (2015) [14] | Пембролизумаб | Меланома | 29/655 пациентов | Атипичный отсроченный ответ |
| Nishino et al. (2017) [15] | Ниволумаб/пембролизумаб | НМРЛ | 1/160 пациентов | Атипичный отсроченный ответ, расцененный как псевдопрогрессия |
| Gettinger et al. (2015) [16] | Ниволумаб | НМРЛ | 6/129 пациентов | Появление новых очагов при уменьшении базовых очагов или рост базовых очагов с дальнейшим их уменьшением |

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; РЯ – рак яичника; ПКР – почечноклеточный рак

факт может объясняться как биологическими особенностями опухоли, так и наибольшим числом наблюдений иммунотерапии среди других солидных новообразований [9–20]. Именно в ответ на необходимость оценки эффективности ипилимумаба у пациентов с диссеминированной меланомой в клинических протоколах и появились критерии оценки ответа на иммунотерапию (Immune-Related Response Criteria – IrRC), в которых было предложено изменить отношение к новым очагам и росту базовых очагов [3–5]. Позднее эта система оценки была внедрена в другие исследования в области иммунотерапии при различных злокачественных опухолях и эволюционировала в IrRECIST (Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [6], immune RECIST [7] и immune-modified RECIST [8]. Принципиальным моментом для всех предложенных систем оценки и принятия решения о наличии прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии является рекомендация по продолжению лечения до повторного рентгенологического подтверждения факта прогрессирования. Также критически важными оказываются субъективная клиническая оценка врачом вероятной пользы от продолжения иммунотерапии, отсутствие значимого ухудшения общего состояния пациента. Эти отличия в критериях оценки эффективности лечения RECIST 1.1, актуальных для таргетной и химиотерапии, и iRECIST, более подходящей для оценки иммунотерапии, рассмотрены в *таблице 2*.

ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПО НЕИЗМЕРИМЫМ ОЧАГАМ

Еще одним феноменом, появившимся с внедрением в клиническую практику иммунотерапии, являются иммуноопосредованные нежелательные явления. В некоторых случаях развитие иммуноопосредованного нежелательного явления может быть интерпретировано врачом как прогрессирование заболевания. Так, в литературе встречаются единичные клинические наблюдения о появлении на фоне иммунотерапии плеврита, асцита, перикардита, опухолевый характер которых впоследствии не подтверждается. Sweis et al. сообщают о клиническом наблюдении

пациента, у которого был диагностирован асцит на фоне иммунотерапии рака мочевого пузыря, который изначально трактовался как прогрессирование заболевания, однако цитологическое исследование удаленной жидкости после лапароцентеза не выявило клеток рака [18]. Kolla et al. сообщают о 2 случаях псевдопрогрессирования в виде плеврита и перикардита у больных мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого на фоне иммунотерапии ниволумабом [19]. Аналогичный клинический случай из нашей практики представлен на *рисунке 3*.

На наш взгляд, именно морфологическое исследование в данных ситуациях может помочь принять верное решение относительно дальнейшей тактики лечения в подобных случаях. Отсутствие опухолевых клеток либо выраженный патоморфоз, инфильтрация ткани цитотоксическими лимфоцитами (CD8+) могут послужить значимым аргументом в выборе адекватной тактики лечения в сложной клинической ситуации.

Клиническое значение атипичного прогрессирования состоит в том, что для небольшого числа пациентов, получающих иммунотерапию (от 0,5% до 9%), необходимо продолжать эффективное лечение, несмотря на рентгенологические находки. Рентгенологически провести дифференциальный диагноз между истинным и ложным прогрессированием на фоне иммунотерапии не представляется возможным. Из-за малого числа наблюдений остаются неясными вопросы о частоте псевдопрогрессии для конкретного препарата, корреляции с общей выживаемостью и иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Эти вопросы нуждаются в дополнительном анализе по мере увеличения числа пациентов, получающих иммунотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение иммунотерапии в настоящее время дает надежду если не на выздоровление, то на длительный контроль у пациентов с метастатическим опухолевым процессом. Особый механизм реализации противоопухолевого эффекта требует от клинициста большей внима-

● **Таблица 2.** Сравнение системы оценки эффективности лечения RECIST 1.1 и iRECIST
● **Table 2.** Comparison of the RECIST 1.1 and iRECIST treatment effectiveness evaluation system

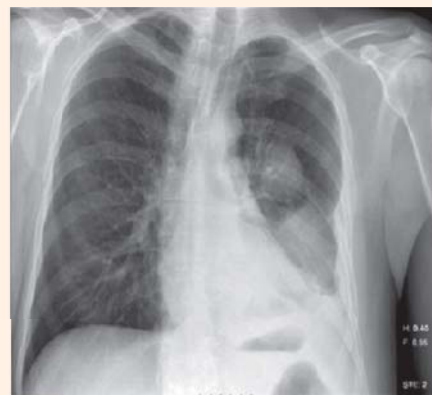
| | RECIST 1.1 | iRECIST |
|--|--|--|
| Определение измеримых и неизмеримых очагов; число таргетных очагов | Измеримые очаги более 10 мм (лимфоузлы более 15 мм); максимум 5 таргетных очагов (2 на орган); другие – нетаргетные (для лимфоузлов более 10 мм по короткой оси) | Отличий от RECIST 1.1 нет; однако новые очаги оцениваются по RECIST 1.1, а записываются отдельно и не суммируются с базовыми показателями |
| Полный ответ, частичный ответ или стабилизация | Невозможно зарегистрировать прогрессирование перед объективным ответом | Неподтвержденное прогрессирование возможно (1 или более раз) перед объективным ответом |
| Новые очаги | Прогрессирование, измерения не требуются | Прогрессирование требует подтверждения; подтвержденное прогрессирование – это появление новых очагов, рост уже зарегистрированных |
| Подтверждение прогрессирования | Не требуется | Требуется (через 4–8 нед.) |
| Оценка клинического статуса | Не требуется | Отсутствие клинических проявлений прогрессирования влияет на принятие решения о продолжении иммунотерапии после неподтвержденного прогрессирования |

- **Рисунок 3.** Клинический случай (собственный опыт отделения химиотерапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ)
- **Figure 3.** Clinical case (own experience of the Department of Chemotherapy No.1 of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation)

4 нед. после 1-го курса иммунотерапии.
Дренажирование, материал направлен
на дополнительные исследования,
проведен 2-й курс иммунотерапии
(подозревало прогрессирование)

1 нед. после 2-го курса
иммунотерапии.
Назначены глюкокортикостероиды

2 нед. после 2-го курса
иммунотерапии.
Регрессия плеврита на фоне
глюкокортикостероидов



У пациента с метастатической аденокарциномой, небольшим левосторонним метастатическим плевритом (доказанным цитологически), на фоне терапии анти-CTLA4+анти-PD-L1 препаратами отмечено выраженное нарастание левостороннего плеврита, заподозрено прогрессирование по нетаргетным, неизмеряемым очагам. При дренажировании плевральной полости удалено более 1,5 л жидкости. До подтверждения прогрессирования решено продолжить иммунотерапию. Однако при цитологическом исследовании жидкости из плевральной полости не выявлено опухолевых клеток, определялись элементы воспаления, единичные клетки мезотелия. Уровни иммуноглобулинов IgM и IgG в сыворотке крови и плевральном выпоте, определяемые иммуноферментным анализом, а также содержание циркулирующих иммунных комплексов в плеврите значительно превышали референсные значения. Быстрое накопление жидкости в плевральной полости сохранялось. Но на фоне терапии глюкокортикостероидами данное нежелательное явление полностью разрешилось.

тельности при оценке эффективности проводимой иммунотерапии. Основываясь только на рентгенологических данных, невозможно дифференцировать псевдо- и истинное прогрессирование опухолевого процесса. У пациентов с отсутствием клинических признаков прогресси-

рования заболевания возможно продолжение иммунотерапии. Выполнение инвазивной диагностики, ребиопсии с изучением морфологического материала может помочь принять верное решение.



Поступила/Received 20.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chiou V.L., Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 1;33(31):3541-3.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009 January;45(2):228-47.
- Wolchok J.D., Hoos A., Bohnsack O. et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23) December 1, 2009.
- Nishino M., Gargano M., Suda M., Ramaiya N.H., Hodi F.S. Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab? *J Immunother Cancer.* 2014; 2: 17. doi:10.1186/2051-1426-2-17.
- Nishino M. et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res.* 2013 Jul 15;19(14):3936-43.
- Nishino M., Ramaiya N.H., Chambers E.S. et al. Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients. *J Immunother Cancer.* 2016;4:84.
- Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18:e143-52.
- Hodi F., Ballinger M., Lyons B. et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2018;36:850-858.
- Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455-2465.
- Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-2454.
- Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32:1020-1030.
- Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122-133.
- Hodi F.S., Ribas A., Daud A. et al. Evaluation of immune-related response criteria (irRC) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. *J Clin Oncol.* 2014;(suppl 15s);32. abstr 3006.
- Wolchok J.D., Hamid O., Ribas A. Atypical patterns of response in patients (pts) with metastatic melanoma treated with pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2015;33(15 supplement):3000. doi: 10.1200/jco.2015.33.15. suppl.3000.
- Nishino M., Dahlberg S., Adeni A. et al. Tumor Response Dynamics of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with PD-1 Inhibitors: Imaging Markers for Treatment Outcome. *Clin Cancer Res.* 2017 October 1;23(19). doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1434.
- Gettner S.N., Horn L., Gandhi L., Spigel D.R., Antonia S.J., Rizvi N.A. et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33: 2004-12.
- Grierson P., Crites D., Ruzinova M. et al. Distinct Clinical and Magnetic Resonance Features of Metastatic Hepatocellular Carcinoma Treated With Pembrolizumab: A Case Report of Late Response After Pseudoprogression. *Hepatology Communications.* 2018;2:148-151.
- Sweis R., Zha Y. et al. Pseudoprogression manifesting as recurrent ascites with anti-PD-1 immunotherapy in urothelial bladder cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2018;6:24. doi: 10.1186/s40425-018-0334-x.
- Kolla B.C., Patel M.R. Recurrent pleural effusions and cardiac tamponade as possible manifestations of pseudoprogression associated with nivolumab therapy – a report of two cases. *J Immunother Cancer.* 2016;4:80.

Иммунотерапия гепатоцеллюлярного рака:

НАЧАЛО И ПЕРСПЕКТИВЫ

М.А. КАЗАНЦЕВА, В.В. БРЕДЕР, К.К. ЛАКТИОНОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Казанцева Мария Александровна – к.м.н., младший научный сотрудник отделения химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-98-35; e-mail: Okruzhnovama@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-02-03; e-mail: lkoskos@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является значимой проблемой современной онкологии. До недавнего времени лекарственная терапия местно-распространенного и диссеминированного ГЦР была ограничена единственным препаратом – сорафенибом. Более глубокое понимание ключевых механизмов канцерогенеза и ускользания опухоли от иммунного ответа послужило основанием для изучения возможностей иммунотерапии в лечении злокачественных опухолей и ГЦР в частности. Первые клинические исследования показали, что иммунотерапия позволяет существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным и метастатическим ГЦР при управляемом профиле токсичности. В настоящее время в качестве второй линии лечения после прогрессирования заболевания на терапии сорафенибом зарегистрировано уже 2 ингибитора контрольных точек иммунного ответа – анти-PD-1-препараты ниволумаб и пембролизумаб. Одновременное появление нескольких новых лекарственных препаратов определяет необходимость проведения клинических исследований по выявлению оптимальных сочетаний препаратов и последовательности их использования в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, ниволумаб, пембролизумаб

Для цитирования: Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммунотерапия гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы. *Медицинский совет*. 2019; 10: 15-21. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapy for hepatocellular cancer:

BEGINNING AND FUTURE PERSPECTIVES

Maria A. KAZANTSEVA, Valery V. BREDER, Konstantin K. LAKTIONOV

Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Kazantseva Maria Alexandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher, Chemotherapy Department No. 1, Thoracoabdominal (Clinical Biotechnologies) Unit, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel. +7 (499) 324 98 35, e-mail: Okruzhnovama@mail.ru

Breder Valery Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Chemotherapy Department No. 1, Thoracoabdominal (Clinical Biotechnologies) Unit, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel. + 7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Clinical Director, Research Institute of Clinical Oncology, Chemotherapy Department No. 1, Thoracoabdominal (Clinical Biotechnologies) Unit, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel. + 7 (499) 324-02-03; e-mail: lkoskos@mail.ru

ABSTRACT

Hepatocellular cancer (HCC) is a significant problem of modern Oncology. Until recently, sorafenib was the only drug in the treatment of locally advanced and metastatic HCC. Knowledge of the mechanisms of carcinogenesis and tumor escape from the immune

response is the basis for immunotherapy in the treatment of malignant tumors and HCC, in particular. Clinical trials have shown immunotherapy significantly improves the results of treatment of patients with locally advanced and metastatic HCC with controlled toxicity profile. Currently, nivolumab and pembrolizumab (checkpoint inhibitors) have been registered as the second line of treatment after progression on sorafenib. Clinical trials are needed to identify optimal combinations of drugs and sequences of their use in different clinical situations.

Keywords: hepatocellular cancer (HCC), immunotherapy, checkpoint inhibitors, nivolumab, pembrolizumab

For citing: Kazantseva M.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 15-21. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является третьей по частоте причиной онкологической смертности во всем мире и составляет около 85% случаев первичных опухолей печени [1, 2]. В течение длительного времени единственным вариантом лечения пациентов с местно-распространенным и диссеминированным ГЦР, достоверно увеличивающим выживаемость, являлся мультикиназный ингибитор – сорафениб. При этом в проведенных клинических исследованиях было продемонстрировано скромное преимущество терапии сорафенибом над плацебо. Так, медиана общей выживаемости (ОВ) в группе больных, получавших сорафениб, составила 10,7 мес. в сравнении с 7,9 мес. в группе плацебо. Разница во времени до прогрессирования в группах также составляла 2–3 мес. (5,5 мес. против с 2,8 мес. соответственно; $p < 0,01$; OR = 0,58; $p = 0,00000$) [3, 4].

Недостаточная эффективность стандартной терапии местно-распространенного и метастатического ГЦР, а также отсутствие лечебных опций при непереносимости сорафениба определяют необходимость поиска новых методов лечения, маркеров предсказания эффекта.

ИММУННЫЙ НАДЗОР И ГЦР

Гепатоцеллюлярная карцинома – злокачественная опухоль, как правило, возникающая на фоне хронического воспаления – гепатита различной этиологии (вирусной, алиментарно-метаболической, токсической), часто осложненного циррозом печени.

В последнее время активно обсуждаются иммунологические аспекты ТАХЭ и аблации. Один из возможных механизмов противоопухолевого эффекта интервенционного воздействия – иммунокомпетентная гибель опухолевой клетки [5]. Локальный некроз и гибель опухолевых клеток приводят к неспецифической (высвобождение большого количества «сигналов опасности» или т. н. damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs)) и специфической (выброс в кровь частей разрушенных опухолевых клеток как антигенов, что ведет к стимуляции

дендритных клеток и аутоиммунизации *in vivo* или вакцинации *in situ*) стимуляции локального и общего иммунного ответа [2, 6].

ГЦР, как и другие подтипы опухолей, характеризуется возможностью развития спонтанной регрессии, впервые описанной J.I. Huz et al. в 1972 г. Спонтанный регресс ГЦР чаще всего ассоциируется с опухолевой гипоксией или системной воспалительной реакцией, приводящей к активации иммунного ответа, направленного на опухолевые антигены. Опухолевая гипоксия является основой противоопухолевого ответа при эмболизации печеночной артерии, антиангиогенным механизмом действия сорафениба и эффективной антиген-презентацией. Определение этиологии спонтанной регрессии опухоли может позволить выявить новые эффективные методы лечения ГЦР [7].

Эффективность противоопухолевой терапии, прогноз онкологического заболевания в значительной степени определяются состоянием иммунной системы пациента. Постоянное взаимодействие между иммунной системой организма и развивающейся опухолью приводит к установлению динамического равновесия. Данное равновесие определяется балансом между популяцией эффекторных и регуляторных клеток.

Выраженность иммунного ответа зависит от баланса между стимулирующими и блокирующими сигналами, известными как контрольные точки иммунитета. Именно они активируются под воздействием опухоли, особенно в условиях хронического воспаления, 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.

Существование различных механизмов опухолевой иммуносупрессии приводит к развитию толерантности к опухолевым антигенам и способствует дальнейшему росту опухоли. Ключевая роль в обеспечении негативного контроля над иммунным противоопухолевым ответом принадлежит регуляторным Т-клеткам (Трег). В проведенных клинических исследованиях был зарегистрирован повышенный уровень Трег как в опухолевой ткани, так и

в периферической крови пациентов, что коррелировало с прогрессированием и неблагоприятным прогнозом ГЦР. Следует отметить, что Трег встречаются при многих вариантах злокачественных опухолей, однако при ГЦР Трег в большей степени представлены CD4⁺ CD69⁺ Т-клетками, нежели обычными CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Трег. Данный подтип Трег не экспрессируют на своей мембране CD25 или Foxp3, однако отмечен повышенный уровень экспрессии mTGF-β1, PD-1, CTLA-4 [8–10].

Существенным фактором как для терапии, так и для течения ГЦР является наличие фоновой патологии. Проведенные исследования продемонстрировали, что вирусный гепатит, так же как и опухолевые клетки, индуцирует формирование иммуносупрессивной микросреды, подавляющей активность эффекторных клеток. Так, при наличии хронического вирусного гепатита С наблюдается истощение CD4⁺ Т-лимфоцитов, в то время как хронический вирусный гепатит В ассоциируется с развитием специфической дисфункции CD8⁺ Т-клеток [11, 12].

Все вышеперечисленное послужило основанием для изучения иммунотерапии в качестве возможной опции лечения распространенного и метастатического ГЦР.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОТЕРАПИИ ГЦР

Тремелиумаб (CP-675,206) – полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), блокирующее цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4). Ингибирование CTLA-4 приводит к повышению активации и пролиферации Т-клеток [13].

Эффективность и переносимость тремелиумаба у пациентов с ГЦР впервые были оценены в пилотном исследовании II фазы B. Sangro et al. Все больные, включенные в исследование (N = 21 пациент, BCLC С стадию имели 57,1%), ранее получали стандартную терапию по поводу ГЦР и характеризовались наличием хронического вирусного гепатита С. Функциональное состояние печени оценивалось по шкале Child-Pughscore и соответствовало CP A в 57,1%, B – в 42,9% случаев. Терапия тремелиумабом проводилась в режиме 15 мг/кг в/в каждые 90 дней до прогрессирования заболевания / развития непереносимой токсичности, 4 цикла максимально. Токсичность и противовирусная активность препарата были оценены у 20 пациентов, противоопухолевая эффективность – у 17. Контроль над болезнью был достигнут у 76,4%, при этом частичный эффект лечения составил 17,6%. В исследовании был также продемонстрирован и противовирусный эффект тремелиумаба: у значимого числа пациентов отмечалось снижение вирусной нагрузки гепатита С, кратковременный полный вирусный ответ – в 17,6% случаев. При оценке отдаленных результатов лечения медиана ОВ составила 8,2 мес. (95% CI: 4,64–21,34), выживаемости до прогрессирования (ВБП) – 6,5 мес. (95% CI: 3,95–9,14). Основными видами токсичности были гепатотоксичность (повышение АЛТ 3–4-й ст. у 25,0%, АСТ 3–4-й ст. у 45 % пациентов), диарея 3–4-й ст. (у 5%), кожная сыпь 3–4-й ст. (у 5%), нейтропения 3–4-й ст. (у 5%). Развитие билирубинемии

3–4-й ст. отмечалось у 10% больных, тромбоцитопении 3–4-й ст. – у 5%, энцефалопатии 3–4-й ст. – у 15%, острой почечной недостаточности 3–4-й ст. – у 10%, что, вероятно, было обусловлено циррозом печени. Досрочное прекращение лечения потребовалось 35,0% больных [14].

В проведенном исследовании была продемонстрирована противоопухолевая и противовирусная эффективность тремелиумаба в популяции пациентов с ГЦР, ранее получавших стандартную терапию, при приемлемом профиле токсичности.

На ASCO в 2016 г. были представлены результаты клинического исследования I/II фазы CheckMate 040 по изучению другого ингибитора контрольных точек иммунного ответа – анти-PD-1 – моноклонального антитела в терапии ГЦР. В общей сложности в исследование было включено 262 пациента: 48 – в группу с эскалацией дозы ниволумаба с 0,1 мг/кг до 10 мг/кг и 214 – в группу с экспансией дозы ниволумаба 3 мг / кг каждые 2 нед.

В I фазе исследования частота развития связанных с исследуемым препаратом нежелательных явлений (НЯ) любой степени составила 79%, при этом 3–4-й ст. – 25%. Основными проявлениями токсичности являлись кожный зуд, сыпь и повышение уровня АСТ, АЛТ, липазы и амилазы. Досрочное прекращение лечения, связанное с НЯ, потребовалось 50% пациентов. Связанных с лечением смертей зарегистрировано не было. Максимальная переносимая доза ниволумаба не достигнута. При оценке профиля токсичности ниволумаба было выявлено, что частота развития таких НЯ, как повышение уровня АСТ, АЛТ, липазы или амилазы, была выше именно в группе больных с ГЦР по сравнению с другими вариантами злокачественных опухолей. Одним из возможных объяснений данного явления может быть то, что в исследование были включены пациенты с хроническими вирусными гепатитами: 10 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, 15 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В.

Контроль над болезнью был получен у 58% (95% CI: 43–72) пациентов: полная клиническая регрессия опухоли – у 6,25 %, частичная – у 8,33%. Медиана длительности ответа составила 17 мес. (95% CI: 6–24). Медиана ОВ больных распространенным ГЦР достигла 15 мес. (95% CI: 9,6–20,2), при этом ОВ в группах больных, получавших и не получавших ранее сорафениб, была сопоставима: 15,0 (95% CI: 5,0–18,9) и 14,1 (95% CI: 3,2–28,6) мес. соответственно.

Обнадеживающие результаты I фазы клинического исследования CheckMate 040 послужили основанием для дальнейшего изучения ниволумаба в терапии ГЦР.

Во II фазу клинического исследования CheckMate 040 было включено 214 пациентов с распространенным ГЦР. Всем больным проводилась терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. Объективный эффект лечения в I и II фазе клинического исследования был сопоставим и составил 16,2% и 18,6% соответственно. Медиана длительности эффекта лечения во II фазе исследования пока не достигнута. Противоопухолевый ответ на проводимую

иммунотерапию был зарегистрирован во всех подгруппах больных независимо от этиологии ГЦР. Контроль над болезнью был достигнут в группе больных без вирусных гепатитов, ранее не получавших и получавших терапию сорафенибом, – у 75% и 61% пациентов соответственно. В группе пациентов, инфицированных вирусом гепатита В или С, контроль над болезнью составил 55% и 66% соответственно.

При анализе полученных результатов не было отмечено корреляции между этиологией ГЦР и выживаемостью больных: 9-месячная выживаемость в группе гепатит С-ассоциированных больных составила 81%, гепатит В-ассоциированных – 70% и в группе без вирусных гепатитов – 72,5%.

Интересные результаты были получены при оценке ОВ в зависимости от выраженности клинического ответа на фоне иммунотерапии. Наилучшая выживаемость больных наблюдалась в случае достижения объективного эффекта лечения – медиана ОВ достигнута не была. В то же время медиана выживаемости больных при стабилизации заболевания составляла 16,7 (13,8–20,2) мес., что значительно отличалось от выживаемости при прогрессировании – 8,9 (7,3–13,4) мес.

В клиническом исследовании также не было показано зависимости между предшествующей терапией сорафенибом и отдаленными результатами лечения. Так, медиана ОВ в группе больных, ранее получавших сорафениб, составила 15,0 (5,0–18,9) мес. в сравнении с 14,1 (3,2–28,6) мес. в группе пациентов без предшествующей терапии таргетным препаратом.

В данной работе была оценена возможная взаимосвязь между уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли как потенциальным биомаркером эффективности ниволумаба и достигнутым клиническим эффектом лечения. В анализ было включено 174 пациента, при этом уровень мембранной экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевых клеток наблюдался у 20% больных. Объективный ответ был достигнут у 26% (9/34) пациентов в группе больных с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ (95% ДИ 13–44) и у 19% (26/140) пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\leq 1\%$ (95% ДИ 13–26). Таким образом, эффект лечения ниволумабом не зависел от уровня экспрессии PD-L1.

Профиль токсичности ниволумаба у пациентов во II фазе клинического исследования был сравним с I фазой. НЯ 3–4-й ст., связанные с исследуемым препаратом, наблюдались у 19% пациентов, серьезные – у 4%. При этом частота развития НЯ в группах больных с наличием и отсутствием вирусного гепатита была сопоставима. Прекращение лечения потребовалось 11% пациентов, связанных с терапией смертей зарегистрировано не было [15].

По результатам клинического исследования CheckMate 040 ниволумаб одобрен к применению у больных с ГЦР, рефрактерных или не переносящих сорафениб (FDA – 22 сентября 2017 г., РФ – август 2018 г.).

Эффективность анти-PD-1-иммунотерапии при распространенном ГЦР была подтверждена в другом открытом многоцентровом клиническом исследовании II

фазы – KEYNOTE-224. Все пациенты, включенные в исследование, характеризовались рентгенологически подтвержденным прогрессирующим заболеванием на фоне терапии сорафенибом, ECOG-0-1, функциональным состоянием печени по СР, класс А.

Предварительный анализ полученных результатов показал высокую противоопухолевую эффективность пембролизумаба (в дозе 200 мг каждые 3 нед. в течение 2 лет) в терапии распространенного ГЦР во 2-й линии лечения при приемлемом профиле токсичности. В группе из 104 пациентов, получавших иммунотерапию, контроль над болезнью был достигнут у 61,5% больных. Объективный эффект лечения зарегистрирован у 16,4% пациентов: полный эффект – у 1,0% (1/104), частичный – у 15,4% (16/104); стабилизация заболевания – у 45,2% (47/104) пациентов. Медиана времени до реализации эффекта лечения составила 2,1 (диапазон 1,8–4,8) мес. В данном исследовании, так же как и в ранее проведенных, не было продемонстрировано наличие взаимосвязи между этиологией ГЦР и эффективностью иммунотерапии.

При медиане наблюдения 8,4 мес. (от 0,4 до 13,6) медиана ВБП составила 4,8 мес. (95% ДИ от 3,4 до 6,6), а медиана ОВ – 9,4 мес. (не достигнута).

При оценке переносимости и токсичности пембролизумаба НЯ, связанные с исследуемым препаратом, были отмечены у 73,1% пациентов. Основными видами токсичности были: астения (21,2%), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (12,5%). НЯ 3–5-й степени были зарегистрированы у 25% пациентов, включая 1 смерть от язвенного эзофагита. Случаев реактивации вирусных гепатитов В или С отмечено не было, однако у 2,9% больных имело место развитие иммуноопосредованного гепатита [16].

По результатам данного клинического исследования пембролизумаб одобрен к применению у больных ГЦР, рефрактерных или не переносящих сорафениб (FDA – ноябрь 2018 г.).

ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ В ГЦР

В настоящее время ингибиторы контрольных точек иммунного ответа активно изучаются как в монотерапии, так и в комбинациях в качестве возможной опции лечения пациентов с ГЦР (табл.) [17, 18].

Предварительные результаты исследований I–II фазы (N = 191) (NCT01693562) продемонстрировали активность другого анти-PD-L1 – моноклонального антитела в терапии распространенного ГЦР. Применение дурвалумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. во 2-й линии лечения позволило добиться контроля над болезнью у 33,3% пациентов, при этом частичный эффект лечения наблюдался у 10,3%. Медиана ВБП составила 2,7 мес., медиана ОВ – 13,2 мес. НЯ, связанные с лечением, были отмечены у 80,0% пациентов. Наиболее частыми осложнениями терапии были утомляемость (27,5%), кожный зуд (25,0%) и повышение уровня печеночных ферментов (22,5%). Серьезные НЯ были зарегистрированы у 20,0% пациен-

- **Таблица.** Активные клинические исследования по изучению иммунотерапии как опции лечения ГЦР
- **Table.** Active clinical studies of immunotherapy as an option for HCC treatment

| Режим лечения | Планируемое количество больных | Линия терапии |
|--|--------------------------------|---------------|
| Ниволумаб (анти –PD-1) vs Сорафениб (NCT02576509) | 726 | 1-я |
| Ниволумаб (анти –PD-1) + Ипилимумаб (анти–CTLA-4) (NCT01658878) | 620 | 1-я |
| Дурвалумаб (анти –PD-L1) + Рамуцирумаб (анти - VEGFR2)(NCT02572687) | 114 | ≥2 |
| Пембролизумаб (анти –PD-1) + Ленватиниб (TKI) vs Сорафениб (NCT03006926) | 30 | 1-я |
| Дурвалумаб (анти –PD-L1) + Тремелиумаб (анти –CTLA-4) vs Сорафениб (NCT03006926) | 1200 | 1-я |
| Атезолизумаб (анти –PD-L1) + Бевацизумаб (NCT02715531) | 26 | 1-я |
| Атезолизумаб (анти –PD-L1) + Бевацизумаб (NCT03434379) | 480 | 1-я |
| Пембролизумаб (анти PD-1) vs плацебо (NCT02702401) | 408 | 2-я |
| Дурвалумаб (анти PD-L1) + Тремелиумаб (анти CTLA-4) (NCT02519348) | 144 | 2-я |

Анти PD-1 (programmed death 1) – ингибитор рецептора программируемой смерти клеток; антиPD-L1 (programmed death-ligand 1) – ингибитор лиганда программируемой смерти клеток; анти VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) – ингибитор фактора роста эндотелия сосудов; TKI (tyrosinekinase inhibitor) – ингибитор тирозинкиназы; анти CTLA-4 (thecytotoxicT-lymphocyte–associate dantigen 4) – ингибитор цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4.

тов, при этом повышение уровня АСТ – у 7,5%, АЛТ – у 5,0%. Досрочное прекращение терапии дурвалумабом не потребовалось ни одному больному [19].

Проведенные клинические исследования I–II фазы показали достижение более выраженного противоопухолевого эффекта в случае назначения комбинации дурвалумаба и тремелиумаба в сравнении с применением каждого из препаратов в отдельности. Эффективность и безопасность совместного применения данной комбинации иммунотерапии изучены в клиническом исследовании NCT02519348. В анализ было включено 40 пациентов с нерезектабельным ГЦР. В качестве 1-й линии терапии всем больным проводилось 4 цикла комбинированной иммунотерапии с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом. Согласно промежуточным данным, объективный эффект лечения составил 20% при условии, что 70% пациентов ранее получали системную терапию. При оценке безопасности применения комбинации анти-CTLA-4 и анти-PD-L1-антител НЯ 1-й ст. были зарегистрированы у 60% больных, 2–3-й ст. – у 20%. Прекращение лечение в связи с токсичностью терапии потребовалось 7,5% пациентов. При оценке профиля безопасности комбинации препаратов новых НЯ выявлено не было, при этом наиболее часто встречались астения (20%), увеличение уровня АЛТ (18%), кожный зуд (18%) и увеличение уровня АСТ (15%) [20].

ГЦР является хорошо васкуляризированной опухолью, в патогенезе которой участвуют несколько факторов ангиогенеза. В работах Voige et al. [21], Frenette et al. [22] было показано, что повышенный уровень VEGF является неблагоприятным фактором прогноза ГЦР и коррелируют со способностью опухоли к метастазированию и инвазии. Кроме того, VEGF играет важную роль в развитии и сохранении иммуносупрессивного микроокружения опухоли. В исследовании Motz et al. [23] было установлено, что VEGF-A путем активации экспрессии FasL на клетках

эндотелия приводит к гибели эффекторных CD8⁺Т-лимфоцитов и не влияет на Т-регуляторные лимфоциты. Применение VEGF-A-ингибиторов вызывает снижение уровня экспрессии FasL на клетках эндотелия опухоли и миграцию в опухоль зависимых от FasL CD8⁺FoxP3⁺ Т-лимфоцитов, тем самым активируя CD8-зависимый противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, бевацизумаб обладает способностью к восстановлению и/или поддержанию антиген-презентирующей функции дендритных клеток, что сопровождается усилением миграции Т-лимфоцитов в опухолевую ткань [24, 25]. В ряде публикаций было показано, что анти-VEGF терапия также может снизить концентрацию супрессорных клеток миелоидного ряда, уменьшить продукцию супрессорных цитокинов [26, 27].

Таким образом, все вышесказанное является теоретическим обоснованием изучения совместного применения VEGF/PD-L1 ингибиторов в терапии ГЦР.

На ASCO 2018 г. были представлены предварительные результаты клинического исследования I фазы NCT02715531 по изучению эффективности и безопасности комбинации бевацизумаба (15 мг/кг каждые 3 нед.) и атезолизумаба (1200 мг каждые 3 нед.) в качестве 1-й линии терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим ГЦР. Назначение комбинации препаратов позволило добиться терапевтического эффекта у 65% (15/23) пациентов. При этом противоопухолевый ответ на проводимое лечение был зарегистрирован во всех анализируемых подгруппах независимо от этиологии заболевания, региона, исходного уровня альфа-фетопротеина и распространенности ГЦР. При медиане наблюдения 10,3 мес. ни медиана ВБП, ни медиана ОВ достигнуты не были. При оценке безопасности и переносимости одновременного применения анти-PD-L1-моноклонального антитела и антиангиогенного препарата НЯ 3–4-й ст., связанные с лечением, были зарегистрированы у 28%

пациентов (12/43), случаев токсичности 5-й ст. отмечено не было. НЯ соответствовали установленному профилю безопасности для каждого исследуемого препарата в отдельности [28].

Таким образом, комбинация атезолизумаба и бевацизумаба продемонстрировала высокую противоопухолевую эффективность в 1-й линии терапии распространенного и метастатического ГЦР при приемлемом профиле НЯ. Уже начато клиническое исследование III фазы (NCT03434379) в 1-й линии лечения ГЦР.

В настоящее время активно изучается совместное применение анти-PD-1- моноклонального антитела с мультикиназным ингибитором леватинибом в терапии ГЦР. Эффективность и безопасность применения комбинации пембролизумаба (200 мг каждые 3 нед.) и леватиниба (12 мг/сут при массе > 60 кг или 8 мг/сут при массе <60 кг ежедневно) оценены в клиническом исследовании I фазы NCT03006926. Контроль над болезнью был зарегистрирован у 96,2% пациентов: стабилизация заболевания – у 57,7% (15/26) пациентов, частичный эффект лечения – у 38,5% (10/26). Медиана ВБП составила 9,69 мес.

Основными видами токсичности были: гипертензия (53,3%), диарея (43,3%), тошнота (40,0%), повышение уровня АСТ (26,7%), повышение уровня АЛТ (16,7%). НЯ 3–5-й ст. были зарегистрированы у 69,2% (18/26) пациентов. Досрочное прекращение применения исследуемых препаратов потребовалось у 20,8% пациентов. Результаты клинического исследования NCT03006926 послужили основанием для повышенного интереса к комбинации пембролизумаб + леватиниб и ее дальнейшего изучения [29]. В перспективе – клиническое исследование эффективности пембролизумаба в комбинации с леватинибом в сравнении с сорафенибом.

Планируются клинические исследования по изучению эффективности и переносимости противоопухолевой иммунотерапии в комбинации с локальными методами лечения ГЦР – химиоэмболизацией (NCT01853618), аблацией.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ

Ингибиторы контрольных точек совершили революцию в лечении многих злокачественных опухолей. Данная группа препаратов характеризуется иммуноассоциированным профилем НЯ, в т. ч. гепатотоксичностью. По результатам анализа E. DeMartin et al. (N = 536 пациентов), частота развития гепатита \geq 3-й ст. на фоне анти-PD-1/PD-L1 или CTLA-4-терапии составила 3,5 % (19/536). При этом в 0,5% случаев развитие данного НЯ было связано с вирусным гепатитом E и метастатическим поражением печени. Медиана времени от начала иммунотерапии до развития гепатотоксичности > 3-й ст. составила 5 нед. (1–49), 3 курса лечения (1–36).

В работе было показано наличие взаимосвязи между вариантом проводимой иммунотерапии и медианой времени до развития печеночной токсичности. Так, медиана

времени до развития гепатотоксичности \geq 3-й ст. на фоне терапии анти-PD-1 / PD-L1- ингибиторами составила 14 нед. (2–49) по сравнению с 3 нед. (1–7) при анти-CTLA-4-терапии в монотерапии или в сочетании с анти-PD-1-ингибиторами (p = 0,019).

Всем пациентам, включенным в анализ, была выполнена биопсия печени с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием образцов ткани. При гистологическом исследовании в случае проведения анти-CTLA-4-иммунотерапии острое повреждение печени было представлено гранулематозным гепатитом, в то время как при анти-PD-1 / PD-L1-терапии – долевым гепатитом.

Терапия гепатотоксичности проводилась с учетом степени выраженности НЯ и гистологического типа поражения печени. Терапия кортикостероидами в дозе 0,5–1 мг/кг/сут перорально потребовалась 43,8% больных; 0,2 мг/кг/сут – 12,5% и только в 1 случае было показано назначение терапии кортикостероидами в дозе 2,5 мг/кг/сут с последующим назначением иммунодепрессанта. У 37,5% пациентов наблюдалось спонтанное восстановление функции печени. Согласно международным рекомендациям, в случае развития гепатотоксичности \geq 2-й ст. начальная доза преднизолона составляет 1–2 мг/кг/сут, в то время как в работе была продемонстрирована эффективность кортикостероидов в более низких дозах. Таким образом, данное исследование показало необходимость выполнения биопсии печени при обоснованном подозрении на развитие иммуноопосредованной реакции (выявлении лабораторных признаков цитолитического синдрома, повышения уровня билирубина) в процессе иммунотерапии для определения дальнейшей тактики лечения осложнения и отказа от ненужного назначения системной терапии кортикостероидами [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические исследования показали, что иммунотерапия позволяет существенно увеличить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с местно-распространенным и метастатическим ГЦР при управляемом профиле токсичности. В настоящее время в качестве 2-й линии лечения после прогрессирования на терапии сорафенибом зарегистрировано уже 2 препарата: ниволумаб, одобренный также в России, и пембролизумаб. Однако возникает потребность в выявлении возможных маркеров – предикторов эффективности иммунотерапии, что позволит определить подгруппы больных, в которых выгода от назначения иммунотерапии будет наибольшей. Так, например, в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании RESORCE было показано достоверное увеличение выживаемости на терапии регорафенибом в селективной подгруппе больных ГЦР, рефрактерных к сорафенибу [31]. При этом медиана выживаемости у больных группы последовательного активного лечения «сорафениб-регорафениб» (26 мес.) достоверно больше, чем в группе «сорафениб-плацебо» (19 мес.) [32].

В настоящее время целый ряд клиник в РФ участвуют в нескольких клинических исследованиях по применению иммунотерапии в различных сочетаниях в 1-й линии лечения ГЦР. На очереди – клинические исследования иммунотерапии с ТАХЭ и в периоперационном периоде. Сегодня очевидно, что иммунотерапия имеет благоприятный профиль токсичности у больных ГЦР и, видимо, не увеличивает вероятности (ре)активации хро-

нических вирусных гепатитов и нарушения функции печени.

Одновременное появление нескольких групп эффективных при ГЦР лекарственных препаратов с различным механизмом действия предполагает проведение новых клинических исследований по выявлению оптимальных сочетаний препаратов и последовательности их использования в различных клинических ситуациях.



Поступила/Received 20.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- Altekruse S.F., McGlynn K.A., Reichman M.E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;27:1485-91.
- 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.
- Llovet J.J. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(4):378-390.
- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- Li F.J., Zhang Y., Jin G.X., Yao L., Wu E.Q. Expression of LAG-3 is coincident with the impaired effector function of HBV-specific CD8(+) T cell in HCC patients. *Immunol Lett.* 2013;150:116-22.
- Huz J.I., Melis M., Sarpel U. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is most often associated with tumor hypoxia or a systemic inflammatory response. *HPB (Oxford).* 2012;14:500-5.
- Gao Q., Qiu S.J., Fan J., Zhou J., Wang X.Y., Xiao Y.S. et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection. *J Clin Oncol.* 2007;25:2586-93.
- Han Y., Yang Y., Chen Z., Jiang Z., Gu Y., Liu Y. et al. Human hepatocellular carcinoma-infiltrating CD4+CD69+Foxp3- regulatory T cell suppresses T cell response via membrane-bound TGF- β 1. *J Mol Med (Berl).* 2014;92:539-50.
- Ormandy L.A., Hillemann T., Wedemeyer H., Manns M.P., Greten T.F., Korangy F. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2005;65:2457-64.
- Barathan M., Gopal K., Mohamed R., Ellegard R., Saeidi A., Vadivelu J. et al. Chronic hepatitis C virus infection triggers spontaneous differential expression of biosignatures associated with T cell exhaustion and apoptosis signaling in peripheral blood mononucleocytes. *Apoptosis.* 2015;20:466-80.
- Li F.J., Zhang Y., Jin G.X., Yao L., Wu E.Q. Expression of LAG-3 is coincident with the impaired effector function of HBV-specific CD8(+) T cell in HCC patients. *Immunol Lett.* 2013;150:116-22.
- Pfizer Announces Discontinuation of Phase III Clinical Trial for Patients with Advanced Melanoma. Pfizer.com. 1 April 2008. Retrieved 5 December 2015.
- Sangro B., Gomez-Martin C., de la Mata M., Inarrairaegui M., Garralda E., Barrera P. et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:81-8.
- El-Koueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Welling III T.H., Yeo W. et al. Phase 1/2 safety and antitumor activity of Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: interim analysis of the Checkmate-040 dose escalation study. In: Proceedings of the 52th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2016 June 4-8; Chicago. ASCO 2016. Abstract nr 4012.
- Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:940-52.
- <https://clinicaltrials.gov>.
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial>.
- Wainberg Z.A., Segal N.H., Jaeger D., et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl; abstr 4071).
- Kelley R.K., Abou-Alfa Gh.K., Bendell J.C., Kim T.-Y. et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *Clin Oncol.* 2017;35(suppl;abstr 4071-4073).
- Boige V., Malka D., Bourredjem A. et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2012;17:1063-72.
- Frenette C. Current status of bevacizumab for advanced hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2012;1:13.
- Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P. et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014;20:607-17.
- Oelkrug C., Ramage J.M. Enhancement of T cell recruitment and infiltration into tumors. *Clin Exp Immunol.* 2014;178:1-8.
- Wainberg Z.A., Segal N.H., Jaeger D. et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2017;35 (suppl; abstr 4071).
- Roland C.L., Lynn K.D., Toombs J.E. et al. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS ONE.* 2009;4:e7669.
- Voron T., Colussi O., Marcheteau E. et al. VEGFA modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015;212:139-48.
- Wallin J.J., Bendell J.C., Funke R. et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antitumor-specific T cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Comm.* 2016;7:1-8.
- Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S. et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr 4076).
- De Martin E., Michot J.-M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O. et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018;68:1181-1190.
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:56-66.
- Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G., Pracht M. et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase 3 RESORCE trial. *Journal of Hepatology.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>.

Иммунотерапия мелкоклеточного рака легкого

А.Е. КУЗЬМИНОВ¹, К.К. ЛАКТИОНОВ², А.В. ЕГОРОВА², В.В. БРЕДЕР¹, Т.Д. БАРБОЛИНА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Кузьминов Александр Евгеньевич – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии №1 торакоабдоминального отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(925) 070-42-32; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 170-97-95; e-mail: lkoskos@mail.ru

Егорова Ангелина Владимировна – к.м.н., заведующая учебной частью кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 104-34-57; e-mail: sapphir5@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий)

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

Барболина Татьяна Дмитриевна – врач-онколог отделения химиотерапии №1 торакоабдоминального отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 235-42-58; e-mail: katan4ik@list.ru

РЕЗЮМЕ

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) – одна из самых прогностически неблагоприятных злокачественных опухолей, для которой до сих пор не найден эффективный таргетный ингибитор. Цитотоксическая терапия при МРЛ не претерпела изменений за последние тридцать лет. Иммунотерапия – это принципиально новый метод лечения злокачественных опухолей, который доказал свою эффективность при различных солидных опухолях. Фундаментальные предпосылки для эффективности иммунотерапии при МРЛ включают высокий уровень мутационной нагрузки и характерные для МРЛ паранеопластические синдромы (синдром Ламберта – Итона и др.), приводящие к иммунизации против опухоли; факторы, которые негативно могут повлиять на эффективность иммунотерапии, – это низкий уровень PD-L1-экспрессии, низкое содержание инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов и утрата опухолевыми клетками МРЛ антигенов гистосовместимости. Первые исследования, изучавшие эффективность CTLA-4-ингибиторов в первую линию терапии МРЛ и PD-L1/PD-1-ингибиторов при прогрессировании после первой линии, показывали неоднозначные результаты. Но по-настоящему прорывным оказалось исследование по оценке эффективности атезолизумаба (антитело к рецептору PD-L1) в комбинации с химиотерапией в первую линию МРЛ, где впервые за 30 лет в исследованиях 3-й фазы при диссеминированном МРЛ показано достоверное увеличение общей выживаемости. Изучение ингибиторов контрольных точек иммунитета при МРЛ, как локализованном, так и диссеминированном, продолжается, перспективы иммунотерапии при МРЛ уже четко обозначены, и ожидается ее дальнейшее развитие и совершенствование при одной из самых неблагоприятных форм рака.

Ключевые слова: иммунотерапия, мелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Кузьминов А.Е., Лактионов К.К., Егорова А.В., Бредер В.В., Барболина Т.Д. Иммунотерапия мелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2019; 10: 22-27. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-22-27>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapy for small-cell lung cancer

Alexander E. KUZMINOV¹, Konstantin K. LAKTIONOV², Angelina V. YEGOROVA², Valery V. BREDER¹, Tatyana D. BARBOLINA¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Kuzminov Alexander Yevgenievich – Cand. of Sci. (Med), researcher at the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoracoabdominal Department of the Federal State Budge-

tary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(925) 070-42-32; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution

of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel: +7 (903) 170-97-95; e-mail: lkoskos@mail.ru

Yegorova Angelina Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med), Head of the Educational Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Russian National

Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel: +7(903) 104-34-57; e-mail: sapphrr5@mail.ru

Breder Valery Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoracoabdominal Department (Clinical Biotechnologies) of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

Barbolina Tatyana Dmitrievna – Oncologist of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoracoabdominal Department of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(903) 235-42-58; e-mail: katan4ik@list.ru

ABSTRACT

Small-cell lung cancer (SCLC) is one of the most prognostically unfavorable malignant tumors for which an effective targeted inhibitor has not yet been found. Cytotoxic therapy for SCLC has not changed in the last thirty years. Immunotherapy is a fundamentally new method of treatment of malignant tumors, which has proven its effectiveness in various solid tumors. Fundamental prerequisites for the efficacy of immunotherapy in SCLC include a high level of mutational load and paraneoplastic syndromes typical for SCLC (Lambert - Eaton syndrome, etc.), leading to immunization against the tumor; factors that may adversely affect the efficacy of immunotherapy are low levels of PD-L1 expression, low content of T-lymphocytes infiltrating the tumor, and loss of histocompatibility of SCLC antigens by tumor cells. The first studies that studied the efficacy of CTLA-4 inhibitors in the first line of therapy of SCLC and PD-L1/PD-1 inhibitors during progression after the first line showed ambiguous results. However, the study to evaluate the efficacy of atezolizumab (antibody to PD-L1 receptor) in combination with chemotherapy in the first line of SCLC, where for the first time in 30 years in the studies of phase 3 at disseminated SCLC a significant increase in the total survival rate was shown. The study of immune control point inhibitors in SCLC, both localized and disseminated, continues, the prospects of immunotherapy in SCLC are already clearly defined, and further development and improvement in one of the most adverse forms of cancer is expected.

Keywords: immunotherapy, small cell lung cancer

For citing: Kuzminov A.E., Laktionov C.C., Yegorova A.V., Breder V.V., Barbolina T.D. Immunotherapy for small-cell lung cancer. *Meditinsky Sovet.* 2019; 10: 22-27. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-22-27>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия – это принципиально новый метод лечения злокачественных опухолей, который уже доказал свою эффективность при различных солидных опухолях. Ингибиторы контрольных точек иммунитета одобрены к применению при раке почки, раке мочевого пузыря, меланоме, раке толстой кишки (при наличии микросателлитной нестабильности), гепатоцеллюлярном раке, немелкоклеточном раке легкого и др. Поэтому крайне интересным представлялось изучение эффективности данного вида терапии при МРЛ – крайне злокачественной опухоли, для которой не было найдено ни одного эффективного ингибитора в эру таргетной терапии. За последние 20 лет ни одного нового препарата не было зарегистрировано для лечения МРЛ.

МРЛ всегда рассматривался как опухоль с большим иммуногенным потенциалом вследствие характерных для него паранеопластических синдромов, в частности синдрома Ламберта – Итона, проявляющегося нарастающей миастенией в результате иммунного ответа против антигенов, экспрессируемых как МРЛ, так и нервной тканью [1]. По этой причине больные МРЛ с паранеопластическими синдромами имеют лучший прогноз вследствие активации иммунной системы против опухоли [2]. На прогноз больных МРЛ также влияет состав популяции инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Так, известно, что эффекторных CD4+T-лимфоцитов значительно больше

у больных локализованным МРЛ в сравнении с распространенным, в том числе продуцирующих интерлейкин-17, который в свою очередь рекрутирует эффекторные Т-лимфоциты, активирует дендритные клетки и обладает прямым антипролиферативным эффектом и способностью вызывать апоптоз [3, 4]. Также известно, что у больных МРЛ с длительным безрецидивным периодом отношение эффекторных к регуляторным Т-лимфоцитам выше, чем у больных с прогрессированием болезни. То есть это соотношение может влиять на диссеминацию МРЛ. Кроме того, известно, что экспрессия PD-L1 свидетельствует об активации Т-клеточного иммунного ответа и ассоциируется с лучшим прогнозом у больных МРЛ [4]. МРЛ – это опухоль с одним из самых высоких уровней соматических мутаций [6–8], включая мутации в системе репарации ДНК [9]. Чем больше в опухоли соматических мутаций, тем больше ассоциированных с опухолью неоантигенов, что в конечном счете может запустить адаптивный иммунный ответ [10, 11] и повысить эффективность иммунотерапии [12]. Также для различных опухолей показано, что мутационная нагрузка служит предиктором эффективности иммунотерапии [13]. Несмотря на высокий уровень мутационной нагрузки, МРЛ характеризуется явным иммуносупрессивным фенотипом. МРЛ, включая клеточные линии, характеризуется низким уровнем экспрессии антигенов 1-го класса главного комплекса гистосовместимости – HLA-A, B, C и β 2-микроглобулинов [14]. А антигены 2-го класса главного комплекса гисто-

совместимости в опухоли (МРЛ) и инфильтрирующих опухоль лимфоцитах вообще не выявляются [15]. Утрата антигенов гистосовместимости позволяет клеткам МРЛ избегать иммунного ответа и способствует резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунитета. Несмотря на высокий уровень мутационной нагрузки, МРЛ характеризуется низким содержанием инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и соотношение CD8/CD3 явно низкое [16].

Таким образом, иммунные характеристики МРЛ не позволяли достоверно утверждать, что иммунотерапия окажется высокоэффективной, и только клинические исследования могли дать убедительный ответ.

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА

Одним из первых исследований, оценивавших эффективность иммунотерапии при МРЛ, было рандомизированное исследование 2-й фазы, опубликованное в 2013 г. В этом исследовании сравнивалась эффективность ипилимумаба (моноклональное антитело к рецептору CTLA-4, блокирующему активацию цитотоксических Т-лимфоцитов при взаимодействии с опухолевой клеткой) в комбинации с паклитакселом и карбоплатином с плацебо, паклитакселом и карбоплатином у больных диссеминированным МРЛ [17]. При этом изучалась эффективность двух режимов с ипилимумабом, введение которого начиналось с 1-м или 3-м курсом химиотерапии. Оказалось, что иммуноопосредованная ВБП в группе ипилимумаба, вводимого с 3-м курсом химиотерапии, была достоверно выше таковой в контрольной группе – 6,4 мес. против 5,3 мес. (ОР 0,64, $p = 0,03$), но прирост в общей выживаемости хотя и был значительным, но не достиг статистической достоверности – 12,9 мес. в группе ипилимумаба с химиотерапией и 9,9 мес. в группе химиотерапии. Результаты данного исследования способствовали продолжению изучения эффективности ипилимумаба при распространенном МРЛ в рамках 3-й фазы в исследовании CA184-156. Целью данного исследования являлась оценка эффективности и переносимости ипилимумаба в комбинации с этопозидом и препаратами платины (цисплатин или карбоплатин) в сравнении с плацебо в комбинации с этопозидом и препаратами платины у больных диссеминированным МРЛ. В исследовании CA184-156 медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 мес. (95% ДИ 4,5–5) в группе «химиотерапия + ипилимумаб» и 4,4 мес. (95% ДИ 4,4–4,6) в группе «химиотерапия + плацебо» [18]. Медиана общей выживаемости составила 11 мес. (95% ДИ 10,5–11,3) в группе «химиотерапия + ипилимумаб» и 10,9 мес. (95% ДИ 10–11,5) в группе «химиотерапия + плацебо». Различия статистически не достоверны. Таким образом, исследование оказалось негативным. Но изучение ипилимумаба продолжилось в комбинации с ниволумабом (моноклональное антитело к рецептору PD-1, препятствующему развитию иммунного ответа в результате активации цитотоксических Т-лимфоцитов) в качестве поддерживающей терапии после 4 курсов химиотерапии этопозидом в комбинации с препаратами плати-

ны в рамках исследования CA 209-451. К сожалению, результаты и этого исследования оказались негативными. На них мог повлиять дизайн исследования: дело в том, что иммунотерапия начиналась после окончания химиотерапии, что могло сказаться на эффективности лечения.

Также интересными представляются результаты исследования CheckMate 032 (табл.). Это многоцентровое открытое исследование I/II фазы, где оценивалась эффективность и переносимость ниволумаба в монотерапии (в дозе 3 мг/кг) и ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в различных дозовых режимах (1 + 3 и 3 + 1 мг/кг соответственно) у больных распространенным МРЛ с прогрессированием после не менее одной платиносодержащей химиотерапии. При этом ипилимумаб вводился 4 раза с интервалом в 4 недели, ниволумаб – каждые 2 недели сначала вместе с ипилимумабом, а в дальнейшем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования болезни. В группе монотерапии ниволумабом объективный эффект составил лишь 10% (10/98), в группах комбинированной терапии эффективность была выше в 2 раза – в группе «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг» объективный эффект составил 23% (14/61), а в группе «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг» объективный эффект составил 19% (10/54). Медиана ВБП составила 1,4, 2,6 и 1,4 мес. соответственно. При этом эффект был стойким. Так, в группе монотерапии ниволумабом медиана длительности эффекта составила 14,2 мес., а в группе «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг» – 17,9 мес. [19]. Что касается переносимости, то нежелательные явления 3-й и более степени зарегистрированы у 30% (18/61) больных в группе «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг», у 19% (10/54) – в группе «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг» и у 13% (13/98) в группе монотерапии ниволумабом. В этом исследовании была попытка определить предиктор эффективности иммунотерапии, в частности в 69% опухолевых образцах был определен PD-L1-статус и в 51% – мутационная нагрузка. Оказалось, что положительный PD-L1-статус ($\geq 1\%$) выявлен лишь у 17% больных, при этом он не коррелировал с эффективностью иммунотерапии. Напротив, высокая мутационная нагрузка коррелировала с эффективностью иммунотерапии и в большей степени в отношении комбинированной терапии (ипилимумаб + ниволумаб) [20]. На основании данных исследования CheckMate 032, где были продемонстрированы стойкие эффекты иммунотерапии с приемлемым уровнем токсичности, ниволумаб в монотерапии или в комбинации с ипилимумабом был внесен в рекомендации NCCN у больных рецидивным МРЛ, получивших не менее одной платиносодержащей химиотерапии. В 2018 г. ниволумаб был одобрен для применения и в России в качестве третьей линии терапии больных диссеминированным МРЛ. К сожалению, в исследовании CheckMate 331, где оценивалась эффективность ниволумаба в качестве второй линии терапии больных диссеминированным МРЛ в сравнении с топотеканом или амрубицином (для Японии), не получено достоверного увеличения общей выживаемости. Еще одним возможным местом применения ниво-

лумаба и ипилимумаба является поддерживающая иммунотерапия у больных локализованным МРЛ без прогрессирования после завершения химиолучевой терапии. В данное время оценивается возможность применения этих препаратов в исследовании 2-й фазы STIMULI [21].

Другим известным ингибитором PD-1-рецептора является пембролизумаб. Несмотря на одинаковый с ниволумабом механизм действия, эффективность этих препаратов различается. В частности, пембролизумаб оказался эффективен в первую линию лечения НМРЛ в комбинации с химиотерапией в отличие от ниволумаба, исследования с которым оказались негативными у данной категории больных. Пембролизумаб в данное время активно изучается при МРЛ. Предпосылкой к его активному изучению стало исследование 16-фазы Keynote 028 [22]. В это исследование включались больные рефрактерным МРЛ с положительным статусом PD-L1 – ≥ 1 на мембранах опухолевых клеток, ассоциированных иммунных клетках или в строме. Основным оцениваемым параметром в этом исследовании был объективный эффект. Оценка PD-L1-статуса была проведена у 145 больных МРЛ и оказалась положительной у 46 больных (31,7%). Лечение пембролизумабом получили 24 пациента в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования болезни. При этом 87,5% пациентов, включенных в исследование, ранее получили не менее двух линий химиотерапии, т. е. являлись прогностически крайне неблагоприятной когортой больных. Объективный эффект составил 33%, медиана времени до наступления эффекта составила 2 мес., а медиана длительности эффекта – 19,4 мес., что принципиально отличает иммунотерапию от химиотерапии у данной категории больных, где длительность эффекта от химиотерапии в несколько раз ниже. Несмотря на достаточно высокие показатели объективного эффекта, медиана времени до прогрессирования составила всего 1,9 мес., в то же время медиана общей выживаемости достигла 9,7 мес., что является достаточно высоким показателем для рефрактерного МРЛ. Следует отметить, что достоверных различий в частоте объективного эффекта в зависимости от уровня PD-L1-экспрессии не было.

Интересными представляются результаты исследования Keynote 158 [23], куда включались больные с различными, рефрактерными к стандартному лечению солидными опухолями для оценки ряда биомаркеров как предикторов эффективности пембролизумаба (табл.). Данные

из группы больных МРЛ недавно были обработаны. Когорта МРЛ была представлена 107 больными и включала также одного больного с карциноидом и 7 больных с крупноклеточным нейроэндокринным раком легкого. Объективный эффект составил 18,7%. Медиана длительности эффекта не была достигнута – у 73% больных длительность эффекта превысила 12 мес. Медиана времени до прогрессирования в общей группе составила 2 мес., а медиана общей выживаемости – 8,7 мес. Уровень PD-L1 оценивался как процент клеток с положительной экспрессией PD-L1, включая опухолевые клетки, лимфоциты и макрофаги, от общего числа опухолевых клеток, и положительными считались образцы с соотношением ≥ 1 . У больных с положительным уровнем PD-L1 (47% больных МРЛ) объективный эффект составил 35,7% в сравнении с 6% при отрицательном PD-L1, соответственно, различались и медиана общей выживаемости (14,9 мес. против 5,9 мес.), и однолетняя выживаемость (66 и 30,7% соответственно). Возможно, эти данные позволяют одобрить пембролизумаб для лечения больных МРЛ с прогрессированием после стандартного лечения.

В данное время оценивается возможность применения пембролизумаба в комбинации с химиотерапией первой линии, а затем в качестве поддерживающей терапии у больных распространенным МРЛ (исследование Keynote 604) [24].

Атезолизумаб – это моноклональное антитело к рецептору PD-L1. Атезолизумаб продемонстрировал активность у больных МРЛ с прогрессированием после проведенной химиотерапии в исследовании Ia-стадии (NCT01375842), включавшем больных с различными солидными опухолями [25]. В это исследование было включено 17 больных распространенным МРЛ, при этом 65% из них получили не менее 3 линий химиотерапии. Объективный эффект в соответствии с критериями RECIST составил 6%, а в соответствии с критериями irRecist (критерии, специально разработанные для иммунотерапии) – 24%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 1,5 мес., а медиана общей выживаемости – 5,9 мес. (табл.). Тем не менее в рандомизированном исследовании 2-й фазы IFC1-1603 атезолизумаб не показал эффективности в качестве 2-й линии терапии в сравнении с химиотерапией топотеканом или реиндукцией этопозидом и карбоплатином в зависимости от показаний [26]. Медиана выживаемости без прогрессирования составила

- **Таблица.** Эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1 у больных МРЛ в качестве второй и последующих линий терапии
- **Table.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in SCLC patients as the second and subsequent therapy lines

| | Объективный эффект | Медиана выживаемости без прогрессирования | Медиана общей выживаемости |
|--|--------------------|---|----------------------------|
| Ниволумаб (CheckMate 032) | 10% | 1,4 мес. | 4,4 мес. |
| Ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (CheckMate 032) | 23% | 2,6 мес. | 7,7 мес. |
| Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг (CheckMate 032) | 19% | 1,4 мес. | 6 мес. |
| Пембролизумаб (Keynote 158) | 19% | 2 мес. | 8,7 мес. |
| Атезолизумаб (NCT01375842) | 6% | 1,5 мес. | 5,9 мес. |

1,4 мес. в группе атезолизумаба и 4,2 мес. в группе химиотерапии, причем различия были статистически достоверными ($p = 0,004$).

В таблице наглядно представлены данные об эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных МРЛ в качестве второй и последующих линий терапии.

Следующим шагом в оценке эффективности атезолизумаба при распространенном МРЛ стало его изучение в комбинации с химиотерапией у больных, ранее не получавших лечение. В рандомизированное двойное слепое исследование I/III фазы IMpower133 было включено 403 пациента с распространенным МРЛ, ранее не получавших химиотерапии. Одна группа получала лечение по схеме «этопозид + карбоплатин + плацебо», другая – «этопозид + карбоплатин + атезолизумаб». Атезолизумаб вводился в 1200 мг внутривенно каждые 3 недели сначала вместе с каждым курсом химиотерапии, затем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования. И уже при первом промежуточном анализе было получено достоверное увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости [27]. После медианы наблюдения в 13,9 мес. медиана общей выживаемости в группе атезолизумаба составила 12,3 мес. (95% ДИ 10,8–15,9), а в группе плацебо – 10,3 мес. (95% ДИ 9,3–11,3; $p = 0,0069$) (рис.).

Что касается медианы выживаемости без прогрессирования, то она составила 5,2 мес. (95% ДИ 4,4–5,6) в группе атезолизумаба и 4,3 мес. (95% ДИ 4,2–4,5) в группе плацебо, $p = 0,017$. В группе атезолизумаба отмечен достоверный прирост одногодичной ВБП, которая в два раза превысила таковую в группе плацебо – 12,6% против 5,4%.

Частота объективных ответов в группах атезолизумаба и плацебо в целом была сопоставима: 60,2 vs 64,4%, однако доля продолжающихся ответов была значительно выше в группе атезолизумаба 14,9% против 5,4% при медиане длительности наблюдения 13,9 мес.

Экспрессия PD-L1 и его корреляция с эффектом в этом исследовании не определялись с учетом ранее

полученных негативных данных в исследованиях 1-й и 2-й фазы. Но была изучена мутационная нагрузка в опухоли, величина которой не коррелировала с эффективностью атезолизумаба. При анализе в подгруппах атезолизумаб в комбинации с химиотерапией демонстрировал достоверное преимущество в общей выживаемости над химиотерапией независимо от пола, возраста (≥ 65 или < 65 лет), состояния ECOG (0 или 1) и наличия метастазов в печени.

Только у больных с метастатическим поражением головного мозга атезолизумаб не дал достоверного прироста в общей выживаемости, хотя в исследование включались больные, получившие лечение по поводу метастазов в головном мозге (облучение всего головного мозга или стереотаксическая лучевая терапия).

Токсичность терапии не отличалась от известной для химиотерапии и атезолизумаба. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й ст. были нейтропения (23%), анемия (14%), нейтропения (14%) и тромбоцитопения (10%). Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 40% больных в группе атезолизумаба и у 25% больных в группе плацебо. Наиболее частыми иммуноопосредованными нежелательными явлениями были сыпь (19%), гипотиреозидизм (13%) и гепатит (7%). Таким образом, IMpower133 – это первое исследование 3-й фазы за последние три десятилетия, показавшее достоверное увеличение общей выживаемости у больных диссеминированным МРЛ. Комбинация этопозид, карбоплатин и атезолизумаба – это новый стандарт первой линии терапии распространенного МРЛ. Данная схема лечения недавно официально разрешена для применения и в России.

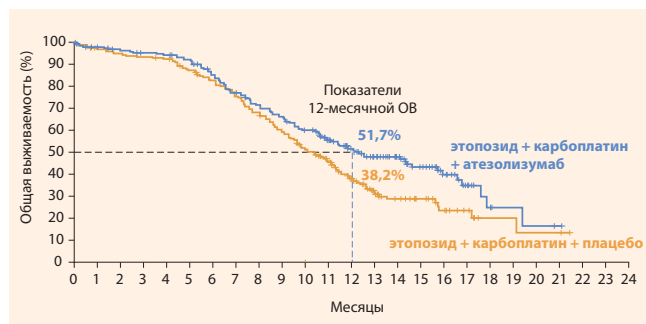
Другим известным ингибитором PD-L1 является дурвалумаб, который изучается при МРЛ как в монотерапии, так и в комбинации с антиCTLA4-антителом тремелимумабом. В исследовании 2-й фазы BALTIC в данное время оценивается эффективность комбинации дурвалумаба с тремелимумабом у больных резистентным или рефрактерным МРЛ после платиносодержащей химиотерапии первой линии. В исследовании 3-й фазы CASPIAN оценивается эффективность дурвалумаба и комбинации дурвалумаба и тремелимумаба совместно с платиносодержащей химиотерапией первой линии у больных распространенным МРЛ [28]. Предварительные результаты этих исследований ожидаются в 2019–2020 гг.

Результаты исследования PACIFIC при немелкоклеточном раке легкого, где после химиолучевой терапии назначался дурвалумаб и было получено трехкратное увеличение ВБП с 5,6 до 16,8 мес., подтолкнули к проведению схожего исследования и при МРЛ, где после химиолучевой терапии оценивается эффективность поддерживающей терапии дурвалумабом или комбинацией дурвалумаба с тремелимумабом.

Перспективным и научно обоснованным является комбинированное применение ингибиторов PD-1/PD-L1 и PARP. Высокая мутационная нагрузка и нестабильность генома предполагают эффективность ингибиторов PARP при МРЛ, однако ингибирование PARP активирует экс-

● **Рисунок.** Общая выживаемость больных диссеминированным МРЛ в группе «этопозид + карбоплатин + плацебо» и «этопозид + карбоплатин + атезолизумаб»

● **Figure.** Total survival rate of patients with disseminated SCLC in the group «etoposide + carboplatin + placebo» and «etoposide + carboplatin + atezolizumab»



прессию PD-L1 и, следовательно, усиливает ассоциированную с опухолью иммуносупрессию [29]. В данное время проводится несколько исследований по комбинированному применению ингибиторов PD-1/PD-L1 и PARP, в частности изучается комбинация дурвалумаба с олапарибом и пембролизумаба с олапарибом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРЛ является опухолью с большим иммуногенным потенциалом вследствие высокой частоты соматических мутаций и в то же время характеризуется крайне иммуносупрессивным фенотипом, что позволяет ускользать этой опухоли от иммунного ответа. Именно по этой причине при МРЛ иммунотерапия не дала столь прорывных

результатов, как при НМРЛ. Тем не менее достоверная эффективность атезолизумаба в комбинации с химиотерапией 1-й линии является уникальным достижением в улучшении результатов лечения больных МРЛ. Ожидаются результаты схожего исследования с пембролизумабом, что, возможно, расширит арсенал иммунных препаратов при МРЛ. Что касается второй и последующих линий терапии МРЛ, то следует ждать валидации мутационной нагрузки как предиктора эффективности ниволумаба и ипилимумаба. Следующим этапом развития терапии МРЛ является комбинирование иммунных препаратов с другими противоопухолевыми средствами, такими как ингибиторы PARP, ровампитузумаба теизин и др. Открыто новое перспективное направление терапии МРЛ, которое будет совершенствоваться.



Поступила/Received 17.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Darnell R.B. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(10):4529–36.
- Maddison P., Newsom-Davis J., Mills K.R., Souhami R.L. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and smallcell lung carcinoma. *Lancet*. 1999;353(9147):117–8.
- Koyama K., Kagamu H., Miura S., Hiura T., Miyabayashi T., Itoh R., et al. Reciprocal CD41 T-cell balance of effector CD62Llow CD41 and CD62LhighCD251 CD41 regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage. *Clin Cancer Res*. 2008;14(21):6770–9.
- Young M.R. Th17 Cells in Protection from Tumor or Promotion of Tumor Progression. *J Clin Cell Immunol*. 2016;7(3):431.
- Ishii H., Azuma K., Kawahara A., Yamada K., Imamura Y., Tokito T., et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(3):426–30.
- Peifer M., Fernández-Cuesta L., Sos M.L., George J., Seidel D., Kasper L.H. et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2012;44:1104. <https://doi.org/10.1038/ng.2396>.
- Weiss G.J., Byron S.A., Aldrich J., Sangal A., Barilla H., Kiefer J.A., et al. A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179170.
- Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A., et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853.
- Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:725.
- Sabari J.K., Lok B.H., Laird J.H., Poirier J.T., Rudin C.M. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:549.
- Yarchoan M., Johnson III B.A., Lutz E.R., Laheru D.A., Jafee E.M. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:209.
- Efreanova M., Finotello F., Rieder D., Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy. *Front Immunol*. 2017.
- Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–608.
- Doyle A., Martin W.J., Funa K., Gazdar A., Carney D., Martin S.E., et al. Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, and mRNA in human small-cell lung cancer. *J Exp Med*. 1985;161(5):1135–51.
- He Y., Rozeboom L., Rivard C.J., Ellison K., Dziadziuszko R., Yu H., et al. MHC class II expression in lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;112:75–80.
- Schalper K.A., Carvajal-Hausdorf D.E., McLaughlin J.F., Altan M., Chiang A.C., Velcheti V. et al. Objective measurement and significance of PD-L1, B7-H3, B7-H4 and TILs in small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):8566.
- Reck M., Bondarenko I., Luft A. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):75–83.
- Von Pawel J., Kim S.-W., Spigel D.R. et al. CA184-156: Randomized, multicenter, double-blind, phase III trial comparing the efficacy of ipilimumab (Ipi) plus etoposide/platinum (EP) versus placebo plus EP in patients (Pts) with newly diagnosed extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl).
- Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J., Ott P.A., Taylor M., Eder J.P., et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883–95.
- Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A., et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853.
- De Ruyscher D., Pujol J.L., Popat S., Reck M., Le Pechoux C., Liston A., et al. STIMULI: a randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after standard of care chemoradiotherapy conducted by ETOP and IFCT. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl_6):1430TIP-TIP.
- Ott P.A., Elez E., Hirt S., Kim D.W., Morosky A., Saraf S., et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3823–9.
- Chung H.C., Lopez-Martin J.A., Kao S.C.-H., Miller W.H., Ros W., Gao B. et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):8506.
- Rudin C.M., Shen L., Pietanza M.C. KEYNOTE-604: Phase 3 trial of pembrolizumab plus etoposide/platinum (EP) for first-line treatment of extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_5):mdx386.008.
- Sequist L.V., Chiang A., Gilbert J., Gordon M., Conkling P.R., Thompson D., et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann Oncol*. 2016;27(suppl_6):1425PD-PD.
- Pujol J.L., Greillier L., Audigier Valette C., Moro-Sibilot D., Uwer L., Hureau J., et al. A randomized non-comparative phase II study of anti-PD-L1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 8):16640.
- Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A., Havel L., Krzakowski M., Hochmair M.J. et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220–9.
- Paz-Ares L., Jiang H., Huang Y., Dennis P. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab + tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S2398.
- Jiao S., Xia W., Yamaguchi H., Wei Y., Chen M.K., Hsu J.M., et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3711–20.

Вторая линия терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей:

ОЖИДАЕТ ЛИ НАС ВЫБОР?

А.М. КОРОЛЕВА¹, Л.М. КОГОНИЯ²

¹ Многопрофильная клиника «Реавиз»: 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1 «Административный» подъезд

Информация об авторах:

Королева Александра Михайловна – врач-онколог многопрофильной клиники «Реавиз»; тел.: +7(917) 945-85-26; e-mail: alexthelynx-uni@yandex.ru

Когония Лали Михайловна – д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7 (495) 631-73-36; e-mail: lali51@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются редкими мезенхимальными новообразованиями. В настоящее время возможно проведение трех последовательных линий таргетной терапии диссеминированных ГИСО: первая линия – иматиниб, вторая линия – сунитиниб, третья линия – регорафениб. Статус мутации гена c-KIT является предиктором чувствительности ГИСО к иматинибу и сунитинибу. Часть больных прерывают лечение сунитинибом из-за выраженной токсичности. Регорафениб может быть использован во второй линии терапии ГИСО при непереносимости сунитиниба.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), таргетная терапия, сунитиниб, регорафениб

Для цитирования: Королева А.М., Когония Л.М. Вторая линия терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей: ожидает ли нас выбор? *Медицинский совет*. 2019; 10: 28-36. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-28-36>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Second line of therapy for gastrointestinal stromal tumors:

IS THERE A CHOICE?

Alexandra M. KOROLEVA¹, Lali M. KOGONIA²

¹ «Reaviz» Medical University, 443001, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 227

² State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»: 129110, Russia, Moscow, Schepkina St., House 61/2, Bldg. 1, Administrative Entrance

Author credentials:

Kogonia Lali Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med), Professor of Oncology and Thoracic Surgery Department of the Faculty of Advanced Training of Doctors of the State Budgetary

Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel: +7 (495) 631-73-36; e-mail: lali51@yandex.ru

Koroleva Alexandra Mikhailovna – oncologist at the «Reaviz» Medical University; tel.: +7(917) 945-85-26; e-mail: alexthelynx-uni@yandex.ru

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare mesenchymal tumors. Currently, it is possible to carry out three consecutive lines of target therapy against metastatic GISTs: imatinib as first-line, sunitinib as second line and regorafenib as third line. The mutation status of the C-Kit gene is a predictor of GIST sensitivity to imatinib and sunitinib. Some patients have to stop the treatment due to sunitinib related toxicity. Regorafenib can be used as the second line therapy of metastatic GISTs in case of sunitinib intolerance.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors (GISTs), target therapy, sunitinib, regorafenib

For citing: Koroleva A.M., Kogonia L.M. Second line of therapy for gastrointestinal stromal tumors: is there a choice? *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 28-36. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-28-36>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, GIST-Gastrointestinal Stromal Tumors) составляют от 0,1% до 3% от всех злокачественных новообразований ЖКТ, в год в мире диагностируется 15 случаев ГИСО на 1 млн населения [1–3]. До 1983 г. эти опухоли морфологи обычно диагностировали как лейомиомы или лейомиосаркомы. ГИСО встречаются в любом отделе ЖКТ, но наиболее часто поражают желудок (60–70%), тонкую кишку (25–35%), реже встречаются ГИСО ободочной, прямой кишки и пищевода, описаны опухоли забрюшинного пространства, сальника, брыжейки [4]. Средний возраст больных в момент выявления опухоли составляет 55–60 лет.

Термин ГИСО впервые был введен в 1983 г. М. Mazur и Н. Clark для описания гастроинтестинальных неэпителиальных опухолей, которые отличаются по своим иммуногистохимическим характеристикам от других опухолей ЖКТ мезенхимального происхождения: лейомиом, лейомиосарком, шванном [2]. В результате исследований был выделен основной механизм, ответственный за развитие данного новообразования, – гиперэкспрессия клетками ГИСО тирозинкиназного рецептора фактора стволовых клеток c-KIT (CD117) [3, 5, 6]. Исходя из данных свойств клеток ГИСО был сделан вывод о происхождении ГИСО из интерстициальных клеток Кахала. Интерстициальные клетки Кахала образуют сеть в мышечной стенке ЖКТ и регулируют его автономную перистальтическую активность, т. е. являются пейсмекерными клетками, обеспечивающими связь между гладкомышечными клетками и нервными окончаниями. В норме c-KIT-тирозинкиназный рецептор активизируется в результате связывания внеклеточного домена рецептора с лигандом – фактором роста стволовых клеток (Stem Cell Factor, SCF). В результате активации c-KIT-рецептора запускается сигнальный каскад реакций, приводящий к развитию из мезенхимальных клеток-предшественников интерстициальных клеток Кахала [7]. В патогенезе ГИСО главную роль играет лиганднезависимая активация рецептора c-KIT, которая запускает каскад передачи сигнала в клетке преимущественно по путям RAS/MAPK и PI3K/AKT.

ГИСО являются злокачественными опухолями, но их злокачественный потенциал варьирует от опухолей низкой злокачественности (70%) до агрессивных сарком. При морфологическом исследовании выделяют веретенноклеточный (70%), эпителиоидный (20–25%) и смешанный (10%) варианты ГИСО. Главным иммуногистохимическим маркером ГИСО является рецептор c-KIT (CD117), который гиперэкспрессирован в 95% случаев. Кроме этого, иммуногистохимическими маркерами ГИСО, позволяющими дифференцировать данную опухоль от других опухолей ЖКТ мезенхимального происхождения, являются CD34-антиген, гладкомышечный актин, S-100-протеин и десмин. В 2004 г. выявлен новый маркер ГИСО – DOG1 (Discovered on GIST, «открывающий ГИСО»), который определяется в 98% случаев ГИСО, в т. ч. при отрицательной реакции на c-KIT [8].

Гистологическая верификация диагноза ГИСО часто происходит уже после хирургического вмешательства, т. к. опухоль располагается в подслизистом слое. Опухоли

небольших размеров обычно являются случайными находками при проведении эндоскопического или ультразвукового исследования. При эндоскопическом исследовании и выявлении подслизистой опухоли желудка небольшого размера большую диагностическую ценность имеет метод эндосонографии, позволяющий оценить, в каком слое стенки желудка локализуется опухоль. Наиболее часто (около 50%) подслизистые опухоли желудка локализуются в мышечном слое стенки желудка, из них 80% являются ГИСО [9]. Заболевание может достаточно долго протекать бессимптомно и нередко выявляется при развитии urgentных хирургических состояний, таких как кровотечение, перфорация или кишечная непроходимость. В наиболее крупное исследование М. Mittinen et al. были включены 1765 больных с ГИСО желудка и 906 больных с ГИСО тонкой кишки. В момент выявления заболевания наиболее частым симптомом было кровотечение, оно было диагностировано у 56% больных с ГИСО желудка и у 41% больных с ГИСО тонкой кишки [10, 11]. Хирургическое лечение больных с осложненной ГИСО проводится по экстренным показаниям хирургами общего профиля. Хирургический подход остается основным при отсутствии признаков диссеминации процесса. Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65%. Прогноз зависит от митотической активности опухоли, размеров первичного образования и его локализации и характера мутации c-KIT [12]. Для определения степени риска учитывают размер опухоли, митотический индекс, а ряд авторов – еще и локализацию опухоли. По классификации NIH, основанной на результатах согласительной конференции 2001 г., риск агрессивного течения ГИСО оценивается в зависимости от размера опухоли в наибольшем измерении и митотического индекса (МИ) [13].

В момент постановки диагноза ГИСО у 15–50% больных уже имеются отдаленные метастазы, но характерной чертой ГИСО является то, что метастатический процесс обычно ограничен пределами брюшной полости. Наиболее часто встречаются метастазы в печень (65%) и поражение брюшины (21%) [4]. У российских больных метастазы изначально были выявлены в 37,5% наблюдений [14].

В отличие от других опухолей определение генетического статуса ГИСО является обязательным, а не вспомогательным этапом диагностики. Данные о генетическом статусе ГИСО больного позволяют оценить прогноз и влияют на выбор оптимального лечения. При исследовании ГИСО обычно определяют статус гена c-KIT и гена PDGFRA. Ген c-KIT расположен в четвертой хромосоме человека и кодирует белок c-KIT (CD117, рецептор фактора роста стволовых клеток). Ген PDGFRA также расположен в четвертой хромосоме человека и кодирует белок PDGFRα (рецептор тромбоцитарного фактора роста). Для ГИСО характерно наличие различных мутаций. Всего в ГИСО описана 301 мутация c-KIT [15]. Важно понимать, что мутации c-KIT и PDGFRA являются взаимоисключающими. По данным C.L. Corless и М.С. Heinrich, полученным при исследовании более 2 тыс. пациентов, 78,5% ГИСО имеют мутации гена KIT, 7,5% – гена PDGFRA, и лишь 14% ГИСО содержат c-KIT и PDGFRA «дикого» типа [16]. Мутация гена c-KIT и PDGFRA

меняет свойства рецепторов c-KIT и PDGFR α соответственно. Разные экзоны гена c-KIT и гена PDGFRA кодируют разные участки соответствующих рецепторов, мутации в разных экзонах приводят к изменению разных доменов рецепторов, что, в свою очередь, приводит к различным изменениям свойств опухоли. Наиболее часто (до 92% случаев) происходит мутация гена c-KIT [12], которая может наблюдаться в экзонах 9, 11, 13 или 17, кодирующих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора. Из всех мутаций гена c-KIT наиболее часто мутация имеет место в экзоне 11-го гена, который кодирует внеклеточный домен. При этом возможны различные типы мутаций: делеция, вставки, замены, комбинации. Делеции ассоциируются с худшим прогнозом по сравнению с другими видами мутаций [17, 18]. Мутации c-KIT в экзоне 9 встречаются почти исключительно при ГИСО тонкой и толстой кишки, а в ГИСО желудка встречаются крайне редко [19]. Мутации в экзонах 13 и 17 выявляются в 1–2% случаев. В 3–5% случаев обнаруживается мутация гена PDGFRA, кодирующего рецептор PDGFR α [19].

Клетки ГИСО отличаются высокой экспрессией Р-гликопротеина и MDR1-протеина и поэтому устойчивы к действию классических цитостатиков. Предположительная активность агентов при ГИСО колеблется от нуля до 15%, составляя в среднем 5% по данным исследований, посвященных изучению эффективности химиотерапии при лейомиосаркомах ЖКТ в «эру до открытия ГИСО» [21–23].

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ – ИМАТИНИБ

Препарат для первой линии терапии диссеминированной ГИСО иматиниб является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (c-KIT, PDGFR α) и нерецепторных тирозинкиназ (Abl, Bcr-Abl). Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора c-KIT, препарат предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя передачу сигнала к ядру клетки. Результаты клинических исследований I и II фазы, представленные в 2001 г., произвели переворот в терапии ГИСО. При терапии иматинибом в дозе 400 мг в день клиническое улучшение было зарегистрировано у 91% больных [24, 25]. Исследования S0033 и EORTC 62005 выявили, что при ГИСО с мутацией гена c-KIT в 9 экзоне применение иматиниба в высокой дозе (800 мг) более значимо влияло на выживаемость без прогрессирования (ВБП), чем при стандартной дозе [26, 27]. Выявление мутации c-KIT имеет прогностическое значение для определения чувствительности к ингибиторам тирозинкиназ (табл. 1). Наиболее часто (в 60–70%) выявляется мутация гена c-KIT в экзоне 11, при такой мутации чувствительность ГИСО к иматинибу максимальна. При мутации в экзоне 9 (до 13%) наблюдается первичная резистентность к иматинибу. Мутации в экзонах 13 и 17 встречаются менее чем в 1% случаев. 10–15% ГИСО относятся к «дикому» типу (без мутаций в KIT и в PDGFRA) c-KIT и практически не отвечают на терапию иматинибом [28]. Мутации гена PDGFRA, как было отмечено ранее, встречаются значительно реже: наиболее часто в экзоне

18 (5%) и в экзоне 12 (1,5%), последний вариант ассоциируется с наибольшей чувствительностью к иматинибу [20].

При диссеминированной и распространенной ГИСО рекомендовано применение иматиниба в дозе 400 мг/сут, за исключением пациентов с мутациями гена c-KIT в экзоне 9, рекомендуемая начальная доза у них составляет 800 мг/сут. При прогрессировании на фоне приема 400 мг иматиниба в сутки рекомендовано увеличить дозу до 800 мг/сут [29, 30]. Большой ретроспективный анализ MetaGIST group показал, что повышение дозы до 800 мг/сут в момент прогрессирования на первой линии иматиниба 400 мг/сут приводило к достижению новой стабилизации заболевания в ~30% случаев [31].

Высокая частота рецидивов при удалении первичных ГИСО, а также доказанная эффективность и хорошая переносимость иматиниба при лечении первично неоперабельных форм легли в основу изучения применения иматиниба в режиме адъювантной терапии. В исследовании адъювантное назначение иматиниба в течение года сопровождалось достоверным увеличением безрецидивной выживаемости. Позднее было доказано преимущество продолжительной (3 года) адъювантной терапии иматинибом [32, 33, 34]. На основании данного исследования в 2012 г. были внесены изменения в рекомендации ESMO: для больных с ГИСО группы высокого риска после проведения радикальной операции рекомендовано проведение адъювантной терапии иматинибом в течение трех лет [33–35].

Иматиниб изменил судьбу пациентов с диссеминированными ГИСО, но, несмотря на длительное сохранение ответа на терапию, наступает момент прогрессирования заболевания. Различают первичную и вторичную резистентность к иматинибу. Примерно у 10% больных наблюдается первичная резистентность к иматинибу – прогрессирование в течение первых 6 мес. после начала приема иматиниба. Наличие первичной резистентности зависит от мутационного статуса. В исследовании первичная

● **Таблица 1.** Значение мутационного статуса GIST для чувствительности к лекарственной терапии (J. Y. Blay, Cancer Treatment Rev. 2011)

● **Table 1.** Value of GIST mutation status for drug therapy sensitivity (J. Y. Blay, Cancer Treatment Rev. 2011)

| Мутации | Чувствительность к иматинибу | Чувствительность к сунитинибу |
|--|---|--|
| c-KIT (характерны для GIST тонкой кишки) В 11-й экзоне (60–70%) В 9-й экзоне (13%) В 13-й экзоне (<1%) В 17-й экзоне (<1%) «Дикий» тип | Высокая Ниже, чем 11-й экзон Умеренная Умеренная Ниже, чем при c-KIT 11-й экзон | Ниже, чем 9-й экзон Высокая Умеренная Низкая Ниже, чем при c-KIT 9-й экзон |
| PDGFRα (характерны для GIST желудка) В 12-й экзоне (1,5%) В 14-й экзоне В 18-й экзоне (5%) | Высокая Высокая Низкая | Низкая – Низкая |

резистентность выявлялась при мутации в экзоне 9 (16% случаев), в экзоне 11 (5% случаев), при «диком» типе (3% случаев) [36]. Вторичной резистентностью к иматинибу считается прогрессирование на фоне приема иматиниба свыше 6 мес., в среднем она развивается через 2 года от начала приема иматиниба и связана со вторичной мутацией с-KIT или PDGFRA [37]. Вторичные мутации развиваются в том же гене, что и первичные мутации. При этом может наблюдаться выраженная гетерогенность опухолевых клонов, и в разных метастатических очагах могут выявляться разные мутации [38]. Интересно то, что при «диком» типе вторичные мутации не выявляются. Еще ~4% пациентов с ГИСО не переносят иматиниб [39].

СУНИТИНИБ – СТАНДАРТ ВТОРОЙ ЛИНИИ ГИСО

Сунитиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназ, блокирующий одновременно несколько молекул: рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), а также тирозинкиназы KIT и Flt3. Сунитиниб эффективен при ГИСО с большинством мутаций с-KIT и PDGFRA, при этом его эффективность при ГИСО с мутацией в экзонах 13 и 14 была выше, чем с мутацией в экзоне 17 [40, 41]. Сунитиниб принимают по 50 мг/сут, независимо от приема пищи, в течение 4 нед. ежедневно с интервалом в 2 нед. [42]. Выявление мутации с-KIT имеет прогностическое значение для определения чувствительности к сунитинибу (табл. 1). Сунитиниб более эффективен при «диком» типе гена с-KIT или мутации в экзоне 9 и менее эффективен при мутации гена с-KIT в экзоне 11. Сунитиниб эффективен при мутации с-KIT в экзоне 13 (V654A) или экзоне 14 (T670I), но не влияет на с-KIT при мутации в экзоне 17 [20]. В исследование I–II фазы были включены 97 больных с диссеминированной ГИСО, резистентной к иматинибу, или с непереносимостью иматиниба. Был выбран режим дозирования сунитиниба 4/2 (50 мг/сут в течение 4 нед. ежедневно с интервалом в 2 нед.). Частичный ответ был зарегистрирован у 8% пациентов, стабилизация длительностью более 6 мес. – у 37%, стабилизация от 6 нед. до 6 мес. – у 32%. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) – 19,8 мес. [43]. Приблизительно у 60 участников этого исследования провели базовую позитронно-эмиссионную томографию с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) и еще одну на 7-й день цикла 1. Ранние метаболические реакции коррелировали с лучшими клиническими результатами [44]. Метаанализ исследований, включающих пациентов с ГИСО и раком почки, получавших сунитиниб, продемонстрировал значимость соблюдения дозы и режима приема сунитиниба. Достижение равновесной концентрации сунитиниба коррелировало с увеличением частоты ответа, времени до прогрессирования, ОВ [45]. В исследовании III фазы участвовали 312 пациентов (2:1), получавших сунитиниб в обычном режиме или плацебо. При оценке эффективности препарата частичный ответ выявлен у 6,8% больных, стабилизация более 22 нед. наблюдалась у 17,4% (0,0 и

1,9% соответственно в группе плацебо). Медиана времени до прогрессирования опухоли составила 27,3 нед. (95% ДИ 16,0–32,1) у пациентов, получавших сунитиниб, и 6,4 нед. (95% ДИ 4,4–10,0) у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,0001$) [46]. После получения этих результатов все пациенты были переведены на сунитиниб. В связи с кроссовером для оценки различия в ОВ была использована структурная ранг-сохраняющая модель времени до неудачи лечения (rank-preserving structural failure time, RPSFT). Метод RPSFT выявил значимые различия в медиане ОВ в пользу группы сунитиниба: 73,9 нед. [95% ДИ 61,3–85,7] против 35,7 нед. [95% ДИ 25,7–49,8] ($p < 0,001$) [47]. В программу расширенного доступа сунитиниба было включено 1126 пациентов, которые получали сунитиниб 50 мг/сут 4/2 до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана времени до прогрессирования составила 41,0 нед. (95% ДИ 36–47), а медиана ОВ – 75,0 нед. (95% ДИ 68–84) [48]. Непереносимость иматиниба в 1-й линии не повлияла на эффективность сунитиниба. В исследование III фазы было включено 13 пациентов с непереносимостью иматиниба. 9 из 13 пациентов были рандомизированы в группу сунитиниба, и у 8 из них была подтверждена клиническая польза от сунитиниба (в т. ч. 4 частичных ответа) [46].

Пожилые пациенты (≥ 65 лет) обычно реже включают в клинические исследования. Ретроспективное исследование у пожилых пациентов ($n = 71$) с ГИСО показало равную эффективность сунитиниба по сравнению с более молодыми больными. Тем не менее отмечалась более частая редукция дозы и нежелательные явления (НЯ) [49]. Большинство исследований ГИСО было проведено в европейской популяции пациентов, но ретроспективные и одно проспективное исследование у пациентов азиатской популяции дали сходные результаты [50–52].

В исследовании III фазы наиболее частыми НЯ были утомляемость (47%), диарея (43%), тошнота (36%), анорексия (28%) и извращение вкуса (25%). Что касается НЯ 3–4-й степени, то наиболее часто это были усталость (10%), артериальная гипертензия (АГ) (7%) и ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) (6%). Гематологическая токсичность была в основном 1–2-й степени, отмечались анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Вследствие НЯ у 36% пациентов требовалась временная отмена препарата, а у 28% пациентов – снижение дозы [43].

Повышение артериального давления (АД) является предиктором эффективности сунитиниба, однако АГ повышает риск развития других сердечно-сосудистых НЯ. Риск развития других сердечно-сосудистых НЯ при терапии сунитинибом был оценен в ретроспективном исследовании, при этом частота кардиальных событий у пациентов с АГ была несколько выше (5% кардиальных событий 3-й степени у пациентов с АГ против 3% у пациентов без АГ). Смерть от сердечно-сосудистых НЯ у больных, получающих сунитиниб, наблюдалась крайне редко [53–55].

Гипотиреоз считается НЯ, связанным с сунитинибом. Проспективное наблюдательное исследование ($n = 42$) выявило аномалии сывороточного тиреотропного гормона у 62% участников. Биологическое объяснение этого НЯ

заключается в том, что сунитиниб также ингибирует про-то-онкоген RET, что опосредованно действует на рецепторы тиреоидного гормона. Определение функции щитовидной железы перед началом терапии сунитинибом и в ее процессе позволяет корректировать данное НЯ [56].

Терапия второй линии сунитинибом по сути носит паллиативный характер, тем не менее при хорошем ответе по критериям RECIST может быть запланирована повторная операция. Два ретроспективных исследования с ограниченным числом пациентов (10 и 50) демонстрируют, что операция после терапии сунитинибом возможна, но пациенты должны быть тщательно отобраны. Операции не принесли выигрыша в выживаемости, часть из них носили лишь циторедуктивный характер, осложнения возникали у >50% пациентов [57, 58].

Как уже указывалось выше, повышение дозы до 800 мг/сут в момент прогрессирования на первой линии иматиниба 400 мг/сут приводит к достижению новой стабилизации заболевания в ~30% случаев. Что эффективнее – эскалированная доза иматиниба или сунитиниб? Ретроспективное исследование (n = 123) включало больных ГИСО с мутацией с-KIT в 11 экзоне, которые прогрессировали после первой линии иматиниба 400 мг. Пациенты получали либо сунитиниб, либо повышенную (800 мг) дозу иматиниба. Время до прогрессирования составило 10 мес. (95% ДИ 9,7–10,9) в группе сунитиниба и 5 мес. в группе высокой дозы иматиниба (95% ДИ 3,6–6,7) (p=0,012). В ОВ различий не было выявлено (p=0,883). В группе иматиниба делеция в 11 экзоне коррелировала с более коротким временем до прогрессирования (7 против 17 мес.; p=0,02), выявлялась та же тенденция в ОВ (54 против 71 мес.; p = 0,063), в группе сунитиниба такой зависимости не было (p = 0,370). Эти результаты показывают, что пациенты с ГИСО с делецией в 11 экзоне с-KIT менее чувствительны к эскалации дозы иматиниба, чем к сунитинибу [58]. В других исследованиях не было выявлено различий между сунитинибом и эскалированной дозой иматиниба во второй линии терапии диссеминированной ГИСО, но в этих исследованиях не изучался мутационный статус опухоли [59, 60].

Доклинические исследования показывают, что длительное воздействие сунитиниба вызывает появление новых

мутаций с-KIT, приводящих к резистентности к сунитинибу (в основном в экзоне 17, например, D816V, D816F и T670I) [61]. В одноцентровом исследовании (n = 137) пациенты с метастатической ГИСО получали терапию сунитинибом после прогрессирования на фоне терапии иматинибом. Одногодичная выживаемость больных составила 42%. Общая выживаемость, рассчитанная от начала приема иматиниба, составила 51 мес., а от начала приема сунитиниба – 74 нед. Лучший ответ на терапию сунитинибом отмечен у больных с мутацией в экзоне 9 и при «диком» типе гена с-KIT (медиана выживаемости 65,5 и 50,5 нед.) по сравнению с мутацией в экзоне 11 или PDGFRA (36,8 и 9,0 нед. соответственно) [62]. Кроме того, в одно- и многофакторном анализе вторым независимым фактором прогноза, достоверно влияющим на безрецидивную и общую выживаемость, являлась АГ: пациенты, у которых фиксировался данный побочный эффект терапии сунитинибом, жили достоверно дольше. Целью ретроспективного исследования, в которое включались больные ГИСО, получавшие сунитиниб в I/II, III фазах и программе расширенного доступа, было оценить влияние АГ на противоопухолевую активность (n = 319) и безопасность (n = 1565). АГ любой степени коррелировала с общим ответом (16% против 3%, p = 0,004), БРВ (34 нед. против 16 нед., 95% ДИ, p < 0,0001) и ОВ (87 нед. против 53 нед., 95% ДИ, p = 0,0003) [63].

После терапии иматинибом у больных с ГИСО с первичными мутациями частота развития вторичных мутаций в зависимости от чувствительности метода, используемого для их определения, составляет 44–90%. Кроме того, возможно развитие нескольких вторичных мутаций одновременно [64]. Вторичные мутации с-KIT чаще встречаются при ГИСО с первичными мутациями в 11 экзоне, чем с первичными мутациями в 9 экзоне и не встречаются при «диком» типе ГИСО. Вторичные мутации после лечения иматинибом обычно располагаются в экзонах 13, 14, 17 [41]. В ретроспективном анализе был изучен мутационный статус опухоли у 78 больных из исследования сунитиниба I/II фазы. Авторы показали, что у больных с ГИСО с мутациями с-KIT в 9 экзоне эффективность сунитиниба выше, чем с мутацией в 11 экзоне: объективный ответ – 37% против 5%; (p = 0,002), БРВ – 19,4 мес. против 5,1 мес.

● **Таблица 2.** Исследования сунитиниба и регорафениба во второй и третьей линии терапии

● **Table 2.** Studies of Sunitinib and Regorafenib in the second and third lines of therapy

| Исследование, год, фаза | Режим | Пациенты | ECOG | Линия | Препараты в предшествующей линии | |
|----------------------------------|--|--|---------------------------|-------|----------------------------------|--|
| Demetri et al. (2006), III | Сунитиниб 50 мг/сут, 4–6 нед. vs плацебо | 312 | 0: 44% 1: 55% 2: 1% | II | Иматиниб | |
| Demetri et al. (2013); GRID, III | Регорафениб vs плацебо | Регорафениб (n = 133), плацебо (n = 66) | 0: 55% 1: 45% | III | Иматиниб, Сунитиниб | |
| George et al. (2009), II | Сунитиниб постоянный прием 37,5 мг/сут | 30 пациентов в каждой группе | 0: 57% 1: 42% 2: 2% | II | Иматиниб | |
| George et al. (2012), II | Регорафениб 160 мг/сут, 1–21-й дни, 22–28-й дни перерыв | 34 | 0: 70% 1: 30% | III | Иматиниб, Сунитиниб | |

($p = 0,0005$) и ОВ – 26,9 мес. против 12,3 мес. ($p = 0,012$) [41]. Схожие результаты были получены в исследовании ($n = 137$), где была продемонстрирована лучшая 1-летняя ВБП больных с ГИСО с мутацией с-KIT в 9 экзоне или с «диким» типом по сравнению с пациентами с мутацией с-KIT в 11 экзоне или мутацией PDGFRA (68%, 57%, 34% и 15% соответственно) [62].

Уровень циркулирующего в плазме экстрацеллюлярного домена растворимого KIT (sKIT) был оценен как потенциальный биомаркер в исследовании III фазы сунитиниба против плацебо. Снижение уровня sKIT по сравнению с уровнем до начала терапии было значимым предиктором продолжительности времени до прогрессирования [65]. Уровень в плазме различных изоформ растворимого рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (sVEGFR) коррелировал с исходом терапии сунитинибом [66]. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Несомненно, профиль токсичности сунитиниба гораздо менее благоприятен, чем у иматиниба. Высокая частота тяжелых НЯ, прежде всего гипертензии, плохо поддающейся коррекции, приводит к тому, что часть больных вынуждены отказаться от терапии сунитинибом из-за плохой переносимости. Тем не менее вторая линия терапии ГИСО сунитинибом позволяет добиться частичного ответа и стабилизации у большого числа пациентов.

РЕГОРАФЕНИБ – ВОЗМОЖНОСТЬ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГИСО

Регорафениб – пероральный мультитаргетный препарат, действующий на тирозинкиназы (KIT, PDGFRA, RET, RAF1, BRAF), ангиогенез (VEGFR1-3, TIE2) и микроокружение опухоли (рецепторы фактора роста фибробластов, FGFR) [67]. В исследовании II фазы ($n = 34$) больным с диссеминированным ГИСО на третьей линии терапии (после иматиниба и сунитиниба) назначался регорафениб по 160 мг ежедневно в течение 3 нед., затем делался перерыв на 1 нед. Частичный ответ был получен у 4 больных, стабилизация более 4 мес. – у 22 больных. Таким образом, контроль заболевания (частичный ответ + стаби-

лизация) был достигнут у 75% больных. Медиана ВБП составила 13 мес., а медиана ОВ – 27 мес. [68, 69]. ВБП пациентов с ГИСО с первичной мутацией гена с-KIT в экзоне 11 составила 13 мес., а с первичной мутацией в экзоне 9 – 6 мес. У пациентов с вторичной мутацией гена с-KIT в экзоне 17 ВБП составила 18 мес. [69].

В 2013 г. регорафениб был рекомендован для третьей линии терапии ГИСО, резистентных к иматинибу и сунитинибу. Основанием для регистрации данного показания явились данные плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы (GRID) [70]. В исследование были включены 199 больных ГИСО, резистентных к иматинибу и сунитинибу. Они получали регорафениб 160 мг/сут или плацебо (3 нед. приема и 1 нед. перерыва) до прогрессирования заболевания. Наиболее частым ответом была стабилизация: 71,4% в группе регорафениба и 33,3% в группе плацебо. Медиана ВБП (заслепленная центральная оценка) составила 4,8 мес. в группе регорафениба и 0,9 мес. в группе плацебо (HR 0,27; $p = 0,0001$). ВБП в 3 и 6 мес. составила 60 и 38% соответственно в группе регорафениба и 11 и 0% соответственно в группе плацебо. Различий в ОВ выявлено не было, но, возможно, это связано с тем, что для 56 пациентов группы плацебо после прогрессирования был проведен кроссовер, и они начали получать регорафениб [71]. При подгрупповом анализе, учитывавшем линию терапии, длительность предшествующего лечения, географический регион, возраст, статус ECOG, индекс массы тела, преимущество регорафениба было продемонстрировано во всех подгруппах. Также преимущество регорафениба было показано при терапии ГИСО с двумя наиболее распространенными мутациями с-KIT: мутацией в экзоне 11 (HR 0,212; 95% CI 0,098–0,458; $n = 51$) и мутацией в экзоне 9 (HR 0,239; 95% CI 0,065–0,876; $n = 15$) [70].

НЯ 3–4-й степени развились у 81 (61,4%) пациента группы регорафениба и у 9 (13,6%) пациентов группы плацебо. Наиболее частыми НЯ 3-й степени, связанными с регорафенибом, были АГ (23,5%), ЛПС (19,7%) и диарея (5,3%) [67]. Профиль безопасности регорафениба в данном исследовании совпал с профилем безопасности в ранее проведенных исследованиях [67–69] (табл. 2). Регорафениб

| | Медиана ОВ | Медиана ВБП | КЗ, % | ЧО, % | СТ, % | ПЗ, % | Значимые нежелательные явления |
|--|---|---|----------|------------|--------------|----------|--|
| | НД | 27,3 нед. (95% CI: 16,0–32,1), сунитиниб vs 6,4 нед. (4,4–10,0) плацебо | 65 vs 48 | 7 vs 0 | 58 vs 48 | 19 vs 37 | Гипертензия, слабость, диарея. Частота отмены терапии по причине НЯ – 9% в группе сунитиниба |
| | HR = 0,77; 95% CI: 0,42–1,41; $p = 0,199$ | 4,8 мес. регорафениб, 0,9 мес. плацебо | 76 vs 35 | 4,5 vs 1,5 | 71,0 vs 33,3 | 24 vs 65 | Наиболее частые нежелательные явления: артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром, диарея |
| | 107 нед. | 34 нед. | 80 | 13 | 67 | 20 | Наиболее частые причины редукции дозы: астения, слабость, стоматит |
| | 27 мес. | 13 мес. | 75 | 15 | 60 | 25 | Наиболее частые причины редукции дозы: артериальная гипертензия, ЛПС |

хорошо переносился при условии выполнения инструкции по модификации дозы (возможны откладывание, редукция дозы и эскалация до первоначального уровня при хорошей переносимости). Авторы сделали вывод, что НЯ регорафениба характерны для всех таргетных препаратов, влияющих на VEGF/VEGFR. НЯ регорафениба управляемы при использовании модификации дозы и поддерживающей терапии (гипотензивные препараты, профилактические препараты для кожи).

Появление препарата для проведения третьей линии терапии ГИСО чрезвычайно важно. Высокая эффективность первой и второй линии терапии диссеминированных ГИСО означает, что часть больных будут нуждаться в терапии третьей линии. В Великобритании на основании популяционной модели был сделан вывод, что 2 человека из 100 тыс. населения будут нуждаться в третьей линии терапии ГИСО [72].

Вопрос об использовании регорафениба во второй линии терапии находится сейчас на стадии изучения. С одной стороны, ведется поиск предикторов эффективности, с другой – изучаются преимущества профиля безопасности. Известно, что при развитии вторичной резистентности к иматинибу и сунитинибу в 30–40% случаев выявляется вторичная мутация с-KIT в 17 экзоне [73, 74]. В исследование II фазы было включено 18 пациентов с ГИСО, у которых после прогрессирования на иматинибе или сунитинибе выявлялась мутация с-KIT в 17 экзоне. Пациенты получали регорафениб в качестве второй или третьей линии терапии. Ответ на терапию был оценен у 15 пациентов: у 6 пациентов (40%) – частичный ответ, у 8 пациентов (53,3%) – стабилизация, у 1 пациента (6,7%) – прогрессирование заболевания. Медиана продолжительности лечения составила 10,0 мес. (95% ДИ: 0,6–24,9). У 18 больных медиана ВБП составила 22,1 мес. [75].

Изучается возможность перехода на регорафениб при непереносимости сунитиниба. Профиль токсичности сунитиниба хорошо изучен. В клиническое исследование сунитиниба в стандартной и альтернативной дозах (сунитиниб ежедневно по 37,5 мг) были включены 1124 пациента с ГИСО после прогрессирования на фоне приема иматиниба. Медиана числа циклов сунитиниба в стандартной дозе была 5 (1–62 цикла), медиана продолжительности терапии составила 7 мес. (0,1–75,4 мес.), 32% больных лечились свыше 1 года, тем не менее у 692 (53%) больных были перерывы в терапии, причем у 470 (42%) больных перерыв в терапии был сделан из-за развития НЯ. Редукция дозы сунитиниба была проведена у 484 (43%) пациентов. Наиболее частыми видами токсичности были слабость (42%), диарея (40%), ЛПС (32%) и тошнота (29%), преобладала токсичность 1-й и 2-й степени. У 13% пациентов развился гипотиреоз. Частота гематологической токсичности 3–4-й степени была невысокой: нейтропения – 8% (фебрильная нейтропения у 3 пациентов), тромбоцитопения – 6%, анемия – 5%. У больных развились следующие виды кардиотоксичности: острая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка, отек легких (частота каждого вида

токсичности до 1%). Всего прекратили участие в исследовании из-за НЯ 15% пациентов [76]. Нейтропения и тромбоцитопения 3–4-й степени при проведении терапии сунитинибом являются причиной отмены терапии, данное НЯ не является характерным для регорафениба [70]. Говоря о влиянии сунитиниба и регорафениба на биохимические показатели, следует отметить, что регорафениб значительно влияет на функцию печени. В связи с этим рекомендуется оценка уровня печеночных ферментов до начала терапии регорафенибом и каждые 2 нед. в течение первых 2 мес. терапии [77]. Метаанализ 10 исследований был посвящен риску развития ЛПС при применении сунитиниба. В метаанализ были включены 5005 пациентов с почечно-клеточным раком, ГИСО и другими опухолями, получавших сунитиниб. Частота развития ЛПС всех степеней составила 18,9% (95% CI: 14,1–24,8%) и 3–4-й степени – 5,5% (95% CI: 3,9–7,9%) [75]. В исследованиях регорафениба II и III фазы было выявлено более раннее развитие ЛПС, чем при приеме сунитиниба [63, 64, 65]. АГ является серьезным нежелательным явлением сунитиниба, которое требует постоянного контроля и лекарственного сопровождения. В метаанализе (n=4999) НЯ сунитиниба при почечно-клеточном раке АГ всех степеней развилась у 21,6% (95% CI: 18,7–24,8%) больных, а АГ 3–4-й степени – у 6,8% (95% CI: 5,3–8,8%) [79]. В исследовании I–II фазы (n = 75) у больных диссеминированной иматиниб-резистентной ГИСО на фоне приема сунитиниба АГ (выше 150 /100 мм рт. ст.) развилась в 47% случаев [80]. В этом же исследовании I–II фазы (n = 75) у 11% больных ГИСО, резистентной к иматинибу, на фоне сунитиниба развилась кардиотоксичность, причем у 8% выявлена застойная сердечная недостаточность. У 28% больных было выявлено снижение фракции выброса левого желудочка [81]. В связи с этим рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с брадикардией. В отличие от сунитиниба, влияние регорафениба на удлинение интервала QT, снижение фракции выброса левого желудочка не было клинически значимым [82]. Профиль токсичности регорафениба отличается от профиля токсичности сунитиниба по ряду видов токсичности, и регорафениб может быть применен у пациентов, прекративших терапию сунитинибом из-за непереносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи терапии ГИСО привели к тому, что больные в настоящее время могут получать эффективное длительное лечение. В первой линии терапии препаратом выбора является иматиниб в двух последовательных дозировках 400 мг/сут и 800 мг/сут. Во второй линии терапии используется сунитиниб, а в третьей линии – регорафениб. При непереносимости сунитиниба во второй линии может быть применен регорафениб, обладающий лучшим профилем токсичности. В настоящее время нет достаточно весомых доказательств, позволяющих использовать

регорафениб во второй линии терапии ГИСО на основании статуса мутации гена c-KIT. Необходимы дальнейшие исследования, которые могли бы выделить лучшие биомаркеры эффективности терапии второй линии. Определение генотипа ГИСО для оптимального подбора

терапии следует считать обязательным. Выполнение повторных биопсий при прогрессировании заболевания может дать ценную информацию о статусе вторичных мутаций.



Поступила/Received 29.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sakurai S., Fukasawa T., Chong J. et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors. *Jpn. J. Cancer Res.* 1999;90:1321-1328.
2. Mazur M., Clark H. Gastric stromal tumors: R= reappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983;7:507-519.
3. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A., Barusevicius A. et al. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathology.* 1998;11:728-734.
4. Demetri G., Benjamin R., Blanke C. et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2007;5(Suppl. 2):S1-S29.
5. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F. et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor: Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathology.* 1998;152:1259-1269.
6. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
7. Arber D.A., Tamayo R., Weiss L.M. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathology.* 1998;28:498-504.
8. West R.B. et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am. J. Pathol.* 2004;165:07-113.
9. Polkowski M., Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2005;15:33-54.
10. Miettinen M., Sobin L., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005;29:52-68.
11. Miettinen M., Makhlof H., Sobin L. et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30:477-89.
12. Singer S., Rubin B., Fletcher A. et al. Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histological subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J. of Clin. Oncol.* 2002;20(18):3898-3905.
13. Fletcher C., Berman J., Corless C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human Pathology.* 2002;33(5):459-465.
14. Цыганова И.В., Анурова О.А., Мазуренко Н.Н. Морфологические особенности и критерии прогноза стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Архив патологии.* 2011;73(6):37-42. [Tsiganova I.V., Anurova O.A., Mazurenko N.N. Morphological features and criteria of stromal tumors prognosis of gastrointestinal tract. *Arhiv patologii.* 2011;73(6):37-42.] (In Russ.)
15. Joensuu H., Rutkowski P., Nishida T. et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(6):634-42.
16. Corless C.L., Heinrich M.C. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu. Rev. Pathol.* 2008;3:557-86.
17. Andersson J., Bümming P., Meis-Kindblom J.M. et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1573-1581.
18. Liu X.H., Bai C.G., Xie Q. et al. Prognostic value of KIT mutation in gastrointestinal stromal tumors. *World J. Gastroenterol.* 2005;11(25):3948-3952.
19. Antonescu C.R., Viale A., Sarraf L. et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin. Cancer Res.* 2004;10(10):3282-3290.
20. Blay J.Y. A decade of tyrosine kinase inhibitor therapy: Historical and current perspectives on targeted therapy for GIST. *Cancer Treat. Rev.* 2011;37:373-384.
21. Zalupski M., Metc B., Balcerzak S. et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus vs infusion in patients with soft tissue sarcomas. SWOG study. *Jour. Natl. Cancer Inst.* 1991;83:926-932.
22. Edmonson J., Maarks R., Buckner J. et al. Contrast of response to D-MAP plus sargamostin between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1999;18:abst 541.
23. Antman K., Crowley J., Balcerzak S. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1993;11:1276-1285.
24. van Oosterom A.T., Judson I.R., Verweij J. et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer.* 2002;38(Suppl. 5):83-87.
25. Van den Abbeele A.D. 18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI-571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001;20:362.
26. Verweij J., Casali P., Zalcberg J., Cesne A. et al. Early efficacy comparison of two doses of imatinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors: interim results of a randomized phase III trial from the EORTC-NCIC, ISG and AGITG. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;22:3272a.
27. Benjamin R., Rankin C., Fletcher C. et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;22:3271a.
28. Boikos S.A., Pappo A.S., Killian J.K. et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol.* 2016;2(7):922-928.
29. Никулин М.П., Архири П.П., Владимиров Л.Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2018;8:421-429. [Nikulin M.P., Archiri P.P., Vladimirova L.Yu. et al. Practical recommendations for the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2.* 2018;8:421-429.] (In Russ.)
30. Корнилова А.Г., Когония Л.М., Москин В.Г. и соавт. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: современная классификация, дифференциальная диагностика и факторы прогноза. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;3(47):12-16. [Kornilova A.G., Kogonia L.M., Moskin V.G. et al. Gastrointestinal stromal tumors: modern classification, differential diagnostics and prognosis factors. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2014;3(47):12-16.] (In Russ.)
31. Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G. et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer.* 2005;41(12):1751-1757.
32. De Matteo R., Ballman K., Antonescu C. et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9669):1097-1104.
33. Корнилова А.Г., Когония Л.М., Мазурин В.С. и соавт. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: что нового в терапии? *Сибирский онкологический журнал.* 2015;2:81-87. [Kornilova A.G., Kogonia L.M., Mazurin V.S. et al. Gastrointestinal stromal tumors: what is new in therapy? *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2015;2:81-87.] (In Russ.)
34. Адлейба С.Т., Когония Л.М., Мазурин В.С. Оптимизация методики лекарственной терапии больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями. *Российский биотерапевтический журнал.* 2018;17:2-3. [Adleiba S.T., Kogonia L.M., Mazurin V.S. Optimization of the method of drug therapy for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal.* 2018;17:2-3.] (In Russ.)
35. ESMO Update Clinical Practice Guidelines. *Ann. of Oncol.* 2012;23(Suppl. 7).
36. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(23):4342-4349.
37. Demetri G.D., et al. SU 11248, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib – resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Proceedings ASCO.* 2004;abstr. 3001.
38. Liegl B., Kepten I., Le C. et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J. Pathol.* 2008;216(1):64-74.
39. Van Glabbeke M., Verweij J., Casali P.G., et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5795-5804.
40. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Sunitinib (SU) response in imatinib resistance (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J. Clin. Oncol. ASCO Annual*

- Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2006;24(18S, Suppl.):Abstract. 9502.
41. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(33):5352–5359.
 42. George S., Blay J.I., Casali P.G. et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur. J. Cancer.* 2009;45:1959–68.
 43. Morgan J. et al. Patients with Imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to Sunitinib alate (SU11248). 17th ICACT, 2008, poster session.
 44. Demetri G.D., Heinrich M.C., Fletcher J.A. et al. Molecular target modulation, imaging, and clinical evaluation of gastrointestinal stromal tumor patients treated with sunitinib malate after imatinib failure. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5902–5909.
 45. Houk B.E., Bello C.L., Poland B., Rosen L.S., Demetri G.D., Motzer R.J. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66(2):357–371.
 46. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329–1338.
 47. Demetri G.D., Huang X., Garrett C.R. et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure. *J Clin Oncol.* 2008;26(15S):559s.
 48. Reichardt P., Kang Y., Ruka W. et al. Detailed analysis of survival and safety with sunitinib (SU) in a worldwide treatment-use trial of patients with advanced GIST. *J Clin Oncol.* 2008;26(15S):565s.
 49. Duffaud F., Ray-Coquard I., Marchal F. et al. Clinical experience with sunitinib (SU) in patients over age 65 with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective study from the French Sarcoma Group (FSG). *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl):abstr 10546.
 50. Chen Y.-Y., Yeh C.-N., Cheng C.-T. et al. Sunitinib for Taiwanese patients with gastrointestinal stromal tumor after imatinib treatment failure or intolerance. *World J Gastroenterol.* 2011;17(16):2113–2119.
 51. Li J., Gao J., Hong J., Shen L. Efficacy and safety of sunitinib in Chinese patients with imatinib-resistant or -intolerant gastrointestinal stromal tumors. *Future Oncol.* 2012;8(5):617–624.
 52. Shen L., Qin S., Sun Y. et al. Sunitinib in Chinese patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl):abstr e15208.
 53. George S., Reichardt P., Lechner T., Li S., Cohen D.P., Demetri G.D. Hypertension as a potential bi-omarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3180–3187.
 54. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R., Dallabrida S.M., Zurawski D., Nguyen L. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007;370(9604):2011–2019.
 55. Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1535–1542.
 56. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer.* 2008;99(3):448–454.
 57. Tielen R., Verhoef C., van Coevorden F. et al. Surgery after treatment with imatinib and/or sunitinib in patients with metastasized gastrointestinal stromal tumors: is it worthwhile? *World J Surg Oncol.* 2012;10:111.
 58. Raut C.P., Wang Q., Manola J. et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(2):407–415.
 59. Vincenzi B., Nannini M., Fumagalli E. et al. Imatinib dose escalation versus sunitinib as a second line treatment in KIT exon 11 mutated GIST: a retrospective analysis. *Oncotarget.* 2016 Oct 25;7(43):69412–69419.
 60. Hislop J., Mowatt G., Sharma P. et al. Systematic review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or best supportive care, for the treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(2):168–176.
 61. Guo T., Hajdu M., Agaram N.P. et al. Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KITAY502-3ins mutation: an in vitro mutagenesis screen for drug resistance. *Clin Cancer Res.* 2009;15(22):6862–6870.
 62. Rutkowski P., Bylina E., Klimczak A. et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure – one institution study. *BMC Cancer.* 2012;12:107.
 63. George S., Reichardt P., Lechner T., Li S., Cohen D.P., Demetri G.D. Hypertension as a potential bi-omarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3180–3187.
 64. Liegl B., Kepten I., Le C. et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol.* 2008;216(1):64–74.
 65. Deprimo S.E., Huang X., Blackstein M.E. et al. Circulating levels of soluble KIT serve as a bi-omarker for clinical outcome in gastrointestinal stromal tumor patients receiving sunitinib following imatinib failure. *Clin Cancer Res.* 2009;15(18):5869–5877.
 66. Hansson E.K., Amantea M.A., Westwood P. et al. PKPD modeling of VEGF, sVEGFR-2, sVEGFR-3, and sKIT as predictors of tumor dynamics and overall survival following sunitinib treatment in GIST. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2:e84.
 67. Moss K., Frost A., Steinbild S. et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:2658–67.
 68. George S., Wang Q., Heinrich M.C. et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2401–07.
 69. George S., Feng Y., von Mehren M. et al. Prolonged survival and disease control in the academic phase II trial of regorafenib in GIST: response based on genotype. *ASCO Meet. Abstr.* 2013;31:10511.
 70. Demetri G.D., Reichardt P., Kang Y.K. et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:295–302.
 71. Demetri G., Reichardt P., Kang Y.-K. et al. Final overall survival (OS) analysis with modeling of crossover impact in the phase III GRID trial of regorafenib vs placebo in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Journal of Clinical Oncology.* 2016 February;134(4 suppl):156–156.
 72. Starczewska A., Rusafa J.C., Desai K. et al. Prevalence of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the United Kingdom in different therapeutic lines: an epidemiologic model. *BMC Cancer.* 2014;14:364.
 73. Yeh C.N., Chen T.W., Tseng J.H., Liu Y.Y., Wang S.Y., Tsai C.Y., Chiang K.C., Hwang T.L., Jan Y.Y., Chen M.F. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment. *J Surg Oncol.* 2010;102:599–603.
 74. Gao J., Tian Y., Li J., Sun N., Yuan J., Shen L. Secondary mutations of c-KIT contribute to acquired resistance to imatinib and decrease efficacy of sunitinib in Chinese patients with gastrointestinal stromal tumors. *Med Oncol.* 2013;30:522.
 75. Yeh C.N., Chen M.H., Chen Y.Y. et al. A phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or a unresectable gastrointestinal stromal tumor harboring secondary mutations of exon 17. *Oncotarget.* 2017 Jul 4;8(27):44121–44130.
 76. Reichardt P., Kang Y.-K., Rutkowski P. Clinical Outcomes of Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Safety and Efficacy in a Worldwide Treatment-use Trial of Sunitinib. *Cancer.* 2015 May 1;121(9):1405–1413.
 77. Shah R.R., Morganroth J., Shah D.R. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf.* 2013;36(7):491–503.
 78. Chu D., Lacouture M.E., Weiner E., Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2009;7(1):11–19.
 79. Zhu X., Stergiopoulos K., Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2009;48(1):9–17.
 80. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet.* 2007;370(9604):2011–9.
 81. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009;6:465–477.
 82. Jones R.L., Bendell J.C., Smith D.C. et al. A phase I open-label trial evaluating the cardiovascular safety of regorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015;76(4):777–784.

Церитиниб в лечении ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого

К.К. ЛАКТИОНОВ, Е.В. РЕУТОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, и.о. зав. хирургическим отделением №13 (клинических биотехнологий) торако-абдоминального отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения №13 (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Церитиниб стал вторым после кризотиниба ингибитором тирозинкиназы ALK, зарегистрированным в РФ для лечения ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Позднее в РФ был зарегистрирован другой ингибитор ALK 2-го поколения – алектиниб. Таким образом, в российской клинической практике появилась возможность, во-первых, для продолжения таргетной терапии препаратами второго поколения после прогрессирования на кризотинибе, во-вторых, для назначения более активных препаратов в первую линию, обеспечивая наилучшие результаты лечения.

Ключевые слова: ALK, немелкоклеточный рак легкого, церитиниб

Для цитирования: Лактионов К.К., Реутова Е.В. Церитиниб в лечении ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). *Медицинский совет*. 2019; 10: 37-41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-37-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ceritinib in the treatment of ALK-positive patients with non-small-cell lung cancer

Konstantin K. LAKTIONOV, Elena V. REUTOVA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of Clinical Care, Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian

Federation, Acting Head of Surgical Unit No. 13 (Clinical Biotechnology), Thoraco-Abdominal Department, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Reutova Elena Valeryevna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgical Unit No. 13 (Clinical Biotechnology), Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Medical Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Ceritinib is the second ALK tyrosine kinase inhibitor after crizotinib, registered in the Russian Federation for the treatment of ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Later alectinib was registered. Thus, we have the opportunity, firstly, to continue targeted therapy with second-generation drugs after progression on crizotinib, and secondly, the appointment of more active drugs in the first line provides the best results of treatment.

Keywords: ALK, non-small-cell lung cancer, ceritinib

For citing: Laktionov K.K., Reutova E.V. Ceritinib in the treatment of ALK-positive patients with non-small-cell lung cancer. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 37-41. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-37-41>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Согласно общепринятой практике при диссеминированном неплоскоклеточном НМРЛ проводится молекулярно-генетическое тестирование опухолевой ткани с целью определения активирующих мутаций, в частности транслокации в гене киназы анапластической крупноклеточной лимфомы (*ALK*). В случае ее выявления показано назначение молекулярно-направленной или таргетной терапии, преимущество которой над стандартной химиотерапией неоспоримо [1]. Церитиниб – высокоселективный мощный ингибитор киназы анапластической лимфомы второго поколения. В доклинических исследованиях было показано, что церитиниб ингибирует активность *ALK*-киназы приблизительно в 20 раз мощнее, чем кризотиниб, и обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [2]. В одном из первых клинических исследований I фазы ASCEND-1 была продемонстрирована высокая противоопухолевая активность церитиниба. Непосредственный ответ составил 61,8%, лучшие результаты были в группе больных, не получавших ранее таргетной терапии, – 72,3%, с медианой времени до прогрессирования 18,4 мес., но и у предлеченных больных объективный ответ был 56,4%, медиана времени до прогрессирования – 6,9 мес. Ответ на таргетную терапию реализовался быстро, в течение 6,1 нед. [3].

Важным критерием в оценке эффективности препарата является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер и контролировать интракраниальные проявления болезни. Для *ALK*-позитивных больных метастатическое поражение головного мозга весьма характерно, диагностируется почти у половины пациентов [4]. Кризотиниб в этом отношении был не очень активен: часто первым признаком прогрессирования опухолевого процесса на фоне его приема было именно поражение головного мозга [5].

В исследовании ASCEND-1 церитиниб обеспечил контроль за интракраниальными проявлениями болезни у 78 (9%) нелеченных пациентов и 65 (3%) больных, получавших ранее ингибиторы *ALK*. Из 94 пациентов, включенных в ретроспективный анализ, 63 (67%) проводилось ранее облучение головного мозга. Лучевая терапия, независимо от сроков ее проведения, существенным образом не влияла на интракраниальную активность церитиниба. Из 11 пациентов с измеряемыми очагами в головном мозге, не получавших ранее лучевой терапии, у 6 зарегистрирована частичная регрессия этих метастазов [3].

Церитиниб подтвердил свою противоопухолевую активность в отношении вторичных мутаций резистентности (в частности, *L1196M*) к кризотинибу [6], высокую интракраниальную активность и, наряду с другим представителем второго поколения – алектинибом, стал стандартом второй линии таргетной терапии у *ALK*-позитивных больных.

Интересны результаты еще одного исследования II фазы ASCEND-3 [7]. В исследование включали пациентов (N = 124), ранее получивших от одной до трех линий химиотерапии, таргетная терапия ингибиторами *ALK* им не проводилась. Объективный ответ в этой популяции

больных составил 67,6%, медиана времени до прогрессирования – 16,6 мес., медиана выживаемости – 51,3 мес. [8]. Такие высокие результаты подтверждают несомненное преимущество молекулярно-направленной терапии у *ALK*-позитивных больных, исчерпавших все возможности стандартной химиотерапии. Данный факт представляется важным, поскольку в реальной клинической практике не всегда мы имеем результаты полного молекулярно-генетического тестирования перед началом лечения.

У 40% больных, включенных в исследование ASCEND-3, были метастазы в головной мозг (бессимптомные или неврологически стабильные). Это обстоятельство не повлияло на результат лечения церитинибом – контроль за болезнью для больных с и без поражения ЦНС составил 87,8 и 92,0%, 18-месячная выживаемость – 65,5 и 78,4% соответственно. Качество жизни, по оценке пациентов, на фоне терапии церитинибом улучшалось [8].

Мы привели данные, свидетельствующие о противоопухолевой активности церитиниба у предлеченных больных. Однако со временем показания к применению препарата расширились [9]. Основанием тому стали результаты нескольких рандомизированных клинических исследований, доказавших преимущество назначения ингибиторов киназ *ALK* 2-го поколения в первой линии.

В частности, исследование ASCEND-4 показало убедительное преимущество церитиниба по сравнению со стандартной комбинированной химиотерапией пеметрекседом и платиной с двукратным увеличением времени до прогрессирования – 16,6 мес. против 8,1 мес. (HR = 0,55, P<0,00001) соответственно [10].

Результаты были ожидаемы, поскольку в двух более ранних исследованиях (ASCEND-1 и ASCEND-3) медиана времени до прогрессирования церитиниба у нелеченных больных была схожей – 18,4 мес. [3, 8].

Хотя прямого сравнения церитиниба и кризотиниба не проводилось, полученные данные убедительно свидетельствуют в пользу церитиниба при назначении его в первую линию.

В исследовании ASCEND-4 общий интракраниальный ответ у больных с измеряемыми очагами, получавших церитиниб, был 72,7%, и у получавших химиотерапию – 27,3% [10]. Время до прогрессирования у больных с метастазами в головной мозг составило 10,7 и 6,7 мес. соответственно. Для больных без метастатического поражения головного мозга медиана времени до прогрессирования в группе терапии церитинибом достигла 26,3 мес. и 8,3 мес. в группе пациентов, получавших химиотерапию [10].

Во всех приведенных выше клинических исследованиях применялась стандартная доза церитиниба – 750 мг внутрь через 2 часа после еды, такой режим был сопряжен с частыми гастроинтестинальными побочными эффектами (диареей, тошнотой и рвотой) и гепатотоксичностью. Так, в исследовании ASCEND-4 диарея развивалась у 85% пациентов, тошнота – у 69% и рвота – у 66%, однако выраженная токсичность 3–4-й степени

регистрировалась редко – в 5, 3 и 5% случаев соответственно. Схожие данные были получены в исследовании ASCEND-5 [11]. Эти нежелательные явления были управляемы и обратимы на фоне сопроводительной терапии, в отдельных случаях требовался перерыв в лечении или редукция дозы. Гепатотоксичность проявлялась в основном бессимптомным повышением уровня печеночных ферментов [11].

Ранее на примере других пероральных ингибиторов тирозинкиназы было отмечено, что прием препарата вместе с едой улучшает его переносимость [12, 13]. Доклинические исследования церитиниба показали, что системная экспозиция его увеличивается при одновременном приеме с пищей. Это было подтверждено в исследованиях на здоровых добровольцах: прием церитиниба с низкокалорийной пищей (330 кал и 9 г жира) повышает концентрацию препарата в плазме (C_{max}). На основании этих фармакокинетических данных было определено, что необходимо избегать приема церитиниба в дозе 750 мг с пищей, т. к. возрастает риск экспозиционно-зависимой токсичности [14].

Желание улучшить переносимость терапии церитинибом, представление о его токсическом профиле, данные о влиянии приема пищи на биодоступность препарата привели к инициации открытого мультицентрового рандомизированного исследования ASCEND-8 [15]. Цель данного исследования – сравнить системную экспозицию и переносимость различных дозовых режимов церитиниба – 450 мг или 600 мг вместе с приемом нежирной пищи и 750 мг, принятых натощак, а также оценить их эффективность. Было рандомизировано 137 пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ. Треть больных (28,5%) ранее не получала системной противоопухолевой терапии, почти половина (48,2%) пациентов принимала кризотиниб. Подгруппы в исследовании в результате рандомизации были хорошо сбалансированы по основным параметрам: функциональному состоянию, стадии заболевания, предшествующей терапии. Фармакокинетические показатели максимальной (пиковой) концентрации препарата в плазме и области под кривой «концентрация в плазме – время» от нуля до 24 часов оказались сопоставимыми для 450 и 750 мг, в то время как для 600 мг результаты оказались примерно на 25% выше. Доза 450 мг, принятая с пищей, ассоциировалась с меньшей частотой гастроинтестинальных осложнений, практически вдвое реже развивалась диарея (43,2%), тошнота (29,5%) и рвота (18,2%); не было 3–4-й степени токсичности, серьезных нежелательных явлений, случаев прекращения терапии. Другие побочные эффекты: боли в животе, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы – также реже регистрировались в группе с 450 мг церитиниба. Изучаемые новые дозовые режимы не снижали частоту гепатотоксичности [15].

Таким образом, в исследовании ASCEND-8 было подтверждено, что церитиниб, принятый в дозе 450 мг с пищей, имеет системную экспозицию, подобную той, что наблюдается при приеме 750 мг натощак, кроме того, более низкая доза церитиниба (450 мг) снижает риск

развития диареи, тошноты и рвоты, обеспечивая более благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими дозовыми режимами. Следует также помнить, что на фармакокинетику препарата могут влиять другие медикаменты (ингибиторы/индукторы цитохрома Р-450 3А) [15].

Во второй части исследования сравнили эффективность различных дозовых режимов – 450, 600 и 750 мг/сут. И оказалось, что снижение дозы не повлияло на непосредственную эффективность церитиниба: объективный ответ был 78,1, 72,5 и 75,7% соответственно. Медиана длительности ответа – для первой группы не была достигнута (95% CI: 11,2-НД), для 600 и 750 мг составила 20,7, 15,4 мес. соответственно. Для дозы 450 мг максимальная интенсивность дозы равнялась 100% [16].

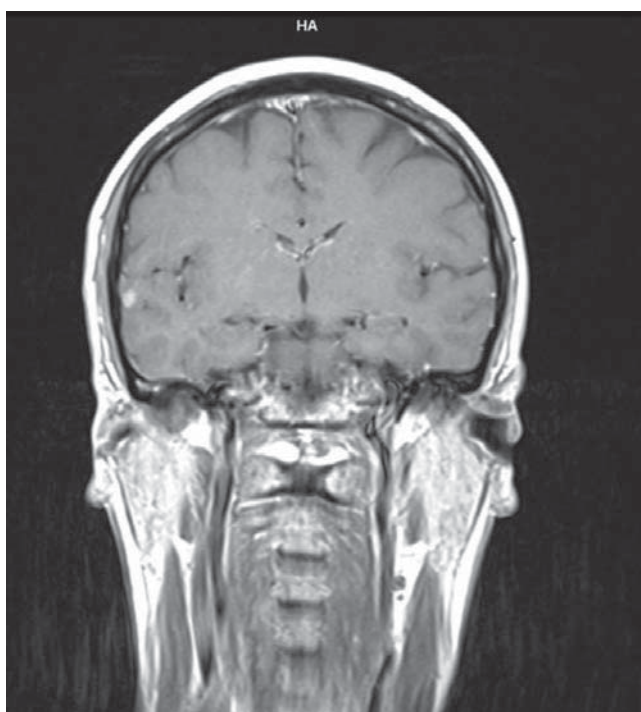
Полученные результаты стали достаточным основанием для внесения изменений в инструкцию по применению церитиниба: рекомендована доза 450 мг/сут внутрь во время еды (Инструкция по медицинскому применению препарата Зикадия® ЛП-004766 от 24.12.2018.). И это, помимо снижения токсичности, делает препарат более доступным с финансовой точки зрения.

Мы в своей клинике имеем небольшой опыт применения церитиниба и хотели бы привести три клинических случая, которые позволяют оценить клинические возможности препарата.

Клинический случай 1. Пациентка К., 40 лет, наблюдается в клинике с 2013 г. с диагнозом «Аденокарцинома левого легкого T_хN₃M₀, состояние после комбиниро-

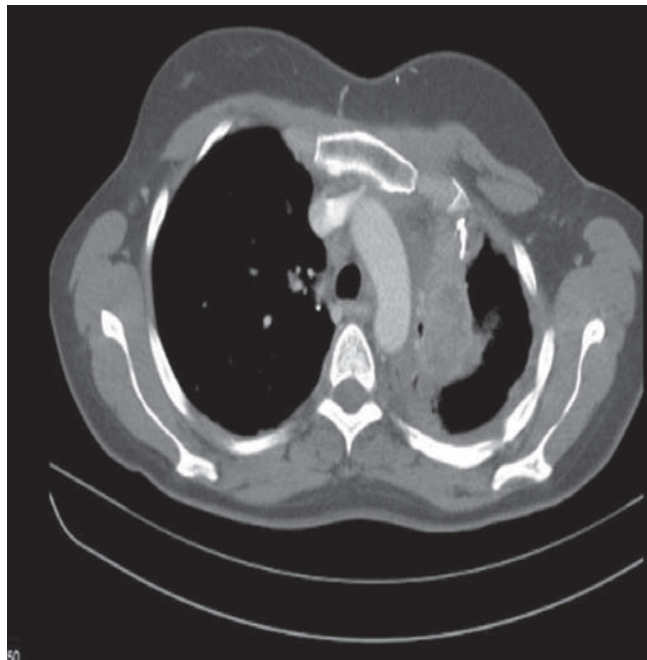
● **Рисунок 1.** КТ головного мозга до лечения церитинибом, 24.10.2013

● **Figure 1.** Cranial CT scan before ceritinib therapy, October 24, 2013



● **Рисунок 2.** КТ органов грудной клетки до лечения церитинибом, 24.10.2013

● **Figure 2.** Thoracic CT scan before ceritinib therapy, October 24, 2013



ванного лечения (02-04.2012)». Прогрессирование (05.2012): метастазы в шейно-надключичные лимфоузлы, состояние после 2 линий полихимиотерапии (ПХТ). Прогрессирование (09.2013): метастазы в головной мозг, лимфоузлы средостения (рис. 1, 2). По результатам молекулярно-генетического тестирования определена транслокация в гене *ALK* (*ALK+*).

В рамках клинического исследования в октябре 2013 г. пациентке была начата таргетная терапия церитинибом. При первом контрольном обследовании в декабре того же года зарегистрирован частичный эффект – полный эффект в головном мозге (рис. 3), частичная регрессия опухоли в грудной клетке (рис. 4). Длительность ответа составила 25 мес. до ноября 2015 г., когда вновь стали определяться метастазы в головном мозге, контроль за экстракраниальными проявлениями болезни при этом сохранялся. В соответствии с условиями протокола лечение церитинибом было прекращено, проведена лучевая терапия на весь головной мозг. В последующем пациентке было проведено три линии лекарственной терапии, включая кризотиниб, однако стойкой ремиссии добиться не удалось. С января 2017 г. больная получает ингибитор *ALK* 3-го поколения лорлатиниб, вновь достигнут частичный эффект, который сохраняется 26 мес.

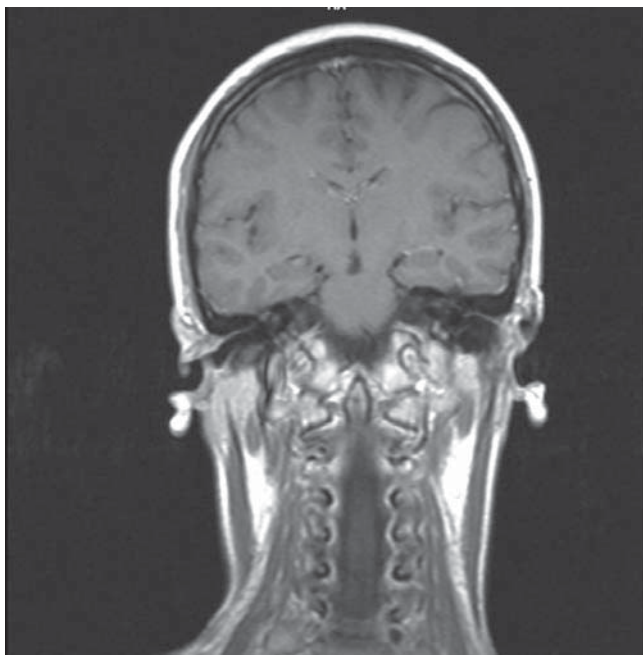
Клинический случай 2. Больная Г., 47 лет. Диагноз «Аденокарцинома верхней доли левого легкого T4N3M0, состояние после ПХТ (05-08.2013)». Прогрессирование (09.2013): метастатический плеврит, метастазы в кости, головной мозг, легкие, состояние после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на головной мозг (10.2013).

Опухоль *ALK+*. С ноября 2013 г. получает церитиниб. Достигнут частичный ответ (опухолевая масса уменьшилась на 79%). Таргетная терапия продолжается, длительность лечения – 64 мес.+

В обоих случаях назначение церитиниба позволило добиться стойкого общего и интракраниального объективных ответов у пациенток, получивших ранее стандартную химиотерапию.

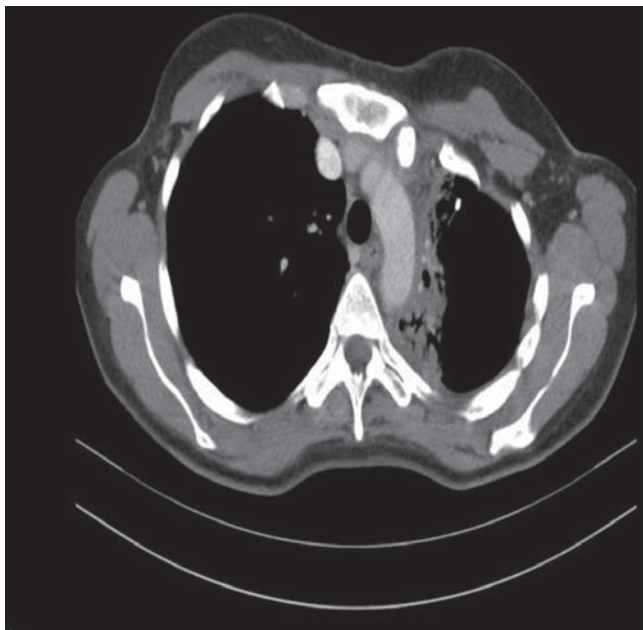
● **Рисунок 3.** КТ головного мозга в процессе терапии церитинибом, 24.12.2013

● **Figure 3.** Cranial CT scan during ceritinib therapy, December 24, 2013



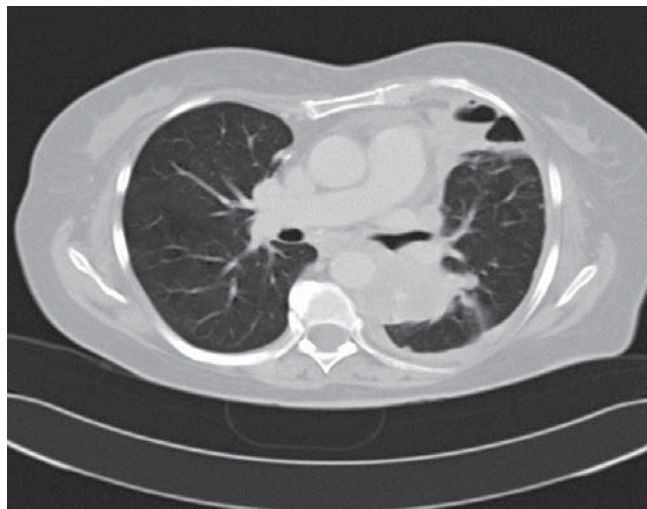
● **Рисунок 4.** В процессе терапии церитинибом, 24.12.2013

● **Figure 4.** In the course of ceritinib therapy, December 24, 2013

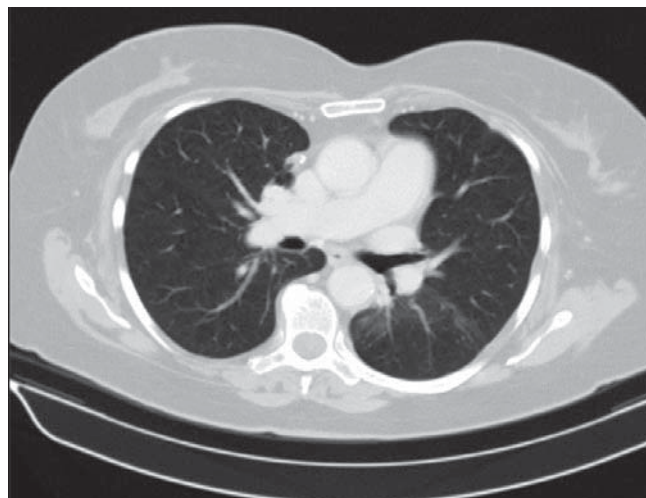


Клинический случай 3. Больная М. 1945 года рождения. Наблюдается с 2014 г. с диагнозом «Периферический рак левого легкого, метастазы в левое легкое, по плевре, метастатический плеврит слева, метастазы в лимфоузлах средостения, T4N2M1a, IV стадия» (рис. 5). Аденокарцинома умеренной степени дифференцировки, ALK+. С 21.04.2015 получает церитиниб. Частичная регрессия (уменьшение опухоли на 57%) (рис. 6). Длительность лечения 48 мес.+.

- **Рисунок 5.** КТ органов грудной клетки до лечения, 21.04.2015
- **Figure 5.** Chest CT scan before treatment, April 21, 2015



- **Рисунок 6.** КТ органов грудной клетки в процессе терапии церитинибом, 29.06.2017
- **Figure 6.** Chest CT scan during the course of ceritinib therapy, June 29, 2017



Появление новых эффективных препаратов, подобных церитинибу, позволит расширить наши возможности в терапии больных ALK-позитивным НМРЛ, улучшит результаты, а новый дозовый режим – 450 мг/сут с приемом пищи снизит частоту побочных эффектов, делает длительное лечение более комфортным для пациентов.



Поступила/Received 30.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации АОР по терапии рака легкого http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_legkogo.pdf. [AOR clinical guidelines for the lung cancer treatment http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_legkogo.pdf.] (In Russ).
2. Santarpia M., Daffinà M.G., D'Aveni A. et al. Spotlight on ceritinib in the treatment of ALK+ NSCLC: design, development and place in therapy. Drug Design, Development and Therapy, 2017.
3. Kim D.W., Mehra R., Tan D.S.W. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):452-463.
4. Preusser M., Winkler F., Valiente M., et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open.* 2018;3:e000262. doi:10.1136/esmoopen-2017-000262.
5. Katayama R., Khan T.M., Benes C., et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(18):7535-7540.
6. Friboulet L., Li N., Katayama R. et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014 June;4(6):662-673.
7. Felip E., Nishio M., Orlov S. et al. Phase II study of ceritinib in ALK-inhibitor (ALKi)-naïve patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer: final efficacy and safety results from ASCEND-3. *ESMO.* 2018;abstract LBA57.
8. Felip E., Orlov S., Park K. et al. Phase 2 study of ceritinib in ALK-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM). *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 6):416-454.
9. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-broadens-ceritinib-indication-previously-untreated-alk-positive-metastatic-nscl>.
10. Soria J.C., Tan D.S., Chiari R., et al: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389:917-929.
11. Shaw A.T., Kim T.M., Crinò L. et al. ASCEND-5: a randomised, phase 3 study of ceritinib versus chemotherapy in adult patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer, previously treated with chemotherapy and crizotinib. *Lancet Oncol.* 2017;18:874-886.
12. GLEEVEC (imatinib mesylate) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2001.
13. Abbas R., Hug B.A., Leister C., Gaaloul M.E., Chalon S., and Sonnichsen D. A phase I ascending single-dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib (SKI-606) in healthy adult subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69:221-227.
14. Lau Y.Y., Gu W., Lin T., Song D., Yu R., and Scott J.W. Effects of meal type on the oral bioavailability of the ALK inhibitor ceritinib in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:559-566.
15. Cho B.C., Kim D.W., Bearz A. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(Issue 9):1357-1367.
16. Cho B.C., Obermannova R., Bearz A. et al. Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/day or 600 mg/day) With Food vs 750 mg/day Fasted in Patients With ALK-Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From ASCEND-8 Study. *J Thorac Oncol.* 2019 Mar 6;pii: S1556-0864(19)30195-9.

Ингибиторы циклин-зависимых киназ:

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

И.Б. КОНОНЕНКО¹, А.В. СНЕГОВОЙ¹, В.Ю. СЕЛЬЧУК²¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Конonenko Инесса Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Снеговой Антон Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сельчук Владимир Юрьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное в мире онкологическое заболевание. За последнее десятилетие научные достижения и новые способы лечения РМЖ значительно улучшили прогноз. Появление ингибиторов циклин-зависимой киназы (CDK) изменило парадигму лечения метастатического гормон-рецептор-положительного HER2 негативного (ГР+HER2-) РМЖ. За последние 4 года Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрено три низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. Изучение этих препаратов в комбинации с эндокринотерапией в рандомизированных клинических исследованиях MONALEESA, PALOMA и MONARCH продемонстрировало впечатляющие результаты у женщин с ГР+ HER2 негативным РМЖ в пре- или постменопаузе. В российские стандарты включено два низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб и палбоциклиб. В этом обзоре представлены данные о клинической эффективности и токсичности, возникающей при использовании ингибиторов CDK4/6 с эндокринотерапией. Несмотря на схожий спектр токсичности, ингибиторы циклин-зависимых киназ отличаются по выраженности и некоторым видам нежелательных явлений. Практически все побочные эффекты, связанные с ингибиторами CDK 4/6, предсказуемы и быстро обратимы после приостановки терапии или редукции дозы препаратов. По мнению большинства экспертов, тщательное наблюдение за пациентом на фоне терапии ингибиторами CDK 4/6 позволяет своевременно провести коррекцию лечения и тем самым снизить риск тяжелых осложнений. Такой подход применялся во всех клинических исследованиях и рекомендован ведущими экспертными комиссиями для рутинной практики.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, циклин-зависимые киназы, ингибиторы CDK 4/6, эффективность, побочные эффекты, мониторинг

Для цитирования: Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Сельчук В.Ю. Ингибиторы циклин-зависимых киназ: эффективность и безопасность. Медицинский совет. 2019; 10: 42-55. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-42-55>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cyclin-dependent kinase inhibitors:

EFFICACY AND SAFETY

Inessa B. KONONENKO¹, Anton V. SNEGOVOI¹, Vladimir Yu. SELCHUK¹¹ Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., b. 1

Author credentials:

Kononenko Inessa Borisovna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Outpatient Chemotherapy (day hospital), Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Snegovoi Anton Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Outpatient Chemotherapy (day hospital), Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Selchuk Vladimir Yurievich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Breast Cancer is the most common type of cancer worldwide. Scientific advances and new ways of treating have significantly improved the prognosis of breast cancer in recent decades. The emergence of modern cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitors has changed the treatment paradigm for metastatic hormone receptor (HR)-positive breast cancer. In the past four years, the CDK4/6 inhibitors, ribociclib, palbociclib and abemaciclib, received their first FDA approval for the treatment of Hormone Receptor (HR)-positive and Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-negative breast cancer after showing significant improvements in progression-free survival in the PALOMA, MONALEESA and the MONARCH randomized clinical trials, respectively. In the Russian standards for the treatment of metastatic HR positive and HER2-negative breast cancer are included two inhibitors of CDK4/6 – ribociclib, palbociclib.

This review summarizes the background of clinical efficacy and potential toxicities seen with the use CDK4/6 inhibitors with endocrine treatment in pre- or postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Despite the similar toxicities, inhibitors of cyclin-dependent kinases differ in their severity and some types of adverse events. Most hematologic abnormalities seen with CDK4/6 inhibitors are not complicated and are adequately managed with standard supportive care and dose adjustments when indicated.

This review focuses on the practical management of adverse events associated with CDK4/6 inhibitors.

Keywords: metastatic breast cancer; cyclin-dependent kinases; cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors; efficiency, side effects

For citing: Kononenko I.B., Snegovoi A.V., Selchuk V.Yu. Cyclin-dependent kinase inhibitors: efficacy and safety. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 42-55. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-42-55>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Рак молочной железы (PMЖ) – наиболее распространенное в мире онкологическое заболевание. В 2018 г. зарегистрировано более 2 млн новых случаев [1]. За последнее десятилетие научные достижения и новые способы лечения PMЖ значительно улучшили прогноз. Однако метастатический PMЖ остается нерешенной проблемой в онкологии. Средняя продолжительность жизни при развитии отдаленных метастазов PMЖ составляет примерно 3 года, а 5-летняя выживаемость – около 25% [2, 3].

Лечение метастатического PMЖ практически всегда непрерывное, и поэтому сохранение удовлетворительного качества предстоящей жизни пациента является приоритетным критерием эффективности любой инновационной терапии. Дезэскалация химиотерапии у пациентов с метастатическим HR+HER2 негативным PMЖ – одно из главных достижений в онкологии последнего десятилетия. Разработка таргетных препаратов, регулирующих клеточный цикл в опухолевой клетке, позволила реализовать две главные задачи в лечении таких пациентов – увеличение показателя выживаемости и сохранение удовлетворительного качества жизни, даже при наличии висцеральных метастазов.

Клеточный цикл представляет собой сложную последовательность событий, предшествующих делению (митоз) или гибели клетки (апоптоз). Этот процесс включает в себя четыре следующие одна за другой фазы. Как представлено на рисунке 1, после фазы деления клетка «вступает» в пресинтетический период (фаза G₁). На этом этапе происходит синтез РНК и белков, необходимых для репликации ДНК. Затем наступает фаза S, во время которой происходит синтез ДНК. В фазе G₂ клетка готовится к делению, и клеточный цикл завершается митозом.

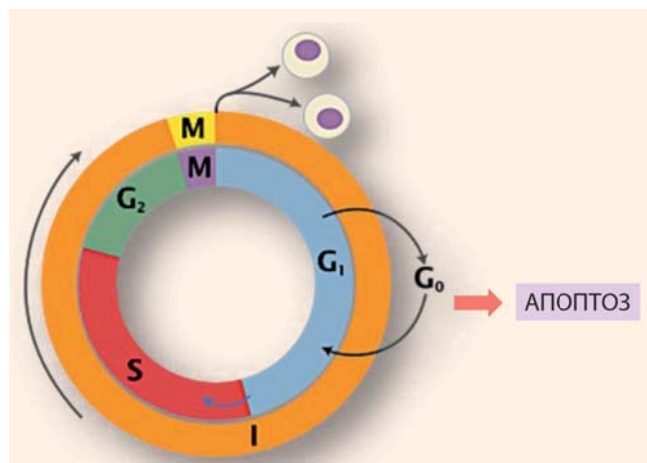
После митоза цикл повторяется вновь. Однако существует период клеточного цикла, в течение которого клетка не делится и находится в состоянии покоя (фаза G₀) [4].

Качественное завершение каждой фазы клеточного цикла и регуляция пролиферации в нормальных клетках происходят благодаря наличию в клеточном цикле контрольных или, как еще иногда их называют, «сверочных точек» (checkpoints). Такие «точки» находятся на границе перехода между фазами G₁/S и G₂/M. Если клетка «проходит» контрольную точку, то она продолжает «двигаться» по клеточному циклу. Если же какие-либо обстоятельства, например повреждение ДНК, мешают пройти через «пункт контроля», то другая фаза цикла не наступает до тех пор, пока не будут устранены препятствия. Одна из основных контрольных точек существует в фазе G₁, где происходит «сверка» ДНК перед вхождением в S-фазу. Таким образом, остановка клеточного цикла, которая контролируется генами p53, Rb и ингибиторами циклин-зависимых киназ (p21, p16, ARF, p27), не позволяет делиться поврежденной клетке и предоставляет время для репарации ДНК. После репарации ДНК клетка вновь вступает в цикл деления (G₀ G₁ S). Если повреждения ДНК устранить невозможно, клетка из фазы G₀ переходит в апоптоз (рис. 1).

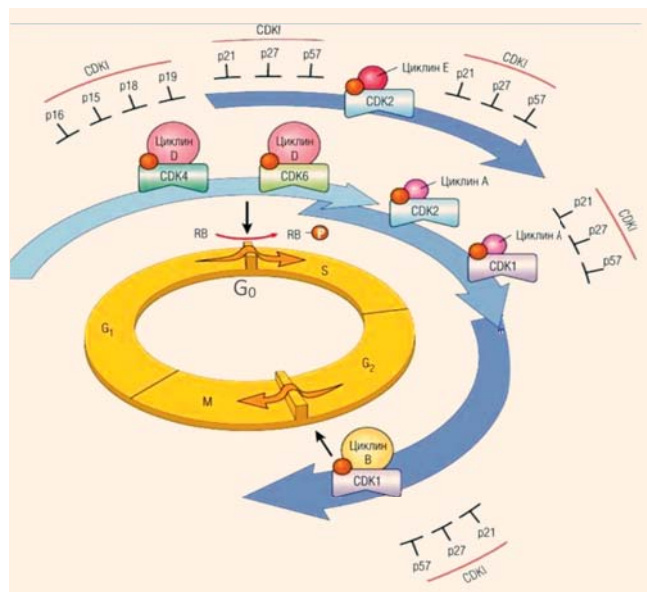
Регуляция клеточного цикла и переход в каждую фазу осуществляются путем периодической активности последовательно сменяющих друг друга циклин-зависимых киназ (CDK) [5, 6]. Эти ферменты активируются в присутствии соответствующей субъединицы – белка циклина. Для каждой CDK существует один или несколько циклинов, способных образовывать с ней комплексы. Уровень циклинов меняется в ходе клеточного цикла, в основном за счет контроля транскрипции. Таким образом, в каждой стадии клеточного цикла активен определенный комплекс циклин-CDK (рис. 2).

Комплекс циклин D – CDK4/6 фосфорилирует белки, необходимые для прохождения клеткой пресинтетического периода (G₁) и перехода из фазы G₁ в S фазу. Также эти белки обеспечивают «возврат» клетки к клеточному циклу из G₀ фазы.

● **Рисунок 1.** Клеточный цикл
● **Figure 1.** Cell cycle



● **Рисунок 2.** Регуляция клеточного цикла
● **Figure 2.** Cell cycle regulation



Важным этапом является процесс фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb) в клетке. В покоящихся клетках белок Rb связан с комплексом E2F-DP (белок транскрипционного фактора и димеризованный партнер белка). Связанный комплекс (Rb-E2F-DP) ограничивает способность клеток к репликации ДНК [7–11]. При фосфорилировании белка Rb происходит освобождение транскрипционного фактора E2F из состава комплекса. Затем E2F транспортируется из цитоплазмы в ядро и инициирует экспрессию большой группы генов, ответственных за синтез дезоксирибонуклеотидов, репликацию ДНК, белков циклинов E, A, B и CDK2 [12–14].

Нарушение контроля на любом этапе клеточного цикла может стать причиной нерегулируемой пролиферации клеток.

Поскольку циклин D-CDK4/6 осуществляет ключевую роль в фосфорилировании Rb, ингибирование именно этого белка признано одним из основных механизмов,

останавливающих деление клетки [10, 13]. Сигнальный путь циклин D-CDK4/6- Rb представлен на рисунке 3.

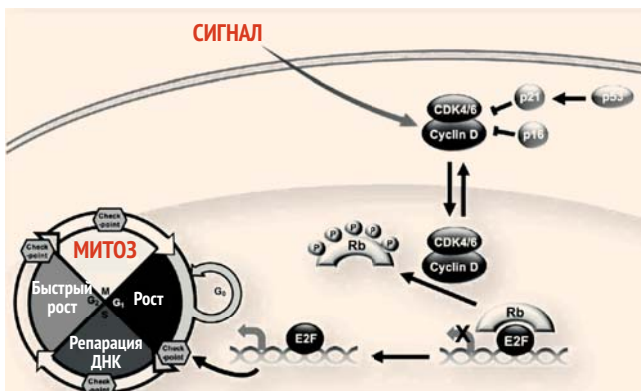
Благодаря успешным результатам экспериментального и клинического изучения ингибиторов циклин-зависимых киназ арсенал противоопухолевой терапии РМЖ пополнился принципиально новым классом препаратов. Механизм действия пероральных ингибиторов обусловлен селективным подавлением активности «мотора» клеточного цикла [6].

Препараты ингибируют сформированный комплекс циклин D – CDK4/6, что приводит к гипофосфорилированию белка pRb и уменьшению экспрессии генов, контролирующих клеточный цикл (рис. 4).

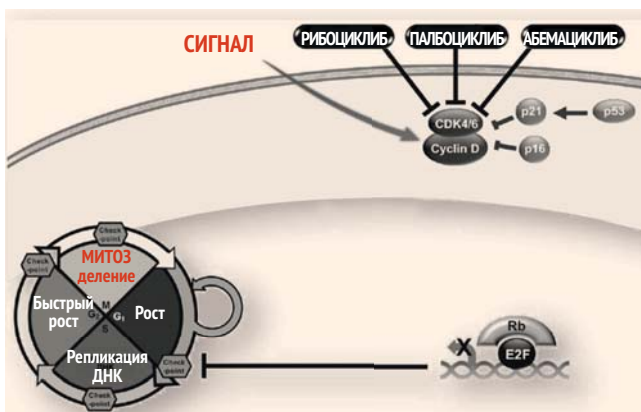
Таким образом, снижается активность сигнального пути Rb-E2F-DP и фактора транскрипции E2F. Помимо этого, восстанавливается процесс контроля в «сверочной точке» G₁/S, и клетки с нестабильным геномом подвергаются апоптозу.

В экспериментах на клетках РМЖ ингибиторы CDK4/6 продемонстрировали наибольшую активность по отношению к опухолям люминального типа. Возможно, это связано с тем, что эстрогеновые рецепторы в дополнение к классическому эстроген-зависимому пути могут влиять на транскрипционные процессы путем активации гена циклина D [15].

● **Рисунок 3.** Циклин D-CDK4/6 Rb сигнальный путь
● **Figure 3.** Cyclin D-CDK4/6 Rb signalling pathway



● **Рисунок 4.** Механизм действия пероральных ингибиторов CDK4/6
● **Figure 4.** Mechanism of action of oral CDK4/6 inhibitors



● **Таблица 1.** Результаты исследований комбинированной терапии у пациентов с метастатическим ГР+ HER2 негативным РМЖ
 ● **Table 1.** Results of combination studies in patients with metastatic HRP+ HER2 negative breast cancer

| Исследование | Исследуемая группа больных | N | Линия терапии | Режимы | Выживаемость без прогрессирования (месяцы) |
|---------------------------|--|-----|--|--|--|
| PALOMA-2 ¹⁹ | Постменопауза | 666 | Первая | Палбоциклиб + летрозол vs летрозол | 24,8 14,5 |
| PALOMA-3 ²⁰ | Постменопауза Пременопауза Перименопауза | 521 | Вторая или более поздняя | Палбоциклиб + фулвестрант vs фулвестрант | 9,5 4,6 |
| MONALEESA-2 ²¹ | Постменопауза | 668 | Первая | Рибоциклиб + летрозол vs летрозол | 25,3 16,0 |
| MONALEESA-7 ²² | Пременопауза Перименопауза | 672 | Первая | Рибоциклиб + летрозол + гозерелин vs летрозол + гозерелин | 23,8 13,0 |
| MONARCH-2 ²³ | Постменопауза Пременопауза Перименопауза | 669 | Прогрессирование во время нео/адъювантной ЭТ, ≤ 12 мес. после окончания адъювантной ЭТ или во время 1-й ЭТ линии | Абемациклиб + фулвестрант vs фулвестрант | 16,4 9,3 |
| MONARCH-3 ²⁴ | Постменопауза | 493 | Первая | Абемациклиб + анастрозол или летрозол vs анастрозол или летрозол | не достигнута 14,7 |

Важность сигнального пути циклин/CDK/Rb при люминальных формах РМЖ описана в Атласе ракового генома [16].

При люминальном А- и В-подтипе намного чаще наблюдаются мутации, приводящие к активации CDK. Амплификация циклина D1 встречалась в 29% и 58%, а CDK4 – в 14% и 25% опухолей люминального подтипа А и В соответственно. Также было показано, что опухоли люминального А-подтипа характеризуются утратой гена CDKN2C, который кодирует белок – ингибитор CDK (p16INK4a) [17].

Согласно доклиническим экспериментам на 47 клеточных линиях РМЖ человека, геномная активность ERα сохраняется и обеспечивает CDK4/E2F-зависимую транскрипционную программу, даже в условиях эстрогенной депривации. Таким образом, чувствительность гормон-рецептор-положительных клеточных линий РМЖ к ингибиторам циклин-зависимых киназ стала главным аргументом для изучения этой группы препаратов в сочетании с эндокринотерапией [17, 18].

Ожидания успешных результатов применения такой комбинации оправдались на этапе клинических исследований. В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с ГР+ HER2 негативным метастатическим РМЖ в пре- и постменопаузальном периоде жизни. Впервые за много лет при данном биологическом подтипе были представлены такие впечатляющие результаты. В *таблице 1* указаны основные клинические исследования III фазы, в которых оценивали эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим ГР+ HER2 негативным РМЖ [19–25].

В настоящее время ингибиторы циклин-зависимых киназ в комбинации с летрозолом или фулвестрантом признаны терапией выбора у женщин с ГР+ и HER2 негативным метастатическим РМЖ [25].

Эффективность ингибиторов циклин-зависимых киназ в сочетании с эндокринотерапией у женщин с висцеральными

ми метастазами позволяет рассматривать такую инновационную комбинацию в качестве альтернативы химиотерапии.

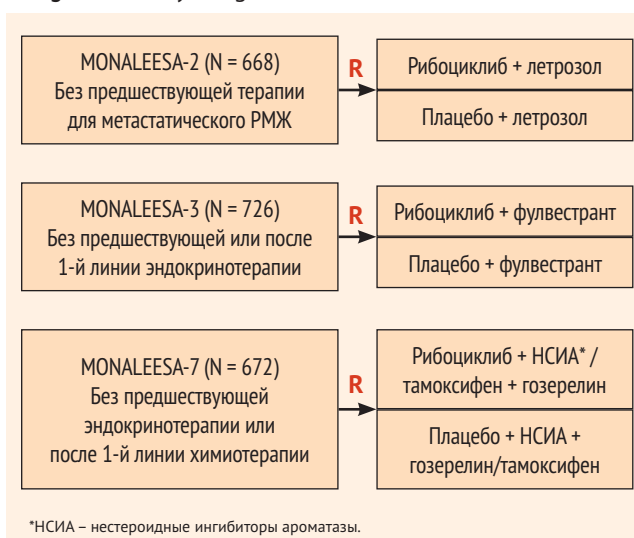
Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрено три низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. В российские стандарты по лечению метастатического ГР+ HER2 негативного РМЖ включено пока два низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – это рибоциклиб и палбоциклиб.

Практическое применение инновационных препаратов стало более доступным после включения рибоциклиба в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [26].

Эффективность и безопасность рибоциклиба изучены в трех клинических исследованиях III фазы, дизайн которых представлен на *рисунке 5* [21, 27, 28].

● **Рисунок 5.** Дизайн исследований

● **Figure 5.** Study design



● **Таблица 2.** Выживаемость без прогрессирования в исследовании MONALEESA-3

● **Table 2.** Progression-free survival in MONALEESA-3 study

| Пациенты с метастатическим ГР+ HER2 негативным РМЖ (n = 726) | Рибоциклиб + фулвестрант | Плацебо + фулвестрант |
|--|--------------------------|-----------------------|
| Первая линия эндокринотерапии (месяцы) | Медиана не достигнута | 18,3 |
| Вторая линия эндокринотерапии (месяцы) | 14,6 | 9,1 |

В регистрационном исследовании III фазы MONALEESA-2 продемонстрировано практически двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования при сочетании рибоциклиба с летрозолом (25,3 мес.) по сравнению с монотерапией летрозолом (16 мес.) в первой линии терапии у женщин в постменопаузе с распространенным ГР+ HER2 негативным РМЖ [19]. Период наблюдения в этом исследовании составил более 2 лет (26,4 мес.).

В 2018 г. FDA одобрило применение рибоциклиба в первой линии терапии у пациенток в пре-/перименопаузе с метастатическим ГР+ HER2 негативным РМЖ на основании исследования MONALEESA-7. Таргетный препарат изучался в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСИА) или тамоксифеном. Всем женщинам в этом исследовании была назначена овариальная супрессия. В результате было отмечено двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования в группе с рибоциклибом по сравнению с теми, кто получал только НСИА/тамоксифен + овариальная супрессия (27,5 и 13,8 мес. соответственно) [27, 28].

Результаты исследования MONALEESA-3 показали, что рибоциклиб можно эффективно сочетать не только с ингибиторами ароматазы, но и с фулвестрантом. Медиана наблюдения была 20,4 мес. В этом исследовании проводилась оценка комбинированной терапии в первой и второй линии. При назначении такой терапии в первой линии медиана выживаемости без прогрессирования не была достигнута на момент последней оценки. В то же

время в группе назначения только фулвестранта она составила 18,3 мес. Во второй линии комбинированная терапия оказалась почти в 1,5 раза лучше по сравнению с монотерапией фулвестрантом (ВБП 14,6 и 9,1 мес. соответственно). Результаты исследования MONALEESA-3 представлены в *таблице 2* [29].

Во всех исследованиях MONALEESA были проанализированы данные пациентов, представляющих особый интерес. Более половины больных в каждом исследовании имели метастазы в висцеральные органы (легкие, печень). В протокол MONALEESA-3 включали пациентов с метастазами в головной мозг. Во всех трех исследованиях подгрупповой анализ показал, что при добавлении ингибиторов CDK 4/6 к эндокринотерапии выигрывают все пациенты, независимо от типа метастазов.

Результаты представлены в *таблице 3* [30].

Можно с уверенностью сказать, что концепция сочетания эндокринотерапии с ингибиторами CDK 4/6 приобрела новый виток развития в реализации одной из важных задач терапии у таких пациентов – удлинение периода времени до назначения химиотерапии. И это стало возможным за счет достижения стойких и длительных ремиссий [25].

Еще одним убедительным аргументом для более активного внедрения новой стратегии в клиническую практику является доказанная безопасность. Пероральный прием этих препаратов в ежедневном режиме хорошо переносится большинством пациентов. Несмотря на схожий спектр токсичности, ингибиторы циклин-зависимых киназ отличаются по выраженности и некоторым видам нежелательных явлений.

В *таблице 4* представлены основные виды нежелательных явлений ингибиторов CDK 4/6 и их выраженность [31, 32].

Исследования показали, что незначительные различия могут быть связаны с разной избирательностью воздействия на ферменты CDK4 и CDK6 [33].

Например, палбоциклиб и рибоциклиб в большей степени ингибируют фермент CDK6, что чаще приводит к лейкопении и нейтропении по сравнению с абемациклибом [34, 35].

● **Таблица 3.** Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследованиях MONALEESA-2, -3, -7 у пациентов с/без метастазов в висцеральных органах

● **Table 3.** Median progression-free survival (PFS) in MONALEESA-2,3,7 studies in patients with/without visceral metastases

| | MONALEESA-2 медиана ВБП (месяцы) | | MONALEESA-3 медиана ВБП (месяцы) | | MONALEESA-7 медиана ВБП (месяцы) | |
|-----|---|---------|--|---------|---|---------|
| | Рибоциклиб | Плацебо | Рибоциклиб | Плацебо | Рибоциклиб | Плацебо |
| ВМ | 24,9 | 13,4 | Медиана не достигнута | 16,5 | 23,8 | 10,4 |
| | ОР (95% ДИ) 0,54 (0,41–0,71) $4,08 \cdot 10^{-6}$ | | ОР (95% ДИ) 0,60 (0,04–0,91) P-value 0,007 | | ОР (95% ДИ) 0,51 (0,37–0,70) $1,39 \cdot 10^{-5}$ | |
| БВМ | 25,3 | 18,2 | Медиана не достигнута | 21,9 | 27,5 | 19,3 |
| | ОР (95% ДИ) 0,63 (0,41–0,90) P-value 0,005 | | ОР (95% ДИ) 0,53 (0,30–0,91) P-value 0,010 | | ОР (95% ДИ) 0,61 (0,38–0,98) P-value 0,020 | |

ВМ – висцеральные метастазы, БВМ – без висцеральных метастазов.

● **Таблица 4.** Основные виды нежелательных явлений ингибиторов CDK 4/6 и их выраженность («+»)

● **Table 4.** Main types and severity («+») of adverse events during CDK 4/6 inhibitor-based treatment

| Осложнения | Палбоциклиб | Рибоциклиб | Абемациклиб |
|--|-------------|------------|-------------|
| Нейтропения | +++ | +++ | ++ |
| Анемия | ++ | ++ | ++ |
| Тромбоцитопения | + | | + |
| Увеличение уровня АЛАТ/АсАТ и/или билирубина | Нет данных | + | ++ |
| Диарея | + | + | +++ |
| Удлинение QT | Нет данных | + | Нет данных |
| Слабость | + | + | +++ |
| Тошнота | + | ++ | ++ |
| Тромбозмболии | + | Нет данных | Нет данных |

Нейтропения – самый частый побочный эффект препаратов этой группы. Такая избирательность гематологической токсичности связана с особенностями гранулоцитарного гепомоза. Нейтропения, возникающая на фоне ингибиторов CDK6, отличается от нейтропении, индуцированной химиотерапией. В большинстве случаев количество нейтрофилов восстанавливается в течение 5–7 дней после приостановки терапии [36].

Данный факт был подтвержден в экспериментальных работах с помощью исследования мононуклеаров костного мозга человека (hBMNC) *in vitro*. Авторы показали, что палбоциклиб индуцирует лишь остановку клеточного цикла [37].

Кроме гематологических осложнений в исследованиях встречались такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, астения и диарея. В случае терапии рибоциклибом и палбоциклибом эти явления наблюдались реже и в более легкой степени по сравнению с абемациклибом [24]. К редким осложнениям относятся также удлинение интервала QT и бессимптомное повышение сывороточных уровней аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) [20, 38–42].

Удлинение интервала QT больше ассоциируется с рибоциклибом. По данным клинического исследования MONALEESA-2, в группе комбинированной терапии (рибоциклиб + летрозол) удлинение интервала QT отмечалось крайне редко – лишь в 3,3% случаев [34, 39, 43–44].

Большинство побочных эффектов в исследованиях с ингибиторами циклин-зависимых киназ наблюдалось в течение первых 3 мес. терапии, и в дальнейшем их частота значительно снижалась. Однако некоторые нежелательные явления наблюдались и в более поздние сроки, например лекарственное поражение печени.

Бессимптомное повышение сывороточных уровней АЛАТ и АсАТ в большинстве случаев наблюдалось в первые 6 мес. Повышение этих биохимических показателей

часто было единственным маркером гепатотоксичности. Увеличение уровня общего билирубина наблюдалось крайне редко [20, 24, 34, 39, 45].

Проведенные исследования и наш клинический опыт свидетельствуют о предсказуемом, обратимом и легко управляемом профиле безопасности ингибиторов CDK 4/6. Дело в том, что здоровые клетки, которые временно пребывают в фазе покоя, на фоне терапии ингибиторами циклин-зависимых киназ сохраняют свою жизнеспособность. После прекращения воздействия препарата в запланированный интервал 28-дневного цикла терапии клетки выходят из фазы покоя, преодолевают контрольную точку G1/S и возобновляют клеточный цикл. В этих же условиях большинство злокачественных клеток не способны преодолеть «сверку», поэтому из фазы G0 они переходят в апоптоз [37].

По мнению большинства экспертов, тщательное наблюдение за пациентом на фоне терапии ингибиторами CDK 4/6 позволяет своевременно провести коррекцию лечения и тем самым снизить риск осложнений. Такой подход применялся во всех клинических исследованиях и рекомендован ведущими экспертными комиссиями для рутинной практики [19, 20, 22–24, 42].

Клинико-лабораторный мониторинг выполняется до начала терапии и в период приема ингибиторов CDK. Частота выполнения диагностических процедур, указанных в таблице 5, согласуется с международными клиническими рекомендациями [46].

В случае развития нежелательного явления в зависимости от степени тяжести рекомендовано или продолжать, или временно прекращать лечение, или отменять ингибитор циклин-зависимых киназ. Снижение дозы препарата при возобновлении терапии может потребоваться, если побочный эффект был расценен как 3-я степень в соответствии с критериями токсичности по шкале NCIC-CTC.

Существует два уровня редукции доз ингибиторов циклин-зависимых киназ, как указано в таблице 6. Следует отметить, что удобная форма выпуска рибоциклиба (таблетки по 600, 400, 200 мг) значительно упрощает коррекцию терапии.

В исследованиях было показано, что приостановка лечения ингибиторами циклин-зависимых киназ и/или снижение дозы препарата позволяет избежать развития более тяжелых побочных эффектов. Примечательно то, что коррекция терапии в этом случае не приводит к потере эффективности лечения [23, 24, 39, 47–49].

Влияние редукции дозы ингибитора CDK на эффективность лечения было изучено в дополнительных анализах исследований MONALEESA-2, -3 и -7. Результаты были представлены в 2018 г. на симпозиуме по вопросам РМЖ в Сан-Антонио [49]. В анализ были включены пациенты, не получавшие предшествующей эндокринотерапии по поводу метастатического заболевания. Снижение дозы рибоциклиба выполнялось в соответствии с клиническими рекомендациями, предусматривающими два уровня редукции с 600 до 400 мг и с 400 до 200 мг на прием. Медиана времени до первой редукции дозы составила 2–3 мес. от

● **Таблица 5.** Клинико-лабораторный мониторинг на фоне терапии ингибиторами циклин-зависимых киназ в комбинации с эндокринотерапией [32]

● **Table 5.** Clinical and laboratory monitoring during therapy with cyclin-dependent kinase inhibitors in combination with endocrine-therapy [32]

| Вид осложнения | Показатели для мониторинга | Мониторинг осложнений при лечении палбоциклибом | Мониторинг осложнений при лечении рибоциклибом |
|---|--|--|--|
| Гематологические (нейтропения, анемия, тромбоцитопения) | Клинический анализ крови + лейкоцитарная формула | До начала лечения, затем каждые 2 нед. в течение 2 мес., затем ежемесячно в течение 4 мес., затем каждые 3 мес.* | До начала лечения, затем каждые 2 нед. в течение 2 мес., затем ежемесячно в течение 4 мес. |
| Гепатобилиарные | АсАТ, АлАТ, общий билирубин | До начала лечения на первом цикле | |
| Гастроинтестинальные | Электролиты, гипокалиемия, гипофосфатемия | По показаниям | По показаниям |
| Удлинение интервала QTc | Электролиты (К, Са, Mg, P) | По показаниям | До начала лечения, затем ежемесячно в течение 6 мес. |
| | ЭКГ | По показаниям | До начала лечения цикл 1, день 14-й цикл 2, день 1-й |
| Тромбозмболии | МНО, АЧТВ, ПТВ, фибриноген, D-димер | 1 раз в месяц** | По показаниям |

МНО – международное нормализованное отношение. АЧТВ – активированное частичное протромбиновое время. ПТВ – протромбиновое время.

*Если не было 1-й или 2-й степени нейтропении в первые 6 мес.

**Длительность мониторинга определяется индивидуально в соответствии с клинической ситуацией.

● **Таблица 6.** Редукция доз ингибиторов циклин-зависимых киназ

● **Table 6.** Cyclin-dependent kinase inhibitor dose reduction

| Модификация дозы | Палбоциклиб | Рибоциклиб |
|----------------------------------|-------------|------------|
| Стартовая доза | 125 мг | 600 мг |
| Редукция первого дозового уровня | 100 мг | 400 мг |
| Редукция второго дозового уровня | 75 мг | 200 мг |

● **Таблица 7.** Число пациентов с/без редукции дозы в исследованиях MONALEESA-2, -3, -7

● **Table 7.** Number of patients with/without dose reduction in MONALEESA-2, -3, -7 studies

| | MONALEESA-2 | | MONALEESA-3 | | MONALEESA-7 | |
|------------------|---------------------------------------|------|--|------|-----------------------------------|------|
| | Рибоциклиб 600 мг + летрозол, n = 334 | | Рибоциклиб 600 мг + фулвестрант, n = 238 | | Рибоциклиб 600 мг + НСИА, n = 246 | |
| Редукция дозы, n | n | % | n | % | n | % |
| 0 | 142 | 42,5 | 146 | 61,3 | 155 | 63,0 |
| 1 | 115 | 34,4 | 76 | 31,9 | 66 | 26,8 |
| 2 | 70 | 21,0 | 15 | 6,3 | 23 | 9,3 |
| ≥ 3 | 7 | 2,1 | 1 | 0,4 | 2 | 0,8 |

начала терапии. Основной причиной снижения дозы препарата были побочные эффекты, преимущественно нейтропения [21, 27, 28].

В таблице 7 представлено количество больных, которым потребовалось снижение дозы. В оценку также включены 23 пациента, у которых было прекращено лечение после финальной редукции.

Из таблицы 8 видно, что медиана относительной интенсивности дозы (RDI) составила почти 2/3 от таковой у пациентов без редукции дозы.

Но это не повлияло на эффективность комбинированной терапии ни в одном из 3 исследований. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с/без редукции дозы рибоциклиба представлена в таблице 9.

Общий принцип коррекции терапии при развитии нежелательных явлений, возникающих на фоне приема

● **Таблица 8.** Относительная интенсивность дозы (RDI) рибоциклиба

● **Table 8.** Relative dose intensity (RDI) of ribociclib

| | MONALEESA-2 | | MONALEESA-3 | | MONALEESA-7 | |
|-----------------|---------------------------------------|---------------|--|---------------|-----------------------------------|---------------|
| | Рибоциклиб 600 мг + летрозол, n = 334 | | Рибоциклиб 600 мг + фулвестрант, n = 238 | | Рибоциклиб 600 мг + НСИА, n = 246 | |
| | Без редукции дозы | Редукция дозы | Без редукции дозы | Редукция дозы | Без редукции дозы | Редукция дозы |
| Медиана RDI (%) | 99,29 | 65,62 | 98,37 | 67,82 | 97,96 | 66,26 |

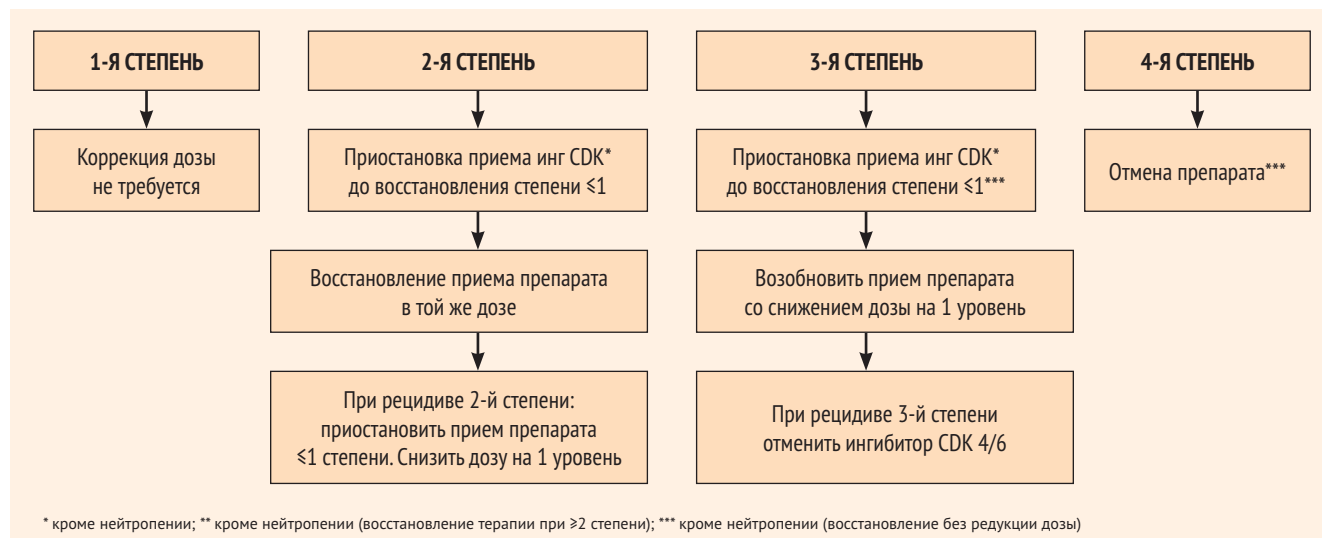
● **Таблица 9.** Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с/без редукции дозы рибоциклиба

● **Table 9.** Median progression-free survival in patients with/without ribociclib dose reduction

| | MONALEESA-2 | MONALEESA-3 | MONALEESA-7 |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Без редукции дозы | 27,7 мес. | Нет данных | 23,8 мес. |
| Редукция дозы ≥ 1 уровень | 25,3 мес. | Нет данных | 27,5 мес. |

● **Рисунок 6.** Общий принцип коррекции терапии при развитии нежелательных явлений на фоне приема ингибиторов циклин-зависимых киназ

● **Figure 6.** General guidelines for reviewing therapy in the development of adverse events in patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors



ингибиторов циклин-зависимых киназ, представлен в протоколах клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии и на *рисунке 6* [32].

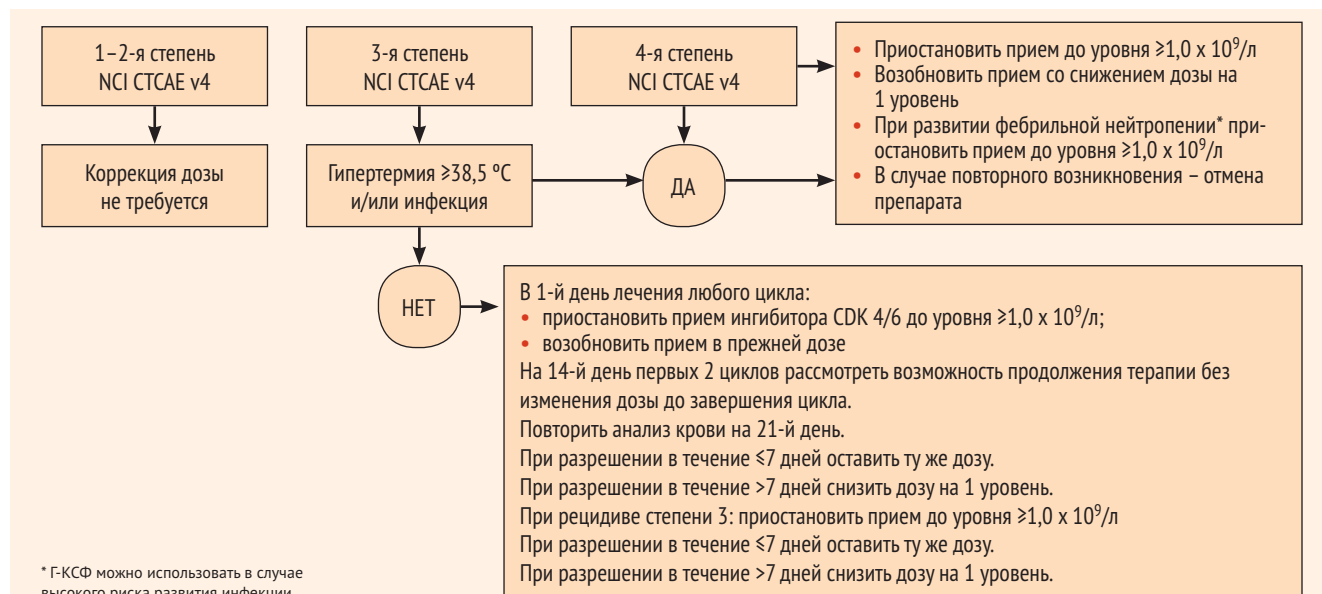
Важно отметить, что тактика коррекции может отличаться в зависимости от вида побочного эффекта. При развитии нейтропении: 2-я степень не является показанием для временной приостановки терапии; при 3-й степени ингибиторы CDK продолжают после достижения ≤ 2 степени и без редукции дозы; в случае развития 4-й степени требуется приостановка ингибиторов CDK, и после восстановления показателей крови проводят редукцию дозы на 1 уровень. Алгоритм модификации

лечения при снижении абсолютного количества нейтрофилов представлен на *рисунке 7* [32].

С целью снижения риска кардиологических осложнений необходимо предупредить пациентов, получающих рибоциклиб, об осторожном сочетании с другими препаратами, удлиняющими QT-интервал. Лечение рибоциклибом начинают при QTc < 450 мсек (корригированный QT). Также разработан алгоритм мониторинга этого осложнения и коррекции лечения. Необходимо выполнять ЭКГ до начала лечения, на 14-й день терапии 1-го цикла, в начале 2-го цикла и далее в зависимости от клинической необходимости. Появление сигнальных симптомов (уча-

● **Рисунок 7.** Алгоритм модификации лечения при снижении абсолютного количества нейтрофилов

● **Figure 7.** Algorithm for modifying treatment during reduction of absolute neutrophil count



- **Рисунок 8.** Диагностика при первом эпизоде удлинения интервала QTc > 450 мсек
- **Figure 8.** Diagnosis during the first episode of QTc interval prolongation > 450 ms



щенное сердцебиение, головокружение или обморок, предобморочное состояние) на фоне терапии ингибитором CDK 4/6 требует выполнения ЭКГ. Частота мониторинга для пациентов с наличием факторов риска удлин-

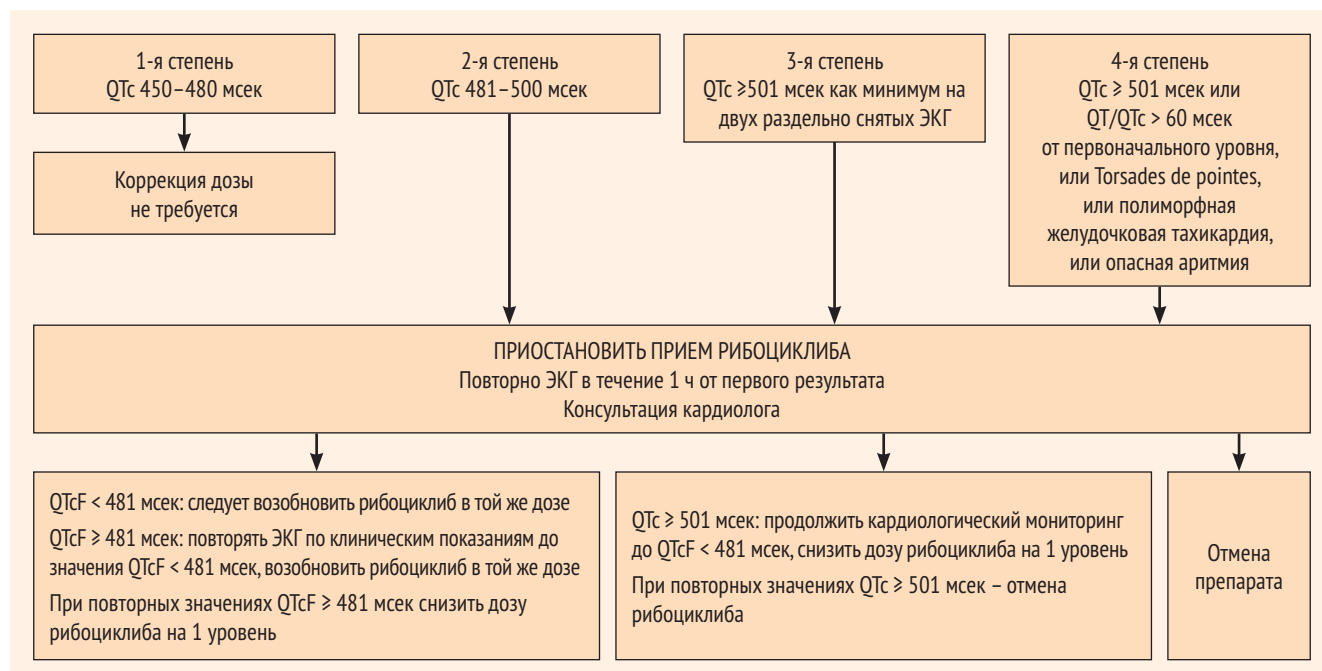
ния интервала QTc должна быть индивидуальной. Если во время лечения диагностировано удлинение интервала QTc, прежде всего необходимо оценить электролитные отклонения или отменить прием других препаратов с таким же побочным эффектом.

Алгоритмы диагностики и коррекции терапии в случае удлинения интервала QTc представлены на рисунках 8 и 9.

Лечение ингибиторами CDK 4/6 возобновляют после нормализации интервала QTc. Если терапия была прекращена в связи с QTcF ≥ 481 мсек, необходимо повторить ЭКГ через 7 и 14 дней после возобновления приема, далее – по клиническим показаниям.

При развитии других побочных эффектов тактика направлена на проведение дифференциально-диагностического поиска. При повышении активности сывороточных аминотрансфераз прежде всего рекомендовано исключить заболевания, при которых возникает поражение печеночной ткани. Необходимость такого подхода обусловлена тем, что нежелательные реакции со стороны гепатобилиарной системы на фоне терапии ингибиторами CDK 4/6 считаются редким осложнением. Наиболее часто гипертрансаминаземия является единственным клинико-лабораторным маркером поражения печеночной ткани. В исследовании MONALEESA-2 повышение АлАТ и АсАТ до 3-й и 4-й степени отмечалось у 10,2% и 6,9% пациентов, получавших рибоциклиб в комбинации с летрозолом. Конкурентное повышение уровня АлАТ, АсАТ и общего билирубина 3/4 степени было зафиксировано лишь у 4 (1,2%) пациентов. Во всех случаях было отмечено снижение биохимических показателей до степени ≤ 2 после прекращения приема препарата. В исследовании MONARCH-3 в группе комбинированной терапии абематиклибом и нестероидным ингибитором ароматазы

- **Рисунок 9.** Коррекция дозы рибоциклиба при удлинении интервала QTc
- **Figure 9.** Ribociclib dose adjustment in patients with prolonged QTc interval



● **Таблица 10.** Дифференциальный диагноз вирусного гепатита В (ВГВ)

● **Table 10.** Hepatitis B virus (HBV) differential diagnosis

| | Острый ВГВ | Перенесенный ВГВ | Иммунитет после вакцинации | Фаза иммунной толерантности | Хронический ВГВ, HBeAg+ | Хронический ВГВ, HBeAg- | Носительство хронического ВГВ | Латентная инфекция |
|--------------|------------|------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------|
| HBsAg | + | - | - | + | + | + | + | - |
| Anti-HBs | - | + | + | - | - | - | - | - |
| Anti-HBc IgG | ± | + | - | + | + | + | + | ± |
| Anti-HBc IgM | + | - | - | - | - | - | - | - |
| HBeAg | ± | - | - | + | + | - | - | - |
| Anti-HBe | ± | + | - | - | - | + | + | - |
| ДНК HBV | + | - | - | +++ | ++ | + | ± | ± |

повышение уровня АсАТ до 3-й степени наблюдалось у 3,8% пациентов, при этом 4-й степени не было ни у одного пациента. В большинстве случаев повышение уровня аминотрансфераз было бессимптомным и обратимым после редукции дозы абемациклиба [24].

В объединенном анализе всех исследований PALOMA по безопасности палбоциклиба 3/4 степень АлАТ и АсАТ наблюдалась у 3,3% и 2,3% соответственно [50]. В 1 случае у пациента с прогрессированием метастазов в печени была документирована печеночная недостаточность [20]. При увеличении активности аминотрансфераз эксперты рекомендуют проанализировать доступные анамнестические и клинические показатели. Прежде всего нужно помнить о возможном прогрессировании РМЖ. В плане дифференциальной диагностики следует исключить наличие вирусного гепатита В или С (табл. 10 и 11).

Причиной повышения активности аминотрансминаз могут быть и другие сопутствующие заболевания, например, заболевания щитовидной железы (гипер- и гипотиреоз), недостаточность надпочечников или гепатит аутоиммунной природы. Установление причины повышения уровня аминотрансфераз часто бывает непростой задачей. Например, при аутоиммунном гепатите у 20% пациентов на начальном этапе заболевания могут отсутствовать иммунологические маркеры [51, 52].

Следует учитывать одновременный прием других лекарств, которые могут привести к повышению уровня АсАТ и/или АлАТ. К таким препаратам относятся нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, статины. Например, парацетамол может вызывать повышение уровня аминотрансфераз даже при приеме в рекомендуемых дозах. В исследовании на здоровых добровольцах, принимавших парацетамол (4 г ежедневно в течение 14 сут), примерно у 20% наблюдалось повышение активности АлАТ >5 норм, а в 50% случаев – >2 норм [53].

Для своевременного выявления биохимических симптомов нарушения гепатобилиарной функции на фоне терапии ингибиторами CDK 4/6 большинство экспертов рекомендуют проводить оценку функции печени перед началом терапии, затем 1 раз в 2 нед. в течение двух первых циклов, в начале каждого из последующих четы-

● **Таблица 11.** Дифференциальный диагноз вирусного гепатита С (ВГС)

● **Table 11.** Hepatitis C virus (HCV) differential diagnosis

| Клиническая ситуация | ANTI-HCV | РНК HCV |
|---|----------|---------|
| Хронический гепатит С (если РНК ВГС персистирует в сыворотке крови более 6 мес.) | + | + |
| После острого или хронического ВГС в анамнезе и успешной противовирусной терапии | + | - |
| Ранняя стадия острого ВГС Хроническая ВГС-инфекция у пациентов с иммуносупрессией ПОВТОРИТЬ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧЕРЕЗ 4–6 мес. | - | + |
| Отсутствие ВГС | - | - |

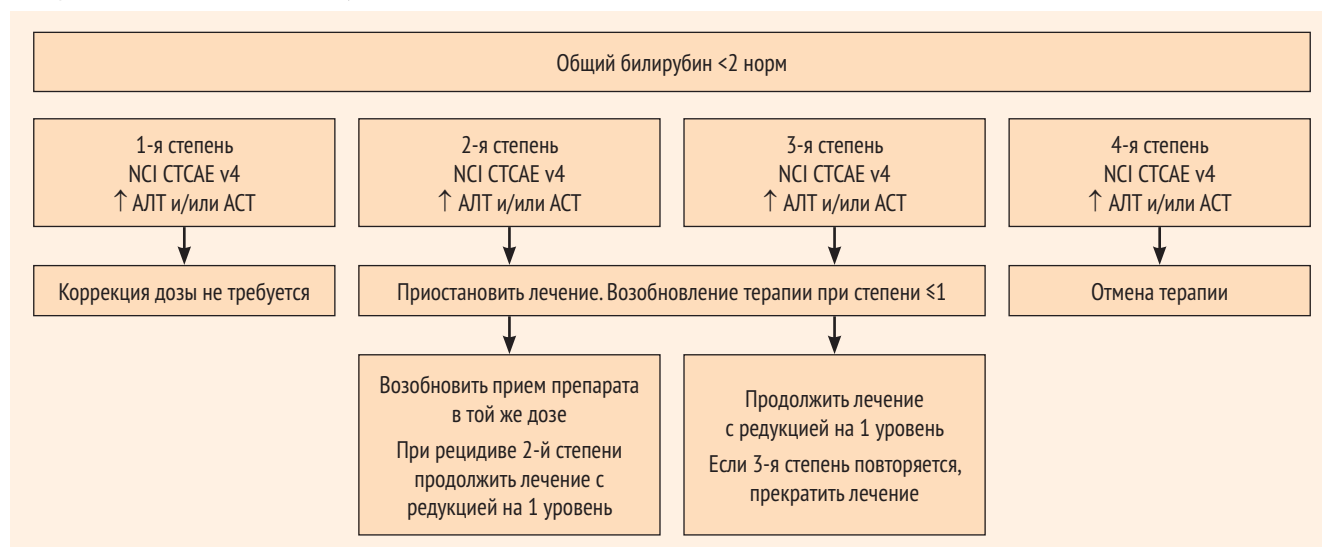
рех циклов и далее по клиническим показаниям. В случае если значения АсАТ и/или АлАТ во время терапии ингибиторами CDK 4/6 будут соответствовать ≥ 2 степени, необходимо проводить коррекцию в соответствии с алгоритмом, указанным на рисунке 10 [32].

При одновременном повышении уровня АсАТ и/или АлАТ и увеличении общего билирубина ≥ 2 норм необходимо отменить терапию. В качестве поддерживающей терапии возможно применение гепатопротектора адеметионина [54, 55]. Однако убедительных данных об эффективности этой группы препаратов при гепатотоксичности, индуцированной ингибиторами CDK 4/6, пока нет.

При сочетанном повышении уровня АсАТ и/или АлАТ и общего билирубина, или длительно персистирующей гипертрансаминаземии ≥ 2 степени возможно назначение пробной терапии глюкокортикостероидами. Указанный подход согласуется с данными об иммуноопосредованном повреждении клеток печени ингибиторами циклин-зависимых киназ.

Однако иммуноопосредованный механизм ингибиторов циклин-зависимых киназ доказан только в экспериментальных исследованиях, поэтому решение о назначении глюкокортикостероидов должно быть одобрено консилиумом.

- **Рисунок 10.** Алгоритм коррекции терапии при AsAT и/или AlAT ≥ 2 степени и при значении общего билирубина < 2 норм
- **Figure 10.** Algorithm for modifying treatment when AsAT and/or AlAT ≥ 2 and total bilirubin < 2 norm



В экспериментальном исследовании, которое представили Shom Goel et al., изучали иммунологическую активность ингибиторов CDK 4/6 на мышинной модели РМЖ и других солидных опухолей человека. Транскриптомный анализ серийных биопсий показал, что ингибиторы циклин-зависимых киназ не только вызывают остановку опухолевого клеточного цикла, но и являются «триггером» противоопухолевого иммунитета [56].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании с абемациклибом [57]. Исследования на клеточных линиях, моделях пациентов и животных показывают, что ингибиторы CDK 4/6 активируют противоопухолевый иммунитет путем преодоления двух механизмов уклонения опухоли от иммунного «надзора». Во-первых, происходит увеличение иммуногенности опухоли за счет усиления функции презентации опухолевого антигена. Ингибиторы CDK 4/6 активируют в опухолевых клетках экспрессию эндогенных ретровирусных элементов, тем самым повышают внутриклеточное содержание двухцепочечной РНК. Это в свою очередь стимулирует продукцию интерферонов III типа и, следовательно, усиливает презентацию опухолевого антигена [56]. Во-вторых, ингибиторы CDK 4/6 снижают пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов (TReg), которые представляют иммуносупрессивную популяцию клеток. Селективное подавление пролиферации TReg объясняют тем фактом, что эти клетки экспрессируют в 3 раза больше белка Rb1, который является таргетом для ингибиторов CDK [18, 57–59].

Ученые также описали опосредованный механизм активации противоопухолевого иммунитета ингибиторами CDK 4/6. Селективное угнетение активности сигнального пути CDK-Rb-E2F приводит к снижению экспрессии группы ферментов, катализирующих метилирование нуклеотидных остатков ДНК (DNMT1). В результате происходит гипометилирование генов, контролирующих активность иммунной функции [60–62]. Свойство ингиби-

торов CDK 4/6 увеличивать иммуногенность опухоли послужило обоснованием для изучения комбинации этих препаратов с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [57].

Перед началом терапии ингибиторами CDK 4/6 следует оценить функцию почек, особенно при назначении абемациклиба. На фоне комбинированной терапии с абемациклибом у 98,3% пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина, при этом 3/4 степень отмечалась лишь у 1,9% больных [63]. Основной причиной увеличения уровня креатинина считают ингибирование почечных белков-переносчиков, задействованных в канальцевой секреции креатинина [64]. Данные *in vitro* показали, что абемациклиб и его основные метаболиты ингибируют белок-транспортер органических анионов 2 и белки выведения токсинов 1 (MATE1) и MATE2-K [65]. Как правило, увеличение уровня креатинина происходит в 1-й мес. терапии. После завершения лечения повышенная концентрация креатинина в сыворотке возвращается к исходному значению без изменения других маркеров функции почек.

Анализ безопасности ингибиторов циклин-зависимых киназ включает оценку тромбозмболических событий, классифицируя их как редкие, но серьезные осложнения. В исследовании PALOMA-3 тромбозмболические осложнения (легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоз подключичной вены, тромбоз полых вен) наблюдались у 2% больных, получавших палбоциклиб с фулвестрантом [47].

На фоне комбинированной терапии палбоциклибом и летрозолом в исследовании PALOMA-1 у 2 пациентов (0,6%) была отмечена тромбозмболия, не угрожающая жизни. Более серьезные осложнения (3 случая легочной эмболии и 1 случай тромбоза глубоких вен) наблюдались у 4 больных (1,2%) в этой же группе [66]. Два случая легочной эмболии были зарегистрированы у пациентов, получавших рибоциклиб в комбинации с летрозолом, в исследовании MONALEESA-2 [19]. В исследовании

MONARCH-3 венозная тромбоэмболия наблюдалась в группе абемациклиба в 4,9% [44].

Таким образом, необходимо отслеживать у пациентов признаки тромбоэмболических осложнений. Появление типичных симптомов в виде одышки, гипоксии, боли в груди, учащенного дыхания или повышения ЧСС является основанием для проведения дополнительного обследования.

К числу побочных эффектов, которые могут значительно ухудшить качество жизни больного, относится диарея. Наиболее часто это осложнение возникает на фоне терапии абемациклибом. Например, в исследованиях MONARCH-1, MONARCH-2 и MONARCH-3 диарея наблюдалась у 90%, 86% и у 81,3% пациентов соответственно [67]. Диарея, индуцированная ингибитором CDK 4/6, требует тщательного контроля состояния пациента на протяжении всего периода лечения. В случае развития нежелательного явления необходимо провести модификацию доз препаратов и профилактику возможных осложнений (коррекция обезвоживания и электролитных нарушений). Модификацию лечения ингибиторами CDK 4/6 проводят в зависимости от степени выраженности диареи, как указано в *таблице 12* [68]. Для оценки степени тяжести используется шкала критериев токсичности NCI-CTC.

При возникновении тошноты и/или рвоты эксперты рекомендуют применять обычные противорвотные препараты (метоклопрамид, антагонисты серотониновых рецепторов 5-HT₃) [42].

Кроме того, следует проинформировать пациентов о риске развития нежелательного явления в результате одновременного использования лекарственных препаратов, изменяющих фармакологическое действие ингибиторов циклин-зависимых киназ (*табл. 13*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинического изучения ингибиторов циклин-зависимых киназ у пациентов с гормон-рецептор-положительным и HER2 негативным метастатическим РМЖ в пре- и постменопаузе свидетельствуют об эффективности сочетания этой группы препаратов с эндокринотерапией.

● **Таблица 12.** Модификация лечения ингибиторами CDK 4/6 в зависимости от степени выраженности диареи

● **Table 12.** Modification of CDK 4/6 inhibitor-based treatment depending on the severity of diarrhea

| | |
|--|--|
| Степень 1 | Корректировка дозы не требуется |
| Степень 2 | Если диарея не ослабевает до 1-й степени в течение 24 ч, приостанавливают прием до улучшения состояния; снижение дозы не требуется |
| Длительно сохраняющаяся 2-я степень или рецидив диареи после возобновления приема ингибитора CDK 4/6 в той же дозе | Необходимо приостановить прием препарата до снижения токсичности ≤ 1-й степени; продолжить прием с редукцией дозы |
| При 3-й или 4-й степени токсичности требуется госпитализация | Приостановить прием препарата до снижения токсичности ≤ 1-й степени; продолжить прием с редукцией дозы |

Вышеописанные исследования продемонстрировали, что половина женщин в группе применения ингибиторов CDK с эндокринотерапией в первой линии живет более 2 лет без признаков прогрессирования заболевания и с хорошим качеством жизни. Однако следует помнить, что любое эффективное лечение может быть длительным при условии снижения риска развития нежелательных явлений. И хотя побочные эффекты не являются значимой проблемой для нового класса препаратов, эксперты рекомендуют тщательное наблюдение за пациентами в период лечения.

Разработанные алгоритмы клиничко-лабораторного мониторинга, диагностики нежелательных явлений и коррекции лечения при назначении ингибиторов циклин-зависимых киназ основаны на анализе международных клинических рекомендаций, оригинальных исследований, мнений экспертов и собственном опыте авторов. Такой подход является залогом успешного лечения, минимизации побочных эффектов и достижения доказанной эффективности любого инновационного метода лечения. Надеемся, что представленные алгоритмы окажут определенную помощь клиницистам в сложных диагностических случаях.



Поступила/Received 28.05.2019

● **Таблица 13.** Лекарственные препараты, изменяющие фармакологическое действие ингибиторов циклин-зависимых киназ

● **Table 13.** Drugs that modify the pharmacological action of cyclin-dependent kinase inhibitors

| Во время приема ингибиторов CDK 4/6 | | |
|--|---|--|
| Необходимо исключить | Ограничить | Допустимые препараты |
| Мощные ингибиторы или индукторы CYP3A4/5; субстраты CYP3A4/5 с узким терапевтическим индексом; препараты, обладающие известным риском удлинения интервала QT; растительные препараты и пищевые добавки (зверобой, гинкго билоба, дегидроэпиандростерон, женьшень и др.) За 7 дней до первой дозы отменить фрукты и соки (грейпфрут, красные апельсины, помело, карамбола) | Кортикостероиды (дексаметазон и преднизолон), индуцирующие активность ферментов CYP3A, тем самым потенциально повышающие риск снижения уровня ингибиторов CDK 4/6 | Кортикостероиды местные (например, по поводу сыпи); ингаляционные препараты (например, при хронических обструктивных заболеваниях дыхательных путей); глазные капли; локальные инъекции (например, внутрисуставные); продолжительная кортикостероидная терапия (<5 дней) в дозах, которые по противовоспалительной активности меньше или равны 4 мг дексаметазона (например, по поводу хронической обструктивной болезни легких или в качестве противорвотных средств) |

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA. *A Cancer Journal for Clinicians*. There is no journal identification details - year, number, page.
- Cardoso F., Spence D., Mertz S. et al. Global analysis of advanced/meta-static breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast*. 2018;39:131–138.
- Howlander N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
- Are the cells in the G0 phase of mitosis really suspended? Erin Cram, Grad student, Molecular and Cellular Biology, University of CA, Berkeley. 1999. MadScience Network.
- Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. *Биохимия*. 2000;65(1):5–33. [Kopin B.P. Targets of the action of oncogenes and tumour suppressors: a key to understanding the basic mechanisms of carcinogenesis. *Biokhimiya*. 2000;65(1):5–33.] (In Russ).
- Morgan D.O. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1997;13:261–291.
- Goodrich D.W., Wang N.P., Qian Y.W., Lee E.Y., Lee W.H. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991 November;67(2):293–302.
- Wu C.L., Zukerberg L.R., Ngwu C., Harlow E., Lees J.A. In vivo association of E2F and DP family proteins. *Mol. Cell. Biol*. 1995 May;15(5):2536–46.
- Murphree A.L., Benedict W.F. Retinoblastoma: clues to human oncogenesis. *Science*. 1984 March;223(4640):1028–33.
- De Veylder L., Joubès J., Inzé D. Plant cell cycle transitions. *Current Opinion in Plant Biology*. 2003 December;6(6):536–43.
- de Jager S.M., Maughan S., Dewitte W., Scofield S., Murray J.A. The developmental context of cell-cycle control in plants. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2005 June;16(3):385–96.
- Korenjak M., Brehm A. E2F-Rb complexes regulating transcription of genes important for differentiation and development. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2005 October;15(5):520–527.
- Münger K., Howley P.M. J. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res*. 2002 November;89(2):213–28.
- Das S.K., Hashimoto T., Shimizu K., Yoshida T., Sakai T., Sowa Y., Komoto A., Kanazawa K. Fucoxanthin induces cell cycle arrest at G0/G1 phase in human colon carcinoma cells through up-regulation of p21WAF1/Cip1. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005 November;1726(3):328–35.
- Kushner P.J., Agard D.A., Greene G.L., Scanlan T.S., Shiau A.K., Uht R.M., Webb P. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000 Nov 30;74(5):311–7.
- The Cancer Genome Atlas Network, 2012.
- Pernas S., Tolaney S.M., Winer E.P. and Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018;10:1–15.
- Finn R.S., Dering J., Conklin D. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res*. 2009;11(5):R77.
- Finn R., Martin M., Rugo H., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925–1936.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:425–439.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann. Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1541–1547.
- Tripathy D., Sohn J., Im S.-A., et al. First-line ribociclib vs. placebo with goserelin and tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. Paper presented at 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium, 6 December. San Antonio, TX. Abstract GS2–05.
- Sledge G.W., Jr., Toi M., Neven P., et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:2875–2884.
- Goetz M.P., Toi M., Campone M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:3638–3646.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., Andre F., Harbeck N., Aguilar Lopez B., Barrios C.H., Bergh J., Biganzoli L., Boers-Doets C.B., Cardoso M.J., Carey L.A., Corte's J., Curigliano G., Dieras V. et al. *Annals of Oncology*. 2018;29:1634–1657.
- Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год. [Decree of the Russian Federation Government No. 2323-r dated October 23, 2017 On the approval of the list of vital and essential drugs for 2018.] (In Russ.)
- Tripathy D. et al. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. No article title
- Tripathy D. et al. Presented at: 35th Annual Miami Breast cancer Conference; March 8–11, 2018; Miami FL. Abstract 626.
- Slamon D.J., et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. No article title
- Yardley D.A., Chan A., Nusch A., Sonke G.S., Yap Y.-S., Bachelot T., Esteve F.J., Slamon D.J. et al. Ribociclib Plus Endocrine Therapy in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Presenting With Visceral Metastases: Subgroup Analysis of Phase 3 MONALEESA. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4–8, 2018.
- Marc Thill and Marcus Schmidt Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1–12.
- Кононенко И.Б., Снеговой А.В. и др. Протокол коррекции осложнений, возникающих при лечении ингибиторами CDK4/6. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 2018:196–205. [Kononenko I.B., Snegovoi A.V. et al. Protocol for management of complications of CDK4/6 inhibitors therapy. Protocols of clinical guidelines for maintenance therapy in oncology. 2018:196–205] (In Russ).
- Gelbert L.M., Cai S., Lin X. et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/ independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2014;32:825–837.
- KISQUALI. Prescribing information: ribociclib. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kisquali.pdf> (March 2017).
- Laurenti E., Frelin C., Xie S. et al. CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;16:302–313.
- Hu W., Sung T., Jessen B., et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2015;22:2000–2008.
- Johnson S., Torrice C., Bell J., et al. Mitigation of hematologic radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. *J Clin Invest*. 2010;120:2528–2536.
- Finn R., Martin M., Rugo H. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925–1936RS.
- Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1738–1748.
- Infante J., Cassier P., Gerechtano J. et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5696–5705.
- DeMichele A., Clark A.S., Tan K.S. et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res*. 2015;21:995–1001.
- Finn R.S., Crown J.P., Ettl J. et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as firstline treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016;18:67.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2017. Abstr. 1038.
- Janni W., Burris H., Blackwell K.L. et al. First-line ribociclib + letrozole in HR-positive (HR+), HER-2-negative (HER-2-), advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 safety results American Society of Clinical Oncology, 2017. Abstr. 1038.
- Vuppalanchi R., Saxena R., Maria A., et al. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib. *Hepatology*. 2017;65:1762–1764.

46. Sammons S.L., Topping D.L. and Blackwell K.L. CDK4/6 Inhibitors in Advanced Breast Cancer. *Current Cancer Drug Targets*. 2017;17(7):639.
47. Verma S., Bartlett C., Schnell P. et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2- negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo- controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21:1165-1175.
48. Vidula N. and Rugo H.S. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the treatment of breast cancer: a review of preclinical and clinical data. *Clin Breast Cancer*. 2016;16:8-17.
49. Beck J.T., Neven P., Sohn J., Chan A., Sonke G.S., Bachelot T., Campos-Gomez S., Martin M., Bardia A., Alam J. et al. Ribociclib Treatment Benefit in Patients With Advanced Breast Cancer With ≥ 1 Dose Reduction: Data From the MONALEESA-2, -3, and -7 Trials. *San Antonio Breast Cancer Symposium®* – December 4-8, 2018.
50. Dieras V., Rugo H.S., Schnell P. et al. Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for HR+/HR- advanced breast cancer [published online July 18, 2018]. *Natl Cancer Inst*. 2018;111.
51. Samokhodskaya L.M., Lavrov A.V., Yefimenko A.Yu. et al. Features geneticists of hereditary hemochromatosis in Russian population. *Med. genetika*. 2007;6(1):32–36.
52. Johnson P.J., McFarlane I.G. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18(4):998–1005.
53. Watkins P.B., Kaplowitz N., Slattery J.T. et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):87–93.
54. Cantoni G.L. The nature of the active methyl donor formed enzymically from L-methionine and adenosine triphosphate. *J Am Chem Soc*. 1952;74:2942–3.
55. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала® в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. *Фарматека*. 2010;6. [Snegovoi A.V., Manzyuk L.V. Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy. *Pharmateca*. 2010;6.] (In Russ).
56. Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., Jones H.B., Sceneay J., Li B.B., Khan N., Ubellacker J.M., Xie S. et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature*. 2017;548:471–475.
57. Schaefer D.A., Beckmann R.P., Dempsey J.A., Huber L., Forest A., Amaladas N., Li Y., Wang Y.C., Rasmussen E.R., Chin D. et al. The CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib Induces a T Cell Inflamed Tumor Microenvironment and Enhances the Efficacy of PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cell Reports*. 2018 March 13;22(11):2978-2994.
58. Heng T.S. et al. The Immunological Genome Project: networks of gene expression in immune cells. *Nat. Immunol*. 2008;9:1091–1094.
59. Bates G.J. et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J. Clin. Oncol*. 2006;24:5373–5380.
60. Roulois D. et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell*. 2015;162:961–973.
61. Chiappinelli K.B. et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. *Cell*. 2015;162:974–986.
62. Obata Y. et al. The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells. *Nat. Immunol*. 2014;15:571–579.
63. Chappell J., Turner K., Chiang A.Y. et al. Abemaciclib inhibits renal transporters but does not affect glomerular filtration rate. American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Annual Meeting 2018. *J Clin Pharm Ther*. 2018;100(Suppl.1):abstract 672.
64. Idkaidek N., Tawfiq A., Munther M. et al. Metformin IR versus XR pharmacokinetics in humans. *J Bioequiv Availab*. 2011;3:233-235.
65. Krutzen E., Back S.E., Nilsson-Ehle I., et al. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med*. 1984;104:955-961.
66. Turner N.C., Ro J., Andre F. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:209-219.
67. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S. et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:5218-5224.
68. VERZENIO. Prescribing information: abemaciclib. Indianapolis, IN: Эли Лилли энд Компани (Eli Lilly and Company), <http://pi.lilly.com/us/verzenio-uspi.pdf> (сентябрь 2017).

Место палбоциклиба в терапии гормон-положительного HER2-негативного метастатического рака молочной железы

ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Л.Г. ЖУКОВА¹, Е.И. ХАТЬКОВА², П.С. ФЕОКТИСТОВА¹, К.С. ГРЕЧУХИНА¹, С.А. СМОЛИН¹, Э.А. АРУТЮНЯН¹, Е.М. КОЛЯГО²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова»

Департамента здравоохранения г. Москвы: 111123, Россия, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Информация об авторах:

Жукова Людмила Григорьевна – д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: +7(495) 304-30-35; e-mail: lzjukova@mknc.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Хаткова Евгения Игоревна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: khatkova@yandex.ru

Феоктистова Полина Сергеевна – к.м.н., заведующая отделением химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: paolaf@mail.ru

Гречухина Катерина Сергеевна – клинический ординатор отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: kbardovskaya@gmail.com

Смолин Сергей Алексеевич – клинический ординатор отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский кли-

нический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: hsifdaeh@gmail.com

Арутюнян Эрмине Андраниковна – врач-онколог отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: erminesh@mail.ru

Коляго Елена Максимовна – клинический ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: elenakolyago@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Палбоциклиб – первый препарат группы CDK4/6-ингибиторов. Применение палбоциклиба в комбинации с эндокринотерапией (ЭТ) открывает новые возможности лечения метастатического гормон-положительного (ГР+) HER2-негативного (HER2-) рака молочной железы (мРМЖ). Палбоциклиб уже имеет широкий опыт применения во всем мире и входит во все клинические рекомендации, как международные, так и отечественные, как новый стандарт первой и второй линии терапии ГР+HER2- мРМЖ. В статье представлены обновленные результаты исследований PALOMA-2 и PALOMA-3, а также результаты применения комбинации палбоциклиба с ЭТ в реальной клинической практике.

Ключевые слова: палбоциклиб, рак молочной железы, эндокринотерапия

Для цитирования: Жукова Л.Г., Хаткова Е.И., Феоктистова П.С., Гречухина К.С., Смолин С.А., Арутюнян Э.А., Коляго Е.М. Место палбоциклиба в терапии гормон-положительного HER2-негативного метастатического рака молочной железы. Данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики. *Медицинский совет*. 2019; 10: 56-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-56-62>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of palbociclib in the treatment of hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer

GENERALIZING RESULTS OF RANDOMIZED TRIALS AND REAL CLINICAL PRACTICE

Lyudmila G. ZHUKOVA¹, Evgenia I. KHATKOVA², Polina S. FEOKTISTOVA¹, Katerina S. GRECHUKHINA¹, Sergei A. SMOLIN¹, Ermine A. ARUTYUNYAN¹, Elena M. KOLYAGO²

¹ State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health: 111123, Russia, Moscow, Shosse Entuziastov, 86

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Samory Mashela St., 1

Author credentials:

Zhukova Lyudmila Grigorievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director of Oncology, State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of Moscow Healthcare Department; tel.: +7(495) 304-30-35; e-mail: lzhukova@mknc.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Khatkova Evgenia Igorevna – Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: khatkova@gmail.com

Feoklistova Polina Sergeevna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health; e-mail: paolaf@mail.ru

Grechukhina Katerina Sergeevna – Resident Medical Practitioner, Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health; e-mail: kbardovskaya@gmail.com

Smolin Sergei Alekseevich – Resident Medical Practitioner, Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution «Loginov

Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health; e-mail: hsf-daeh@gmail.com

Arutyunyan Ermine Andranikovna – Oncologist, Chemotherapy Department, State Budgetary Health Institution «Loginov Moscow Clinical Research Center» of the Moscow Department of Health; e-mail: erminesh@mail.ru

Kolyago Elena Maksimovna – Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: elenakolyago@yandex.ru

ABSTRACT

Palbociclib is the first-in-class drug of CDK 4/6 inhibitors group. The use of palbociclib in combination with endocrinotherapy (ET) opens up new possibilities for the treatment of metastatic hormone receptor-positive (HRP+) HER2-negative (HER2-) breast cancer (mBC). Palbociclib has gained world attention and is included in all clinical guidelines, both international and domestic, as a new standard of first- and second-line therapy of HRP+ HER2- mBC. The article presents the updated results of PALOMA-2 and PALOMA-3 studies and the results of use of palbociclib in combination with ET in real clinical practice.

Keywords: palbociclib, breast cancer, endocrinotherapy

For citing: Zhukova L.G., Khatkova E.I., Feoklistova P.S., Grechukhina K.S., Smolin S.A., Arutyunyan E.A., Kolyago E.M. Role of palbociclib in the treatment of hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer. Generalizing results of randomized trials and real clinical practice. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 56-62. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-56-62>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

На сегодняшний день рак молочной железы составляет около 30% от всех случаев впервые выявленных злокачественных опухолей у женщин и по-прежнему является самой частой причиной смерти от рака среди заболевших в возрасте от 20 до 59 лет [1]. Несмотря на то что на момент установления диагноза первично метастатический процесс встречается не так часто (в 6–8% всех случаев), отдаленные метастазы после ранее проведенного «радикального» лечения по поводу ранних форм заболевания развиваются практически у каждой третьей больной. К сожалению, метастатический рак молочной железы по-прежнему остается неизлечимым заболеванием, требующим применения на всем периоде болезни тех или иных лекарственных противоопухолевых препаратов. Современные подходы к выбору оптимальной тактики лечения при метастатическом раке молочной железы основываются на молекулярно-биологических характеристиках опухоли (экспрессии в опухолевой клетке рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, HER2-статусе), распространенности болезни, локализации метастазов, сроках безрецидивного промежутка, варианте предшествующей терапии и ряде других клинических характеристик.

Для больных, имеющих гормон-позитивную опухоль (70% от всех случаев РМЖ), эндокринотерапия (ЭТ) по-прежнему является основным, а зачастую и наиболее эффективным вариантом терапии. Эндокринотерапия, характеризующаяся хорошей переносимостью, позволя-

ет длительное время контролировать болезнь, сохраняя при этом больным удовлетворительное качество жизни. Однако эндокринотерапия не является излечивающим вариантом терапии, и у большинства больных рано или поздно развивается резистентность к проводимому лечению.

Изучение механизмов активации опухоли позволило определить ключевую роль циклин-зависимых киназ, участвующих в регуляции клеточного цикла. Было установлено, что взаимодействие CDK4 и CDK6 с циклинами D-типа приводит к стимуляции фосфорилирования белка-супрессора ретинобластомы (Rb) и перехода клеточного цикла из G1 в S-фазу [2]. При раке молочной железы имеется патологическая экспрессия регуляторов циклина D, а для гормон-положительного (ГР+) наиболее распространенным путем активации опухолевой прогрессии является именно CDK4/6:Rb-путь. Более того, установлено, что повышение активности CDK4/6 посредством других сигнальных путей ассоциировано с резистентностью к эндокринной терапии. Возможность использовать CDK4 и CDK6 как потенциальные мишени для противоопухолевых препаратов позволила создать ряд препаратов нового поколения – ингибиторов CDK4/6, которые изменили судьбу больных ГР+-раком молочной железы.

Палбоциклиб – пероральный селективный ингибитор CDK4 и CDK6, нарушающий синтез ДНК за счет препятствия перехода клеточного цикла из G1 в S-фазу [3].

Доклиническая фаза исследования палбоциклиба на клетках рака молочной железы *in vitro* показала, что препарат работает синергично с ЭТ и способен избирательно воздействовать на ГР+-клетки, обеспечивая двойную блокаду на пути передачи сигнала в опухолевых клетках. Успех препарата на доклинической фазе положил начало поиску оптимального места палбоциклиба в лечении именно ГР+HER2-негативного мПМЖ.

Первым клиническим исследованием, доказавшим необходимость добавления палбоциклиба к стандартным схемам ЭТ, стало PALOMA-1. В этом исследовании 2-й фазы проводилось сравнение комбинации палбоциклиба и препарата группы ингибиторов ароматазы летрозолола с монотерапией летрозололом в качестве 1-й линии терапии ГР+HER2- мПМЖ у женщин в постменопаузе. Комбинация показала беспрецедентное для того времени увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании комбинации палбоциклиба с летрозололом: 20,2 мес. в сравнении с 10,2 мес. в группе летрозолола, ОР – 0,488 (95% ДИ: 0,319 до 0,748; $p = 0,0004$) [4]. На основании исследования PALOMA-1 уже в феврале 2015 года палбоциклиб в комбинации с летрозололом был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для применения в первой линии терапии ГР+HER2- мПМЖ у больных в постменопаузе и включен в клинические рекомендации.

Подтвердить полученные данные было призвано большое интернациональное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование 3-й фазы PALOMA-2. В этом исследовании первичной целью являлись ВБП и переносимость комбинации палбоциклиба и летрозолола в качестве терапии первой линии лечения ГР+HER2- мПМЖ. В исследование было включено 666 пациенток в постменопаузе, ранее не получавших терапию по поводу метастатической болезни. Рандомизация осуществлялась в соотношении 2:1. Первая группа больных ($n = 444$) получала пероральную комбинацию палбоциклиба (по 125 мг/сут, на протяжении 3 недель с последующим 1-недельным перерывом) с летрозололом (2,5 мг/сут, непрерывно), вторая ($n = 222$) – комбинацию плацебо с летрозололом в той же дозировке. По результатам первого анализа ВБП в группе пациентов, получивших комбинацию препаратов, составила 24,8 мес. против 14,5 мес. в группе с летрозололом. Объективный ответ был достигнут в 42,1% случаев при применении палбоциклиба с летрозололом против 34,7% при применении только летрозолола. Подгрупповой анализ показал, что риск прогрессирования заболевания оставался ниже при использовании комбинации вне зависимости от висцерального статуса и/или использования ЭТ в адъюванте.

Среди нежелательных явлений наиболее часто отмечалось развитие гематологической токсичности: в ходе исследования нейтропения 3-й и 4-й степени возникла у 66,4% пациентов при использовании комбинации с палбоциклибом против 1,4% при приеме плацебо и летрозолола. Лейкопения отмечалась у 24,8% больных в группе с палбоциклибом против 0% в группе только с летрозололом, еще реже отмечалась анемия (5,4% против 1,8%) и тромбоцитопения (1,6% против 0%). Фебрильная

нейтропения 3-й и 4-й степени была зарегистрирована у 8 пациентов (1,8%) и отмечалась только при применении палбоциклиба. Среди негематологических нежелательных явлений отмечалась усталость (37,4% против 27,5%), тошнота (33,5% против 26,1%) и артралгии (33,3% против 33,8%) [5].

Последующее наблюдение за больными показало, что и при медиане наблюдения уже 38 мес. сохраняются существенные различия во времени до прогрессирования: медиана ВБП в группе с палбоциклибом и летрозололом составляет 27,6 мес. и 14,5 мес. в группе с плацебо (ОР – 0,563; $p < 0,0001$). Наибольший выигрыш получила подгруппа пациентов с низкой опухолевой нагрузкой (без признаков висцерального криза, при наличии очагов, не поддающихся измерению, с изолированным поражением костей или единственным очагом поражения), для таких пациентов ВБП превысила 3 года. Применение комбинации препаратов позволило не только взять заболевание под контроль, но и значительно отложить начало химиотерапии (ХТ): медиана до начала 1-й линии ХТ составила 40,4 мес. в группе с палбоциклибом и летрозололом против 29,9 мес. в группе с плацебо и летрозололом [6].

Примечательно, что в течение дополнительных 15 месяцев не наблюдалось развития дополнительной токсичности: отмена препаратов потребовалась всего в 12,2% случаев при использовании палбоциклиба против 5,9% при использовании только летрозолола. Наиболее часто отмечалась нейтропения 3-й и 4-й степени (81,8% против 6,3%), однако ее появление привело к отмене терапии всего в 3,8% случаев. Наиболее серьезными нежелательными явлениями, повлекшими за собой прекращение лечения, были инфекционные осложнения (5,2% против 4,1%).

Длительность наблюдения за пациентами, включенными в исследование PALOMA-2, управляемый профиль токсичности, возможность длительного контроля заболевания без потери качества жизни и увеличение времени до необходимости начала ХТ позволили комбинации палбоциклиба и летрозолола стать новым стандартом лечения первой линии ГР+HER2- мПМЖ.

В 2018 г. на ESMO были представлены заключительные результаты 3-й фазы двойного слепого рандомизированного исследования PALOMA-3, в котором оценивалась эффективность применения палбоциклиба в комбинации с препаратом группы антиэстрогенов фулвестрантом для лечения пациентов после рецидива или прогрессирования болезни на фоне эндокринотерапии. Исследование включило в себя 521 пациентку с ГР+HER2- мПМЖ с различным менопаузальным статусом (допускалось включение больных в пре- и перименопаузе при обязательном назначении им гозерелина). По результатам первого запланированного анализа, представленного в 2016 г., было показано, что применение комбинация фулвестрант + палбоциклиб сопровождалось существенным увеличением частоты объективного ответа, клинической пользы и безрецидивной выживаемости. Медиана выживаемости без прогрессирования

составила 9,5 мес. в группе палбоциклиб + фулвестрант и 4,6 мес. в группе фулвестрант + плацебо (ОР 0,46; 95% ДИ 0,036 до 0,59, $p < 0,0001$). Среди пациентов с измеряемыми проявлениями болезни у 66 (24,6%, 95% ДИ 19,6–30,2) в группе фулвестрант + палбоциклиб наблюдался объективный эффект. Объективный эффект в группе плацебо наблюдался только у 15 больных (10,9%, 95% ДИ 6,2–17,3). Эффективность палбоциклиба не зависела от количества линий эндокринотерапии в анамнезе, чувствительности к предыдущей эндокринотерапии, биомаркеров, влияющих на эффективность лечения (таких как уровень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона). Кроме того, комбинация оказалась эффективной у больных с двумя неэффективными линиями эндокринотерапии в анамнезе [7].

Заключительный анализ выживаемости был проведен в апреле 2018 г. (после фиксации смертей у 60% больных, включенных в исследование). Медиана наблюдения за больными на дату анализа составила 44,8 мес. Обновленные данные еще раз подтвердили, что использование комбинации палбоциклиба с фулвестрантом после прогрессирования на эндокринотерапии позволяет значительно (на 6,6 мес.) увеличить медиану времени до прогрессирования: ВБП составила 11,2 мес. (95%ДИ 9,5–12,9) против 4,6 мес. (95%ДИ 3,5–5,6) в группе плацебо и фулвестранта (ОР для прогрессирования или смерти составило 0,50; 95%ДИ 0,40–0,62). В группе пациентов, получивших комбинацию палбоциклиба и фулвестранта, ОВ составила 34,9 мес. (95%ДИ 28,8–40,0) против 28,0 мес. (95%ДИ 23,6–34,6) при монотерапии фулвестрантом; абсолютная разница составила 6,9 мес. (ОР-0,81; 95% ДИ 0,64–1,03; $p = 0,09$). [8].

Отдельного внимания заслуживает предусмотренный исследователями подгрупповой анализ. Стратификация по подгруппам осуществлялась в зависимости от наличия или отсутствия чувствительности к предыдущим линиям ЭТ, висцеральных метастазов и менопаузального статуса. Медиана общей выживаемости в группе пациенток, чувствительных к предыдущим линиям ЭТ ($n = 410$), составила 39,7 мес. (95%ДИ 34,8–45,7) при применении комбинации против 29,7 мес. (95%ДИ 23,8–37,9) в плацебо-контролируемой группе. Абсолютное различие в медианах ОВ составило 10 мес. (ОР-0,72; 95%ДИ 0,55–0,94). Первый запланированный анализ показал, что в подгруппе нечувствительных к ранее проводимой ЭТ больных ($n = 111$) медиана ОВ составила 20,2 мес. (95%ДИ 17,2–26,4) при использовании палбоциклиба и фулвестранта против 26,2 мес. (95%ДИ 17,5–31,8) при монотерапии фулвестрантом (ОР-1,14; 95%ДИ 0,71–1,84; $p = 0,12$). Однако обновленный анализ исследования опроверг эти данные. Было показано, что при использовании комбинации препаратов в первично-резистентной подгруппе медиана ВБП оказалась на 2,3 месяца больше (ОР-0,69; 95%ДИ 0,43–1,09). В подгруппе чувствительных к ЭТ пациенток различия в медиане ВБП в пользу применения комбинации палбоциклиба с фулвестрантом оказались еще более существенными – 7,8 мес. (ОР-0,46; 95%ДИ 0,36–0,59).

Среди 311 пациенток с висцеральными метастазами медиана ОВ составила 27,6 мес. в группе с палбоциклибом и фулвестрантом и 24,7 мес. в группе с плацебо и фулвестрантом (ОР-0,85; 95%ДИ 0,64–1,13). В подгруппе пациентов без висцеральных метастазов ($n = 210$), получавших комбинацию препаратов, медиана ОВ была наибольшей и составила 46,9 мес. против 35,4 мес. в плацебо-контролируемой группе, хотя различия и не имели статистической достоверности (ОР-0,69; 95%ДИ 0,46–1,04; $p = 0,44$). Большей, но без статистической достоверности была и медиана ОВ при использовании палбоциклиба с фулвестрантом у больных в постменопаузе. Критериями постменопаузы являлись: возраст старше 60 лет, менопауза на протяжении более 12 мес. и предшествующая овариэктомия. У 413 постменопаузальных пациенток медиана ОВ составила 34,8 мес. в группе с палбоциклибом и фулвестрантом против 27,1 мес. в группе с плацебо и фулвестрантом (ОР-0,73; 95%ДИ 0,57–0,95). В подгруппе пациенток в пре- или перименопаузе ($n = 108$) добавление палбоциклиба не транслировалось в увеличение медианы ОВ: в обеих группах ОВ составила 38,0 мес. как при применении комбинации препаратов, так и при применении только фулвестранта.

Медиана числа циклов комбинированной терапии составила 12 (от 4 до 21) и только 5 (от 2 до 12) – в группе плацебо. Спустя 24 мес. участие в исследовании продолжали 23% пациентов, получающих комбинацию, и 10% – в группе монотерапии фулвестрантом. Спустя 36 месяцев участие в исследовании продолжили 14% пациентов в группе с палбоциклибом и 5% в группе с фулвестрантом. На момент последнего анализа 35 пациентов (10%), получающих палбоциклиб с фулвестрантом, продолжали лечение уже на протяжении 45,5 мес., в группе плацебо только 6 пациентов (3%) продолжали терапию на протяжении 44,7 мес.

Увеличение времени до прогрессирования является отражением возможности достижения еще одной из задач при лечении больных мРМЖ – отсрочке в необходимости начала химиотерапии, которая в большинстве случаев, имея иной спектр нежелательных явлений, в большей степени влияет на качество жизни. Так, в исследовании PALOMA-3 время до начала использования ХТ составило 17,6 мес. в группе пациентов, получивших комбинацию палбоциклиба и фулвестранта против 8,8 мес. в группе пациентов, получивших только фулвестрант.

Побочные явления, зарегистрированные в ходе исследования, были схожи с наблюдавшимися в исследовании PALOMA-2. Нейтропения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 70% пациентов в группе с палбоциклибом и фулвестрантом, при этом фебрильная нейтропения развилась только у 1% пациентов. Закономерно, что в группе с плацебо и фулвестрантом в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая нейтропии 3–4-й степени. Развитие анемии, тромбоцитопении и негематологической токсичности 3-й и 4-й степени было нехарактерно для обеих групп.

Таким образом, добавление палбоциклиба к фулвестранту при лечении больных ГР+HER2- мРМЖ при про-

грессировании на предшествующей эндокринотерапии продемонстрировало увеличение ВБП на 6,6 мес., что в дальнейшем транслировалось в увеличение и общей выживаемости на 6,9 мес. во всей группе, и на 10 мес. – у больных, чувствительных к предшествующей эндокринотерапии. У 14% пациентов применение комбинации препаратов позволило контролировать заболевание более 3 лет.

Учитывая, что палбоциклиб был одобрен к применению в начале 2015 г., мы имеем возможность оценить его эффективность и в реальной клинической практике. Большинство доступных публикаций посвящены переносимости препарата. Ниже мы приводим результаты, представленные Varella L. с соавт. [9], по применению комбинации палбоциклиба с эндокринотерапией (преимущественно с фулвестрантом или летрозолом) в клинике Кливленда (США) у 411 больных, получавших этот вид терапии с момента одобрения применения препарата в феврале 2015 по декабрь 2017 года. Медиана возраста в анализируемой популяции составила 53,5 лет (17–83), что существенно меньше, чем в рандомизированных исследованиях. В первой линии комбинацию палбоциклиба с эндокринотерапией получило 147 больных (35,8%), во второй – 107 человек (26%), в третьей – 53 (12,9%). Следует отметить, что сразу после появления препарата в доступе значительное число больных ($n = 104$, 25,3%) получили палбоциклиб в четвертой и последующих линиях терапии. Комбинация с летрозолом была назначена 54,9% ($n = 226$) больных, 158 больным (38,4%) – с фулвестрантом, 27 больных (6,6%) в качестве варианта эндокринотерапии получали эксеместан, тамоксифен или анастрозол. Первично метастатический РМЖ был установлен в 23,3% ($n = 96$) случаев, висцеральные метастазы имелись у 151 больной (36,7%). На момент проведения анализа в январе 2018 года было зарегистрировано 95 смертей (23,1%), у 186 больных (45,2%) зафиксировано прогрессирование болезни, 48% больных продолжали терапию палбоциклибом с эндокринотерапией. Медиана наблюдения составила 10,2 мес.

Полученные данные о медиане времени до прогрессирования у больных, получавших комбинацию палбоциклиба с эндокринотерапией в первой линии, отличались от результатов рандомизированных исследований: медиана ВБП при комбинации с летрозолом составила только 15,1 мес., что может быть объяснено более «агрессивной» популяцией больных, получающих терапию в рутинной практике. В то же время медиана ВБП у больных, получавших палбоциклиб с фулвестрантом во второй линии, была сопоставима с данными из исследования PALOMA-3 и составила 12,3 мес. Интересными представляются данные о ВБП у больных, получавших, например, комбинацию палбоциклиба с летрозолом не в первой линии: 10,5 мес. при назначении во второй линии и 4,2 мес. – в третьей и более. Медиана времени до прогрессирования у больных, которым был назначен фулвестрант с палбоциклибом в третьей и более линиях, составила 6,4 мес. Принимая во внимание медиану наблюдения за больными и малое число смертей, зарегистрированное к моменту анализа, представлены дан-

ные только ожидаемой медианы общей выживаемости у больных из группы терапии палбоциклибом с фулвестрантом, и эти цифры сопоставимы с уже известными нам по результатам рандомизированных исследований – 24,5 мес. В группе терапии палбоциклибом с летрозолом медиана ОВ не достигнута.

Переносимость комбинации палбоциклиба с эндокринотерапией в реальной клинической практике подтверждает результаты рандомизированных исследований. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения 3–4-й степени была зарегистрирована у 57,7% больных. Редукция дозы палбоциклиба потребовалась у 11 больных (27%), а прекращение терапии вследствие нежелательных явлений – только у 31 больной (7,6%).

Несмотря на накопленный опыт применения палбоциклиба в комбинации с эндокринотерапией, остается много вопросов. Результаты PALOMA-2 и PALOMA-3 продемонстрировали наибольшую эффективность комбинации палбоциклиба и эндокринотерапии в первых двух линиях лечения ГР+HER2-негативного мРМЖ, при этом сохраняя высокое качество жизни больных [6]. Ответ на вопрос индивидуального выбора в первой или второй линии терапии, возможно, будет получен в рандомизированном исследовании 3-й фазы SONIA (NCT03425838) [10]. Исследование предполагает две группы: в первой из них больные получают CDK4/6-ингибитор в комбинации с нестероидным ингибитором ароматазы и при прогрессировании – фулвестрант; во второй группе – ингибитор ароматазы в качестве первой линии и комбинацию CDK4/6-ингибитора с фулвестрантом во второй линии. Первичной целью этого исследования является выживаемость без прогрессирования на 2 линиях исследуемой терапии (ВБП2), вторичными целями – общая выживаемость, качество жизни, безопасность терапии и анализ биомаркеров. Набор в исследование был начат в ноябре 2017 года, предполагается включить 1050 больных. С учетом имеющихся данных уже проведенных рандомизированных исследований ожидается продемонстрировать увеличение медианы ВБП2 в группе 1 до 32,6 мес., при медиане ВБП2 во второй группе – 27,4 мес. Первые результаты ожидаются к 2021 г.

Учитывая высокую непосредственную эффективность комбинации палбоциклиба с эндокринотерапией (частота объективного ответа – 55% и частота контроля над болезнью – 81–85% по результатам PALOMA-1 и PALOMA-2) [11], скорость наступления эффекта менее 3 мес. [12], перспективным является более широкое применение этого варианта терапии в ситуациях, когда обычно используется химиотерапия, например при значимом висцеральном поражении, в молодом возрасте и других клинических характеристиках, определяющих более агрессивное течение заболевания. В ближайшее время мы ожидаем и зрелые результаты исследований PENELOPE-B PALLAS, в которых исследуется целесообразность добавления палбоциклиба к стандартным схемам ЭТ в адьювантном режиме.



Поступила/Received 27.05.2019

СТАНДАРТ ТЕРАПИИ HR+ HER2- МРМЖ¹⁻⁶

ПРЕ-/ПЕРИ-[†]
И ПОСТМЕНОПАУЗА⁷

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ
ЛИНИИ⁷⁻⁹

ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ⁷

УПРАВЛЕНИЕ ТЕРАПИЕЙ
ПОД КОНТРОЛЕМ ОАК⁷

PALOMA-2⁸

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы
(N=666)

ИБРАНСА® + ингибитор ароматазы
у больных в постменопаузе в 1-й линии терапии⁸

27,6 месяца мВБП¹⁰

PALOMA-3⁹

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы
(N=521)

ИБРАНСА® + фулвестрант
после прогрессии на предшествующей терапии⁹
**в 2 раза снижает риск прогрессирования,⁹ улучшая
продолжительность¹¹ и качество жизни¹²**

ОАК = общий анализ крови; мВБП = медиана выживаемости без прогрессирования

[†]Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты ЛГРГ⁷

Список литературы: 1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, Version 3.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf 2. Hope S, Ruco et al. J Clin Oncol 34:3069-3103. 3. F. Cardoso et al. Annals of Oncology 29: 1634-1657, 2018. 4. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семглазова Т. Ю., Толяндин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #352, 2018 (том 8), С. 113-144 <https://rosoncology.ru/standards/RUSSCO/2018/2018-08.pdf>. 5. Рекомендации Российского общества Онкомаммологов <http://breastcancersociety.ru/ref/view/289>. 6. Рекомендации Ассоциации Онкологов России <http://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата Ибранса (палбоциклиб) для медицинского применения, ЛП-003878 от 25.07.2018. 8. Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 9. Cristofani M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. 10. Ruco H.S, et al. Breast Cancer Research and Treatment <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4>. 11. Turner, et al. N Engl J Med 2018 DOI:10.1056/NEJMoal1810527 12. Harbeck N, et al. Annals of Oncology 27: 1047-1054, 2016.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБРАНСА®

Регистрационный номер: ЛП-003878. **Международное непатентованное название:** палбоциклиб. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав** 1 капсула содержит: **Активное вещество:** палбоциклиб 75мг, 100мг, 125мг. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор протеинкиназы. **Код АТХ:** L01XE33. **Показания к применению:** Препарат Ибранса в сочетании с гормональной терапией показан для лечения метастатического или метастатического рака молочной железы положительного по гормональному рецептору (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получающих предшествующую терапию. У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона - рилизинг гормона (ЛГРГ). **Противопоказания:** - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); - беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, а также у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени и с тяжелым нарушением функции почек. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). **Способ применения и дозы:** препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема

приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней). В сочетании с летрозолом 2,5 мг, один раз в сутки ежедневно на протяжении 28-дневного цикла или с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. **Модификация дозы:** Модификация дозы препарата Ибранса рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). **Перед применением необходимо внимательно изучить инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Побочное действие:** Следующие побочные явления отмечались очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/10): очень часто - инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота, диарея, рвота, запор; сыпь; alopecia; утомляемость часто - нечеткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия, увеличение АЛТ, увеличение АСТ. **Передозировка:** Антитоксический препарат палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса должна включать общую поддерживающую терапию. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-003878 от 5.10.2016).

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
2. Harbour J.W., Luo R.X., Dei Santi A., Postigo A.A., Dean D.C. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell.* 1999 Sep 17;98(6):859–69. PMID: 10499802.
3. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R., Elliott W.L., Meade M., Trachet E., Albassam M., Zheng X., Leopold W.R., Pryer N.K., Toogood P.L. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2004;11(3):1427–1438. PMID: 15542782.
4. Slamon DJ., Crown J., Lang I., Kulyk S.O., Schmidt M., Thummala R. P-A., Voytko N.L., Randolph S., Kim S., Huang X., Bartlett C.H., Schnell P., Finn R.S. Long-term safety profile of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) as first-line treatment for postmenopausal patients with ER+ and HER2- advanced breast cancer (ABC) (PALOMA-1/TRIO-18). *Journal of Clinical Oncology.* 2015 May 20;33(15 suppl):570–570. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.570.
5. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Seock-Ah Im, Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2016;375:1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
6. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A., Harbeck N., Castrellon A., Iyer S., Lu D.R., Mori A., Gauthier E.R., Huang Bartlett C., Gelmon K.A., Slamon DJ. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719–729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4.
7. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Zhang K., Theall K.P., Jiang Y., Bartlett C.H., Koehler M., Slamon D. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2016 Apr;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
8. Turner N.C., Slamon DJ., Ro J., Bondarenko I., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., André F., Puyana Theall K., Huang X., Giorgetti C., Huang Bartlett C., and Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:1926–36. doi: 10.1056/NEJMoa1810527.
9. Varella L., Eziokwu A.S., Jia X., Kruse M., Moore H.C., Budd G.T., Abraham J., Montero, A.J. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy. *Breast cancer research and treatment* 2019;1-6. doi: 10.1007/s10549-019-05176-1.
10. Trial registration: <http://clinicaltrials.gov>: NCT03425838 (8 February 2018). EudraCT-number: 2017-002334-23 (29 September 2017).
11. McShane T.M., Wolfe T.A. and Ryan J.C. Updates on managing advanced breast cancer with palbociclib combination therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2018;10:1-17. doi: 10.1177/1758835918793849.
12. Turner N.C., Finn R.S., Martin M., Im S-A DeMichele, Ettl A.J., Die'ras V., Moulder S., Lipatov O., Colleoni M., Cristofanilli M., Lu D.R., Mori A., Giorgetti C., Iyer S., Huang Bartlett C., Gelmon K.A. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Annals of Oncology.* 2018;29:669-680. doi:10.1093/annonc/mdx797.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

 **www.med-sovet.pro**

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



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

20-23 ИЮНЯ 2019, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Конгресс-отель «Прибалтийская Park Inn»,
ул. Кораблестроителей, 14



БЕЛЫЕ НОЧИ

Петербургский международный
онкологический форум

**...БОЛЬШЕ
ЧЕМ ОНКОЛОГИЯ**



FORUM-ONCO.RU

Организационный комитет:
+7 (812) 439 95 82



При научной поддержке:

ФГБУ
НМИЦ ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н. Петрова Минздрава России

Организатор:



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА

Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого

ПРИ НАЛИЧИИ МУТАЦИИ ГЕНА EGFR

С.В. ОРЛОВ, А.М. ЛОЖКИНА, С.В. ОДИНЦОВА, М.А. СВИРИДЕНКО, А.О. ЧЕРЕМНЫХ, М.А. УРТЕНОВА, Е.А. ФИЛИПОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Информация об авторах:

Орлов Сергей Владимирович – чл.-корр. РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: orloff-sv@mail.ru

Ложкина Александра Михайловна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: spoonkina@inbox.ru

Одинцова Светлана Валентиновна – к.м.н., врач-онколог, КДЦ Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального госу-

дарственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: odin-svet@yandex.ru +

Свириденко Мария Александровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: maria_sviridenko@list.ru

Черемных Антонина Оскаровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-

ский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: cheremnykh82@mail.ru
Урtenова Магарипа Анзоровна – младший научный сотрудник отдела торакальной хирургии Клиники экстренной хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: urtenova@mail.ru

Филиппова Елена Александровна – младший научный сотрудник отдела клинической онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 338-66-53; e-mail: helen-doc@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные об эффективности эрлотиниба в лечении НМРЛ при наличии мутации гена EGFR. Показаны его преимущества по сравнению с химиотерапией в отношении выживаемости, качества жизни и переносимости лечения как в качестве монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками и другим таргетным препаратом – ингибитором VEGF – бевацизумабом. Рассмотрен клинический случай EGFR-позитивного НМРЛ и его лечение эрлотинибом. Изучены пути преодоления резистентности к проводимому лечению. Применение эрлотиниба следует рассматривать как один из стандартных методов первой и последующих линий терапии у пациентов с НМРЛ в поздних стадиях с подтвержденными мутациями гена EGFR.

Ключевые слова: рак легкого, мутации EGFR, эрлотиниб

Для цитирования: Орлов С.В., Ложкина А.М., Одинцова С.В., Свириденко М.А., Черемных А.О., Урtenова М.А., Филиппова Е.А. Эрлотиниб в комбинированной терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации гена EGFR. *Медицинский совет*. 2019; 10: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-64-71>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Erlotinib in combined therapy of common lung adenocarcinoma

IN THE PRESENCE OF EGFR GENE MUTATION

Sergey V. ORLOV, Alexandra M. LOZHKINA, Svetlana V. ODINTSOVA, Maria A. SVYRIDENKO, Antonina O. CHEREMNYKH, Magaripa A. URTENOVA, Elena A. FILIPPOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: 197022, Russia, St. Petersburg, Lva Tolstogo St., 6-8

Author credentials:

Orlov Sergey Vladimirovich – member of the Correctional Committee of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Clinical Oncology

Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry

of Health of the Russian Federation; tel.: +7(918) 603-48-38; e-mail: orloff-sv@mail.ru
Lozhkina Alexandra Mikhailovna – Junior Researcher of the Clinical Oncology

Department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Odintsova Svetlana Valentinovna – Cand. of Sci. (Med), Oncologist, CDC of the Scientific Clinical Center of Interstitial and Orphanic Lung Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sviridenko Maria Alexandrovna – Junior Researcher of the Clinical Oncology Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Cheremnykh Antonina Oskarovna – Junior Researcher of the Clinical Oncology Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Urtenova Magaripa Anzorovna – Junior Researcher of the Department of Thoracic Surgery of the Clinic of Emergency Surgery and Emergency Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Filippova Elena Aleksandrovna – Junior Researcher of the Clinical Oncology Department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

The article presents data on the efficacy of erlotinib in the treatment of NSCLC in the presence of EGFR gene mutation. Its advantages over chemotherapy in terms of survival, quality of life, and tolerability of treatment, both as monotherapy and in combination with cytostatics and other targeted drug – VEGF inhibitor – Bevacizumab, are shown. A clinical case of EGFR-positive NSCLC and its treatment with erlotinib was considered. Ways of overcoming resistance to treatment are studied. The use of erlotinib should be considered as one of the standard methods of first and subsequent therapy in patients with NSCLC in later stages with confirmed mutations of the EGFR gene.

Keywords: lung cancer, EGFR mutations, erlotinib

For citing: Orlov S.V., Lozhkina A.M., Odintsova S.V., Sviridenko M.A., Cheremnykh A.O., Urtenova M.A., Filippova E.A. Erlotinib in combined therapy of common lung adenocarcinoma in the presence of EGFR gene mutation. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-64-71>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) остается ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний. Ежегодно в мире заболевает более 1 млн человек, в России – около 60 000. При этом прогноз заболевания за последние 20 лет радикально не изменился: 5-летняя выживаемость при всех стадиях увеличилась всего на 2% – с 13 до 15 [1–3].

В связи с тем, что стандартная химиотерапия оказывает умеренное влияние на увеличение продолжительности жизни при распространенном НМРЛ надежды на улучшение результатов связаны с молекулярно-направленной (таргетной) терапией, важнейшей мишенью которой является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). В настоящее время с целью его блокады используется несколько препаратов – гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и осимертиниб. Одним из наиболее эффективных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR остается эрлотиниб. Эрлотиниб является препаратом молекулярно нацеленного действия, высокоспецифично блокирующим тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста, играющего важную роль в развитии опухоли, ее росте, ангиогенезе и метастазировании. Механизм действия эрлотиниба коренным образом отличается от химиотерапевтических средств, которые нарушают деление не только опухолевых, но и других нормальных клеток организма, вызывая такие тяжелые побочные эффекты, как анемия, нейтропения, выраженная слабость и др. Эрлотиниб

доказала свою эффективность в широкой популяции больных распространенным НМРЛ (независимо от пола, расы и гистологического типа опухоли) в ходе 2 крупномасштабных исследований III и IV фаз (BR.21 и TRUST) с вовлечением более 7 700 больных. В ходе этих исследований было показано значительное увеличение основных показателей эффективности с высокой степенью статистической значимости при применении эрлотиниба у больных НМРЛ [4–6].

Несмотря на то, что гиперэкспрессия EGFR выявляется у подавляющего большинства больных НМРЛ, и то, что клинический эффект и улучшение выживаемости при терапии эрлотинибом наблюдались во всех группах больных, независимо от гистологии, значительная регрессия опухоли была отмечена только у 10–15% общей популяции больных НМРЛ. Анализ клинических исследований показал, что объективный ответ на лечение эрлотинибом наиболее часто встречался при аденокарциноме у некурящих женщин. При молекулярно-генетическом исследовании образцов опухоли этих больных выявлена корреляция между чувствительностью к эрлотинибу и наличием активирующей мутации гена EGFR. Обнаружение мутаций гена рецептора эпидермального фактора роста у некурящих лиц было самым значительным открытием, сделанным в последние годы в патогенезе НМРЛ [7–10].

С тех пор, как в 2004 г. были открыты активирующие мутации гена EGFR, в лечении больных НМРЛ отмечен выраженный прогресс. Выживаемость больных НМРЛ с мутацией гена EGFR увеличилась с 10 до 30 месяцев.

Несколько рандомизированных клинических испытаний показали, что эрлотиниб в качестве первой линии для НМРЛ EGFR+ позволяет увеличить выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией [11, 12]. Вместе с тем большинство пациентов, изначально чувствительных к ИТК, в течение 10–12 месяцев становятся устойчивы к ним. Причиной развивающейся резистентности становятся, как правило, вторичные мутации, наиболее частые – T790M в экзоне 20 EGFR (50% случаев) или усиление активности MET гена [1, 13, 14]. Таким образом, перед клиницистами встала задача преодоления развития резистентности к ИТК и разработки новой стратегии лечения НМРЛ EGFR+. Перспективным направлением являются альтернативные методы лечения, такие как применение ИТК второго и третьего поколения, новых антител к EGFR, различных ингибиторов MET, белков теплового шока 90 (HSP90), новых иммунотерапевтических агентов (анти-PD1, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4 антитела) [15–18]. Тем не менее эффективность этих методов лечения должна быть установлена в проходящих в настоящее время клинических испытаниях, после чего в ближайшие 3–5 лет они появятся в нашем арсенале.

Одним из направлений, доступным уже сейчас, является комбинированное применение ИТК и химиотерапии или комбинированное применение двух таргетных препаратов.

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭРЛОТИНИБА И ХИМИОТЕРАПИИ

Следует вспомнить, что исторически, еще до открытия EGFR-мутации, именно одновременное применение эрлотиниба и gefитиниба исследовалось в рандомизированных исследованиях TRIBUTE, TALENT и INTACT-1 и 2 [19, 20].

● **Таблица 1.** Ответ на терапию и показатели выживаемости в общей популяции в исследовании FASTACT-II

● **Table 1.** Therapy response and survival rates in the general population in the FASTACT-II study

| | ХТ + эрлотиниб (n = 226) | | ХТ + плацебо (n = 225) | | p |
|--|-----------------------------|------|---------------------------|------|------------------------|
| | n | % | n | % | |
| Объективный ответ | 97 | 42,9 | 41 | 18,2 | <0,0001 |
| Полный ответ | 3 | 1,3 | 1 | 0,4 | 0,4309 |
| Частичный ответ | 94 | 41,6 | 40 | 17,8 | <0,0001 |
| Объективный ответ * | 99 | 44 | 35 | 16 | <0,0001 |
| Стабилизация заболевания | 85 | 37,6 | 138 | 61,3 | <0,0001 |
| Контроль заболевания | 182 | 80,5 | 179 | 79,6 | 0,7781 |
| Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.* | 10,0 | | 7,4 | | HR 0,58, p < 0,0001 |
| Медиана общей выживаемости, мес. * | 18,3 | | 15,2 | | HR 0,79, p = 0,0420 |

* По оценке независимых исследователей.

В результате одновременной комбинированной терапии не удалось улучшить ответ опухоли или выживаемость. Было высказано предположение, что причиной этого является не синергичное, а антагоничное действие этих двух противоопухолевых агентов. ИТК, вызывая арест в фазе G1 клеточного цикла, уменьшают пролиферативную активность опухолевых клеток и снижают эффективность химиотерапии. В связи с этим была предложена методика, которая была подтверждена доклиническими исследованиями, основанная на последовательном или прерывистом применении химиотерапии и ИТК [21].

При проведении исследования FASTACT-II при лечении больных НМРЛ применена именно такая схема сочетания химиотерапии и ИТК – режим последовательного назначения химиотерапии (цисплатин 75 мг/м² или карбоплатин AUC × 5 в 1-й день и гемцитабин 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 4 недели, эрлотиниб 150 мг внутрь в 15–28-й дни, всего 6 курсов). Всем пациентам из группы плацебо после прогрессии во второй линии назначался эрлотиниб. Исследование проводилось в странах Азии (Китай, Индонезия, Южная Корея, Филиппины, Тайвань). Результаты лечения 154 больных в рамках исследования II фазы были опубликованы в 2009 г. Применение последовательного режима химиотерапии и эрлотиниба привело к достоверному увеличению частоты ответа опухоли с 24,4 до 35,5% и выживаемости без прогрессии с 5,5 до 7,2 мес. Достоверной разницы в общей выживаемости отмечено не было. Положительные результаты II фазы исследования вдохновили авторов на проведение III фазы, в которую был включен 451 пациент НМРЛ IIIb/IV стадии. Исследование проводилось в 2009–2010 гг. У большинства больных (76%) была аденокарцинома, 49% не курили. Мутация EGFR была обнаружена у 97 (40%) больных, при этом молекулярно-генетический анализ был выполнен только у половины больных.

Токсичность терапии в группе эрлотиниба была несколько больше за счет увеличения случаев кожной сыпи и диареи, в остальном показатели нежелательных явлений были стандартны и сопоставимы.

Результаты лечения общей группы больных показали достоверное увеличение частоты объективного ответа (42,9 vs 18,2%) и выживаемости без прогрессии (10,0 vs 7,4 мес.) и тенденцию к увеличению общей выживаемости (18,3 vs 15,2) (табл. 1).

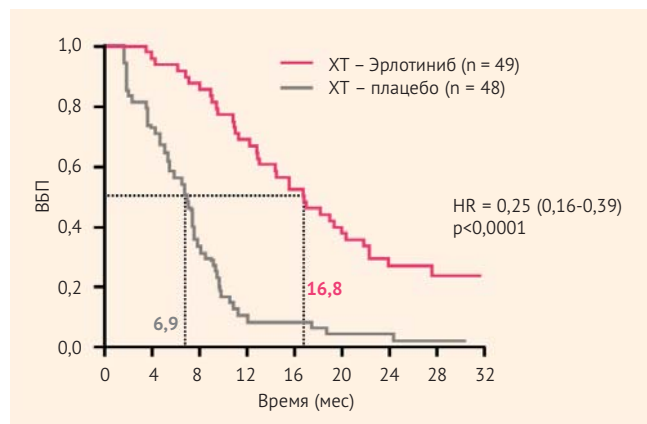
Наиболее выдающиеся результаты были получены в подгруппе пациентов с EGFR-мутациями: сочетание химиотерапии с последовательным эрлотинибом значительно увеличивало выживаемость без прогрессирования заболевания (16,8 vs 6,9 мес.) и медиану общей выживаемости (31,4 vs 20,6 мес.) (рис. 1, 2).

Частота объективного эффекта в подгруппе пациентов с наличием мутаций EGFR составила 84%. Эти впечатляющие цифры являются максимальными для лечения НМРЛ на сегодняшний день (табл. 2).

Идея комбинированной терапии ИТК первого поколения с химиотерапией основана на понимании того, что неизбежная прогрессия первоначально высокочувствительной к лечению опухоли развивается различными

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в подгруппе пациентов с наличием мутации EGFR

● **Figure 1.** Survival rate without progression in the subgroup of patients with EGFR mutations



● **Таблица 2.** Показатели ответа на терапию и выживаемость в популяции с наличием мутаций EGFR в исследовании FASTACT-II

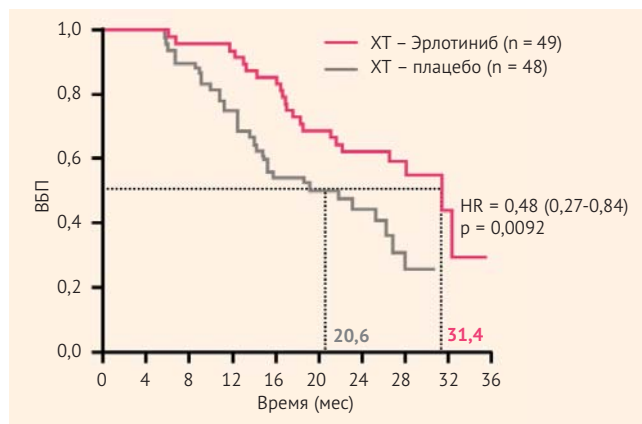
● **Table 2.** Therapy response and survival rates in a population with EGFR mutations in FASTACT-II

| | ХТ + эрлотиниб (n = 49) | | ХТ + плацебо (n = 48) | | p |
|---|-------------------------|----|-----------------------|----|---------------------|
| | n | % | n | % | |
| Объективный ответ | 41 | 84 | 7 | 15 | <0,0001 |
| Медиана выживаемости без прогрессирования, мес. | 16,8 | | 6,9 | | HR 0,25, p < 0,0001 |
| Медиана общей выживаемости, мес. | 31,4 | | 20,6 | | HR 0,48, p = 0,0092 |

путями вследствие ее поликлональности. Так, в исследовании Z. Chen при биопсии различных очагов у одного больного было выявлено расхождение по статусу EGFR в 13,9% случаев. Наиболее часто – в 24,4% гетерогенны были множественные легочные образования, в 14,3% отличались первичная опухоль и отдаленные метастазы, в 10,2% – первичная опухоль и региональные лимфатические узлы. Воздействие на эти различные клоны должно быть мультимодальным, включая в себя различные виды лекарственной терапии, а также хирургию и лучевую терапию. В связи с этим в настоящее время проводятся несколько многоцентровых исследований, изучающих различные режимы комбинированного применения ИТК, химиотерапии, иммунотерапии и лучевой терапии. Следует отметить, что в большинстве этих исследований в качестве цитостатика применяется пеметрексед как наиболее эффективный химиотерапевтический агент. Как показали работы Giovannetti et al., Wu et al., его эффективность связана с более низким уровнем экспрессии тимидилатсинтетазы в EGFR+ опухоли по сравнению с «диким» типом аденокарциномы. Это делает оправданным назначение пеметрекседа как препарата выбора при прогрессии опухоли на фоне приема эрлотиниба [22–24].

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в подгруппе пациентов с наличием мутации EGFR

● **Figure 2.** Overall survival rate in the subgroup of patients with EGFR mutations



КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДВУХ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

На конгрессе ASCO-2014 были представлены результаты исследования, в котором сравнивалась эффективность комбинированного лечения эрлотинибом и бевацизумабом по сравнению с монотерапией эрлотинибом у пациентов, не получавших ранее лечения по поводу распространенного неплоскоклеточного НМРЛ с мутацией рецептора EGFR [25].

154 пациента были рандомизированы в группы:

1. Эрлотиниб (150 мг/ежедневно) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 недели), n = 77.
2. Эрлотиниб (150 мг/ежедневно), n = 77.

Лечение проводилось до прогрессирования болезни или до развития неприемлемой токсичности. Главным критерием эффективности были различия между группами в медиане выживаемости без прогрессирования, оцениваемой независимым комитетом. Вторичные конечные точки включали частоту ответов, общую выживаемость, безопасность, качество жизни.

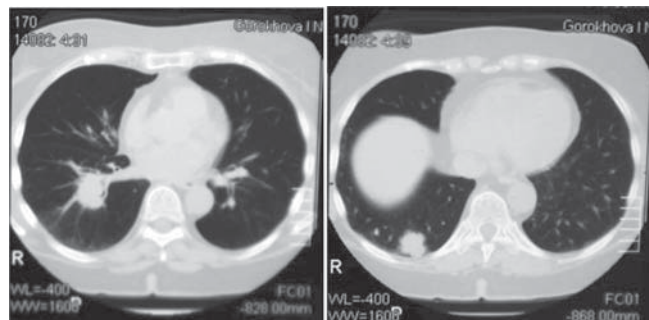
Результаты исследования представлены в *таблице 3*.

● **Таблица 3.** Результаты исследования

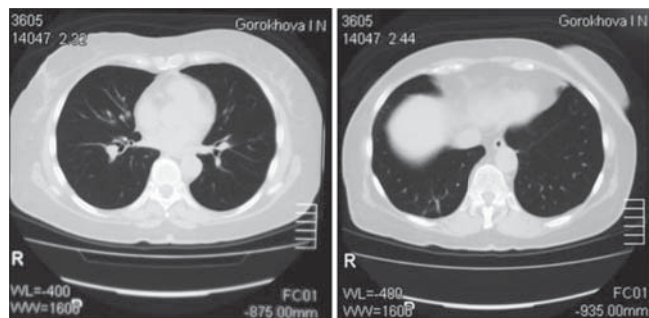
● **Table 3.** Survey results

| | Эрлотиниб + бевацизумаб | Эрлотиниб |
|--|---------------------------------------|-----------|
| БП в общей группе (главный критерий), медиана, мес. | 16,0 | 9,7 |
| | HR 0,54; 95% ДИ 0,36–0,79; p = 0,0015 | |
| БП у пациентов с делецией в экзоне 19, медиана, мес. | 18,0 | 10,3 |
| БП у пациентов с мутацией в L858R, медиана, мес. | 13,9 | 7,1 |
| Частота ответов, % | 69,3 | 63,6 |
| Частота появления сыпи 3–4-й ст. токсичности, % | 25,3 | 19,5 |
| Частота кровотечений 3–4-й ст. токсичности, % | 2,7 | 0 |

- **Рисунок 3.** Компьютерная томография грудной клетки больной Г. до начала лечения
- **Figure 3.** Computed tomography of the chest of patient G. before treatment



- **Рисунок 4.** Компьютерная томография грудной клетки больной Г. через 10 месяцев
- **Figure 4.** Computed tomography of the chest of patient G. in 10 months



Авторы сделали вывод, что комбинация эрлотиниба и бевацизумаба приводит к лучшим результатам ВБП у пациентов с распространенным НМРЛ и мутациями EGFR, не получавших ранее лечения.

В клинике онкологии СПбГМУ начиная с 2006 г. все больные НМРЛ направляются на исследование мутационного статуса EGFR. Проведение анализа выполняется в лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (заведующий лабораторией – профессор Имянитов Е.Н.). Исследование выполняется по методике, разработанной в лаборатории, основанной на выделении ДНК из срезов парафиновых блоков с помощью депарафинизации и лизиса ткани протеиназой. В течение последних 12 лет было обследовано 542 больных, выявлены мутации в 19-м и 21-м экзоне гена EGFR у 103 больных, что составило 19% из всех обследованных больных неплоскоклеточным НМРЛ. Подавляющее большинство составили женщины, курение в анамнезе было только у 25% больных.

Эрлотиниб был использован в качестве первой линии у 22 больных, во второй и третьей линиях терапии – у 81 больного НМРЛ. При наличии мутации гена EGFR отмечен выраженный клинический эффект – объективный ответ (полная и частичная регрессия) в 75% случаев, стабилизация – у 25% больных.

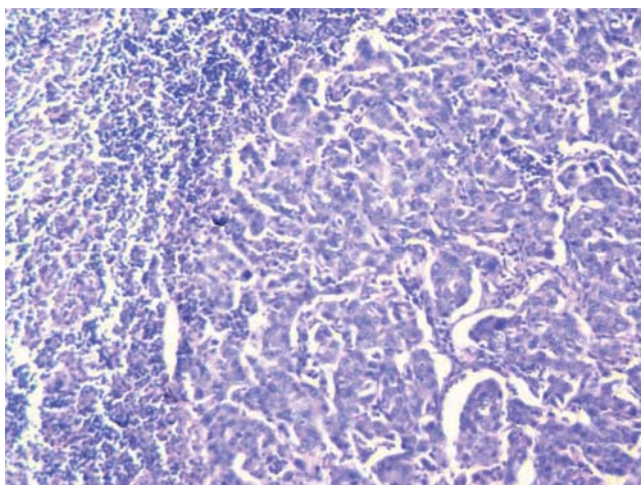
Эффективность лечения характеризует следующий *клинический пример*: больная Г., 74 года, ECOG-статус 2, не курит.

Первые клинические симптомы опухоли легкого появились в мае 2008 г. – нарастающий сухой кашель, слабость. В ноябре в связи с указанными жалобами выполнена рентгенография грудной клетки и УЗИ брюшной полости. При УЗИ выявлено образование в воротах печени, изменения на рентгенограммах не были расценены как онкопатология. Больная была направлена для дальнейшего обследования в торакальное хирургическое отделение ПСПбГМУ, где был установлен окончательный диагноз «аденокарцинома нижней доли правого легкого с метастазированием в лимфатические узлы ворот печени, средостения и внутридолевым метастазом. T4N2M1, IV стадия» (рис. 3). С января по май 2009-го больная получила 6 курсов ПХТ по схеме «Гемзар (2250 мг в 1-й и 8-й дни) – Цисплатин (153 мг в 1-й день)». Отмечен частичный регресс заболевания в виде уменьшения размеров очагов в легких и воротах печени на 35%. С июня 2009 г. больная начала получать эрлотиниб в дозе 150 мг/сут. Через четыре месяца отмечен полный регресс опухоли (рис. 4). В связи с возможным резидуальным опухолевым процессом 19 ноября 2009 г. выполнена операция – резекция нижней доли правого легкого с региональной лимфодиссекцией. Послеоперационный период протекал без осложнений, прием эрлотиниба был возобновлен на 5-е сутки.

Первичное патоморфологическое исследование: при микроскопическом исследовании биопсии бронха выявляется умеренно-дифференцированная аденокарцинома на фоне хронического бронхита с многоядной гиперплазией эпителия (рис. 5). При молекулярно-генетическом исследовании опухоли обнаружена мутация в 19-м экзоне гена EGFR (EGFRex19del).

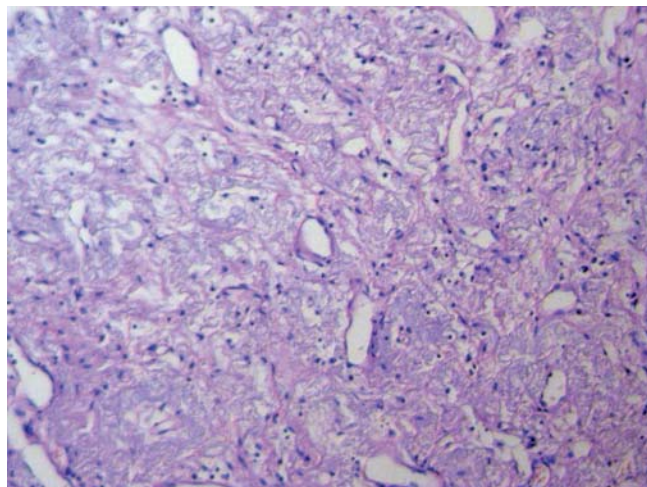
Послеоперационное патоморфологическое исследование. Макроскопически: нижняя доля правого легкого размерами 11 x 10 x 6 см. В толще S10 участок плотной ткани звездчатой формы серо-белого цвета в виде узла размерами 3,5 x 3,0 x 3,2 см, располагающийся субплевраль-

- **Рисунок 5.** Умеренно-дифференцированная аденокарцинома легкого. Окраска гематоксилином-эозином, ×120
- **Figure 5.** Moderately differentiated lung adenocarcinoma. Coloration with hematoxylin eosin, ×120



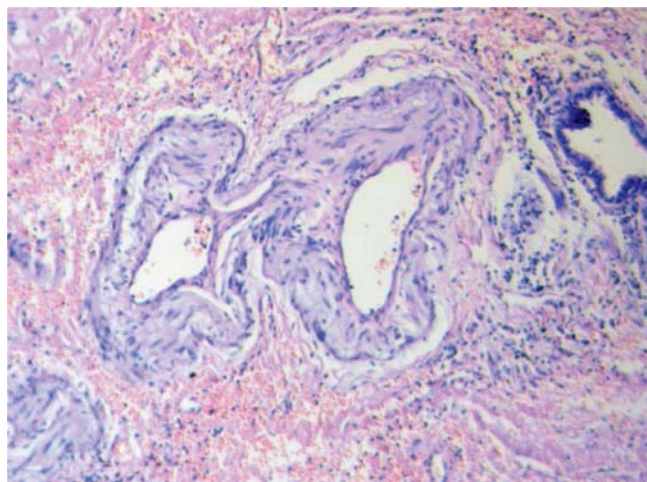
● **Рисунок 6.** Узел S10 без элементов опухоли, представленный соединительной тканью с большим количеством сосудов. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 140$

● **Figure 6.** Node in S10 without tumor elements represented by connective tissue with large number of vessels. Coloration with hematoxylin eosin, $\times 140$



● **Рисунок 7.** Склерозированные деформированные сосуды с утолщенными стенками. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 180$

● **Figure 7.** Sclerotized deformed vessels with thickened walls. Coloration with hematoxylin eosin, $\times 180$



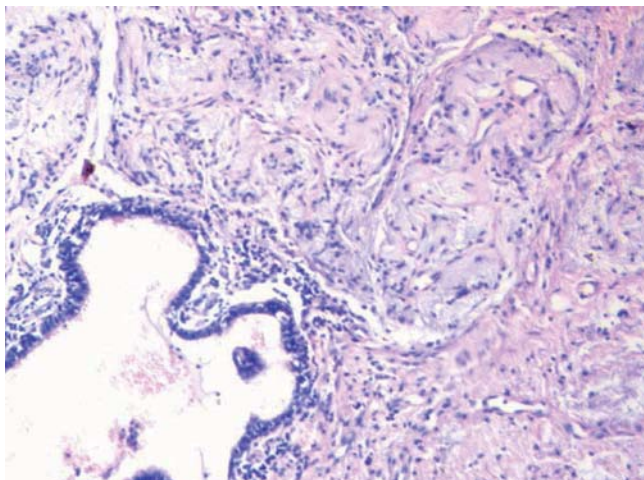
но. Окружающая легочная ткань уплотнена белесоватыми прослойками, бронхи умеренно расширены, в просветах слизь. Отдельно присланы бронхопульмональные, бифуркационные, параззофагеальные и паратрахеальные лимфатические узлы.

Микроскопическое исследование: узел S10 – без элементов опухоли, представлен соединительной тканью, замещающей легочную ткань с сохранением большого числа мелких бронхов и сосудов (рис. 6). Процесс склероза имеет различную архитектуру и качественную характеристику. Обширные преобладающие участки представлены резко склерозированными деформированными сосудами с толстыми стенками, образующими переплетающие структуры с выраженным периваскулярным склерозом (рис. 7). Эндотелий атрофичен. Кроме

того, имеются склерозированные участки, четко очерченные, различной величины, сливающиеся в бесклеточные поля по форме и топографии, соответствующие характеру роста предшествующей опухоли. Рассеянные очаги, «гнезда» погибших клеток заместились соединительной тканью (рис. 8). Соединительная ткань как в сосудах, так и в описанных очагах с резко выраженной дезорганизацией, мукоидным отеком, очагами петрификации и группами гигантских многоядерных клеток рассасывания инородных тел (рис. 9). При окраске альциановым синим хорошо выявляется мукоидный отек. В окружающей легочной ткани типового строения имеются аналогичные, но менее выраженные изменения

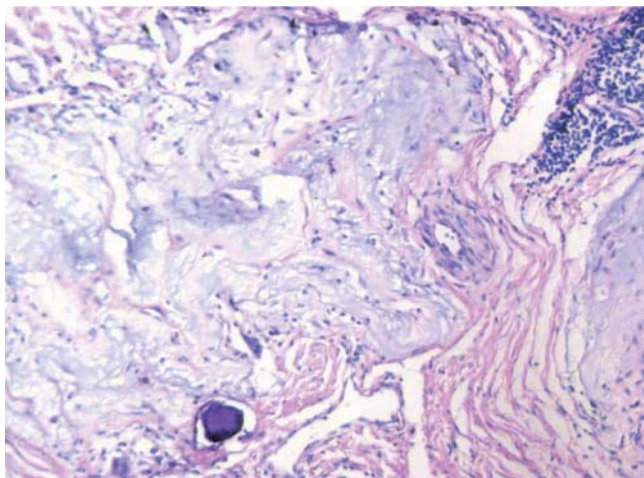
● **Рисунок 8.** Рассеянные очаги погибших клеток, замещенные соединительной тканью с миксоматозом. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 120$

● **Figure 8.** Scattered centers of dead cells replaced by connective tissue with mixomatosis. Coloration with hematoxylin eosin, $\times 120$



● **Рисунок 9.** Соединительная ткань с мукоидным отеком, очагами петрификации и гигантскими клетками рассасывания инородных тел. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 120$

● **Figure 9.** Connective tissue with mucoid edema, petrification centers and giant foreign body resorption cells. Coloration with hematoxylin eosin, $\times 120$



сосудов – утолщение и фиброз стенок, опухолевых элементов не выявлено. В бронхопульмональных лимфатических узлах и лимфоузлах средостения (бифуркационные, паразофагеальные и паратрахеальные) опухолевых клеток не обнаружено. При исследовании фона легочной ткани вне опухолевого узла в одном внутривнепочечном узле из восьми имеется очаг солидного рака со слизистозообразованием, в остальных – резко выраженный антракоз и кониофаги. Край резекции – без опухолевого роста.

Клинический пример демонстрирует выраженный опухолевый патоморфоз, достигнутый в первую очередь за счет применения ингибитора тирозинкиназы. Показанием к назначению эрлотиниба послужило выявление в процессе проведения стандартной 1-й линии терапии наличия мутации гена EGFR в опухолевом образце ткани. В результате был достигнут полный регресс опухоли и созданы условия для выполнения паллиативной резекции легкого у больной с исходно неоперабельным распространенным НМРЛ. Проведение хирургического этапа лечения у таких больных не является в настоящее время стандартом. Смогут ли выполнение подобных «адьювантных» оперативных вмешательств повлиять на выживаемость больных, покажут дальнейшие клинические исследования. Немногочисленные аналогичные попытки улучшить результаты таргетной терапии с помощью хирургии пока не увенчались успехом, что не умаляет их значимости для дальнейшей разработки проблемы. Несомненно, необходимо тщательно подходить к селекции таких пациентов с обязательным комплексным обследованием (включая позитронно-эмиссионную томографию), направленным на поиск минимальных резидуальных проявлений

болезни. Терапия ингибиторами тирозинкиназы должна прерываться на минимально короткий промежуток времени и продолжаться до прогрессии заболевания.

Таким образом, эрлотиниб показал высокую эффективность в качестве компонента неоадьювантной терапии НМРЛ. Высокая частота объективного ответа (более 70%) могла быть достигнута при отборе пациентов с применением молекулярного анализа мутации EGFR, для которого необходимо наличие опухолевой ткани, взятой до лечения. Если выполнить биопсию затруднительно (только цитологическая верификация диагноза) или определение мутации EGFR невозможно, отбор пациентов для проведения терапии ингибитором тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста может быть основан на клинических факторах, таких как женский пол, отсутствие привычки курения и гистология неплоскоклеточного рака.

В ближайшее время мы получим новые результаты клинических исследований по комбинированному применению ИТК, химиотерапии и иммунотерапии при НМРЛ. Несмотря на то что в целом результаты иммунотерапии EGFR – положительного рака легкого хуже, чем НМРЛ без мутаций, продолжаются исследования в этом направлении. Предварительные данные свидетельствуют о возможной эффективности иммунотерапии при аденокарциноме с мутацией в 21-м экзоне [26]. Это связано с гетерогенностью этого подтипа и большей, так называемой мутационной, нагрузкой опухоли (TMB – Tumor Mutation Burden). Вместе с тем уже имеющиеся результаты комбинированного применения эрлотиниба, химиотерапии и бевацизумаба позволяют говорить об эффективности этих режимов.



Поступила/Received 20.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Современные представления о молекулярных мишенях в опухолях легкого. *Практическая онкология*. 2018;19(2):93-104. [Imyanitov E.N. Modern ideas about molecular targets in lung tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2018;19(2):93-104.] (In Russ.)
- Toh C.K., Wong E.H., Lim W.T. et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Chest*. 2004;126:1750-6.
- Massarelli E., Andre F., Liu D.D. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003;39:55-61.
- Gatzemeier U., Pluzanska A., Szczesna A. et al. Phase III Study of Erlotinib in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:1545-52.
- Zhou C., Wu Y.L., 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 multicentre, open-label, randomised, Phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735-742.
- Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-32.
- Shigematsu H., Lin L., Takahashi T. et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:339-46.
- Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. et al. Erlotinib in lung cancer: molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005;353:133-44.
- Wheatley-Price P., Shepherd F.A. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment lung cancer: Reality and hopes. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:162-75.
- Imyanitov E., Moiseyenko V., Levchenko E., Prochenko S., Orlova R., Iyevleva A., Buslov K., Ulibina Y., Matsko D., Moiseyenko F. Gefitinib shows promising results in the first-line treatment of EGFR mutation-positive lung cancer. *J Thor Oncol*. 2008;3(4).
- Моисеенко В.М., Проценко С.А., Семенов И.И., Моисеенко Ф.В., Левченко Е.В., Мацко Д.Е., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В., Того А.В., Имянитов Е.Н. Эффективность gefitinib в первой линии терапии неоперабельных аденокарцином легкого, содержащих мутацию в гене EGFR: исследование II фазы. *Вопр. онкол*. 2010;56. [Moiseenko V.M., Protsenko S.A., Semyonov I.I., Moiseenko F.V., Levchenko E.V., Matsko D.E., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Mityushkina N.V., Togo A.V., Imyanitov E.N. Efficacy of gefitinib in the first line of therapy of inoperable lung adenocarcinoma containing a mutation in the EGFR gene: Phase II study. *Vopr. onkol*. 2010;56.] (In Russ.)
- Janne P.A., Wang X., Socinski M.A. et al. Randomized Phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J. Clin. Oncol*. 2012;30(17):2063-2069.
- Goldberg S.B., Oxnard G.R., Digumarthy S., Sequist L.V. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR TKI. *ASCO Meeting Abstracts*. 2012;30(15 Suppl.):S7530.

14. Imyanitov E.N., Togo A.V., Hanson K.P. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles. *Cancer Lett.* 2004;204:3-14.
15. Смолин А.В., Конев А.В., Соловей Е.Г., Николаева С.Н., Шаманская Ю.Е. Значение клинических и молекулярно-генетических предикторов ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы в выборе лечебной тактики при немелкоклеточном раке легкого. *Современная онкология.* 2008;10(4):3-7. [Smolin A.V., Konev A.V., Solovey E.G., Nikolaeva S.N., Shamanskaya Yu.E. The importance of clinical and molecular genetic predictors of response to therapy with tyrosine kinase inhibitors in the choice of therapeutic tactics for non-small-cell lung cancer. *Sovremennaya onkologiya.* 2008;10(4):3-7.] (In Russ.)
16. Chen Z., Zhong W. et al. EGFR Mutation Heterogeneity and the Mixed Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors of Lung Adenocarcinomas. *The Oncologist.* 2012 July;17(7):978-985.
17. Chen G., Noor A., Kronenberger P., Teugels E., Umelo I.A., De Greve J. Synergistic effect of afatinib with su11274 in non-small cell lung cancer cells resistant to gefitinib or erlotinib. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e59708.
18. Xu L., Kikuchi E., Xu C. et al. Combined EGFR/MET or EGFR/HSP90 inhibition is effective in the treatment of lung cancers codriven by mutant EGFR containing T790M and MET. *Cancer Res.* 2012;72(13):3302-3311.
19. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial – INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(5):777-784.
20. Herbst R.S., Prager D., Hermann R. et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-9.
21. Wu Y.L., Lee J.S., Thongprasert S. et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):777-786.
22. Giovannetti E., Lemos C., Tekle C. et al. Molecular Mechanisms Underlying the Synergistic Interaction of Erlotinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, with the Multitargeted Antifolate Pemetrexed in Non-Small-Cell Lung Cancer Cells. *Mol Pharmacol.* 2008;73:1290-300.
23. Patel J., Hensing T., Villafor V. et al. Pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007;25(18S) Suppl:7601.
24. Wu S.G., Yang C.H., Yu C.J. et al. Good response to pemetrexed in patients of lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Lung cancer.* 2011;72:333-33.
25. Terufumi Kato et al. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl; abstr 8005):5s.
26. Hastings K., Yu H., Wei W., et al. EGFR mutation subtypes and response to immune checkpoint blockade treatment in non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology.* 2019 May 14; mdz141.



ЛП-004608 от 21.12.2017


1 таблетка  1 раз в день

ЭРЛОТИНИБ-НАТИВ

ИНГИБИТОР ПРОТЕИТИРОЗИНКИНАЗЫ

- Ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста
- 1-я линия терапии немелкоклеточного рака легких
- Увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с немелкоклеточным раком легких
- Применяется при раке поджелудочной железы

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.



ООО «Натива»
143402, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13
Тел./факс: (495) 644-00-59, (495) 502-16-43, info@nativa.pro, www.nativa.pro

Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы

И.П. ГАНЬШИНА¹, Д.А. ФИЛОНЕНКО¹, О.О. ГОРДЕЕВА¹, Е.В. ЛУБЕННИКОВА¹, И.В. КОЛЯДИНА², А.А. МЕЩЕРЯКОВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторах:

Ганьшина Инна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-92-54; e-mail: ganshinainna77@mail.ru
Филоненко Дарья Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гордеева Ольга Олеговна – врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Лубенникова Елена Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Колядина Ирина Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор

кафедры онкологии и паллиативной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мещеряков Андрей Альбертович – д.м.н., заместитель директора по учебной работе, и.о. заведующего отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы устойчиво занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний. Чрезвычайно актуальным остается вопрос лечения метастатического рака молочной железы, когда целью является не только продление жизни пациентки, но и сохранение ее качества. За последнее время в связи с достижениями молекулярной диагностики появилась возможность использовать несколько новых классов препаратов. Одной из таких групп стали CDK4/6-ингибиторы, демонстрирующие высокую эффективность в первой линии лечения люминального метастатического рака молочной железы. В данном обзоре мы представляем данные последних регистрационных исследований и описание наблюдений из собственного клинического опыта.

Ключевые слова: рак молочной железы, рибоциклиб, гормонотерапия

Для цитирования: Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О., Лубенникова Е.В., Колядина И.В., Мещеряков А.А. Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2019; 10: 72-80. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer

Inna P. GANSHINA¹, Darya A. FILONENKO¹, Olga O. GORDEEVA¹, Elena V. LUBENNIKOVA¹, Irina V. KOLYADINA², Andrei A. MESHERYAKOV¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Bloklin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

Author credentials:

Ganshina Inna Petrovna – Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Chemotherapy and Combination Treatment of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Bloklin Russian Cancer Research

Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-92-54; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Filonenko Darya Aleksandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of

Chemotherapy and Combination Treatment of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Bloklin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Gordeeva Olga Olegovna – Oncologist, Department of Chemotherapy and Combination Treatment of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Lubennikova Elena Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Chemotherapy and Combination Treatment

of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Kolyadina Irina Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Professor, Chair for Oncology and Palliative Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional

Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Mescheryakov Andrei Albertovich – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Deputy Director for Studies, Acting Head of Department of Chemotherapy and Combination Treatment of Malignant Tumours, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Breast cancer steadily holds leading market positions in the malignancy morbidity and mortality pattern. The treatment of metastatic breast cancer remains an extremely topical issue, when its aim is not only to prolong the patient's life, but also to preserve its quality. Due to advances in molecular diagnostics, it has become possible to use several new classes of drugs in recent times. CDK4/6 inhibitors that demonstrate high efficacy in the first-line therapy for luminal metastatic breast cancer is one of these groups. This review presents data from recent registration studies and a description of observations from our own clinical experience.

Keywords: breast cancer; ribociclib, endocrinotherapy

For citing: Ganshina I.P., Filonenko D.A., Gordeeva O.O., Lubennikova E.V., Kolyadina I.V., Meshcheryakov A.A. Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 72-80. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Современная классификация злокачественных новообразований основывается не только на анатомической локализации опухоли, но и на молекулярно-генетических характеристиках. Эти данные позволяют определить фенотип опухоли и спрогнозировать течение болезни, а также подобрать высокоспецифичное и эффективное лечение. Так, выделение группы HR-позитивных опухолей молочной железы и применение гормонотерапии позволило существенно снизить токсичность проводимого лечения с сохранением его эффективности. В дальнейшем особый класс составили HER2-позитивные опухоли молочной железы, результаты лечения которых явились настоящим прорывом. Новейшими маркерами чувствительности к современной терапии относятся PD-L1, TILs, MSI. Так, при выявлении MSI возможно назначение пембролизумаба вне зависимости от локализации опухоли, а высокая экспрессия PD-L1 дает возможность использовать атезолизумаб в лечении метастатического трижды негативного рака молочной железы. Таким образом, мы пришли к пониманию, что рак молочной железы представляет собой гетерогенную группу заболеваний, имеющих разный прогноз и требующих различных подходов в лечении.

Следует отметить, что среди всех фенотипов рака молочной железы подавляющее большинство относится к люминальным HER2-отрицательным подтипам (определяется экспрессия рецепторов эстрогенов и/или прогестерона) и составляет примерно 70% [1]. Наличие рецепторов эстрогена и/или прогестерона в опухоли, с одной стороны, определяет чувствительность опухоли к эндокринотерапии, с другой – более благоприятный прогноз.

Выбор между эндокринотерапией и химиотерапией зачастую является сложной задачей для клинициста.

Проведен метаанализ, в котором сравнили химиотерапию и гормонотерапию в первой линии лечения мРМЖ [2]. В исследование было включено 6 265 женщин, из которых

2 733 (43,6%) получили в первой линии лечения эндокринотерапию, 3 532 (56,4%) – химиотерапию. Медиана ОБ в группе гормонотерапии составила 60,78 мес., в группе химиотерапии – 49,64 мес., медиана ВБП в группе гормонотерапии – 15,18 мес., в группе химиотерапии – 4,63 мес. Однако разница была статистически недостоверна. Таким образом, было показано, что гормонотерапия как минимум не уступает по эффективности химиотерапии в первой линии лечения метастатического РМЖ (рис. 1).

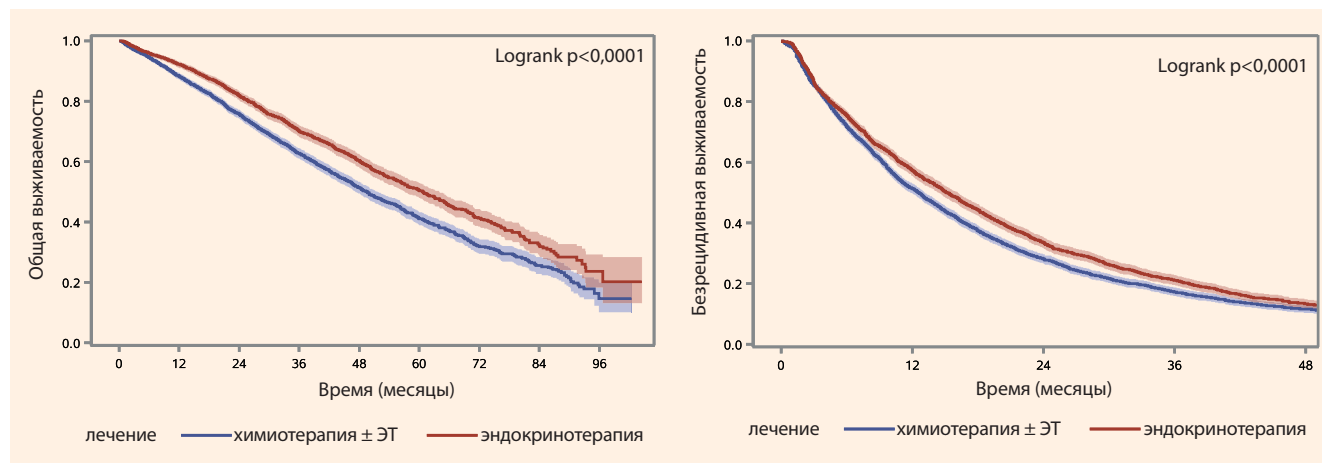
При одинаковой эффективности гормонотерапия имеет благоприятный профиль токсичности и тем самым позволяет сохранить качество жизни больных, что и определило стандарт первой линии лечения люминального HER2-отрицательного подтипа мРМЖ при отсутствии висцерального криза.

Стандартная 1-я линия лечения ингибиторами ароматазы позволяет достичь медианы ВБП 10–13 месяцев, что несколько улучшило результаты лечения тамоксифеном (ВБП составляла от 6 до 9 мес.). В исследовании FALCON применение фулвестранта в качестве I линии лечения увеличило медиану времени до прогрессирования до 16,6 мес. против 13,8 мес. для анастрозола. Кроме того, при проведении подгруппового анализа было показано, что для больных без висцеральных метастазов медиана ВБП составила 22,3 мес. по сравнению с 13,8 мес. для больных с висцеральными метастазами [3].

Тем не менее, несмотря на достигнутые результаты в лечении, эти преимущества не привели к статистически значимому улучшению общей выживаемости больных метастатическим раком молочной железы, которая составляет в среднем 3 года.

Актуальность поиска новых препаратов для лечения гормоночувствительного рака молочной железы обусловлена не только высокой распространенностью этого подтипа, но и часто обсуждаемой в последнее время про-

- **Рисунок 1.** Сравнение ОБ и ВБП в группе гормонотерапии и химиотерапии
- **Figure 1.** Comparison of OS and PFS in the group of endocrinotherapy and chemotherapy



блемой гормонорезистентности. Такая резистентность может быть как первичной (изначальное отсутствие чувствительности опухоли к блокаде гормональных рецепторов), так и вторичной. Вторичная резистентность может реализовываться как за счет мутаций гормональных рецепторов (например, ESR1), так и за счет активации других сигнальных путей. Таким образом, на данный момент существует необходимость поиска новых мишеней, блокада которых, наряду с гормонотерапией, позволит улучшить результаты лечения пациентов с гормоночувствительным раком молочной железы.

Одним из ярких примеров успешного применения комбинации гормонотерапии с ингибитором mTOR стал эверолимус (ингибитор mammalian target of rapamycin), который улучшил результаты лечения мРМЖ, резистентного к нестероидным ингибиторам ароматазы. Добавление эверолимуса к экземестану, по сравнению с одним экземестаном, достоверно увеличивало ВБП: отношение рисков (ОР) – 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,35–0,54; $p < 0,001$, однако эта стратегия существенно не увеличила ОБ [4].

Настоящим прорывом в области гормонотерапии при люминальном HER2-отрицательном мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием

циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK). Это открытие было удостоено Нобелевской премии 2001 г. в области медицины [5] и в итоге привело к созданию первого ингибитора CDK палбоциклиба, который в комбинации с летрозолом или фулвестрантом принципиально улучшил результаты 1-й и 2-й линий эндокринотерапии, назначаемой при люминальном HER2-отрицательном мРМЖ.

На сегодняшний день в мире разработаны и успешно завершили клинические исследования три препарата: палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб. Регистрационные исследования и показания к применению препаратов на основании инструкций FDA суммированы в *таблице 1*.

FDA одобрено применение всех трех препаратов как в пременопаузе, так и в менопаузе.

Для России доступны к применению палбоциклиб и рибоциклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы либо с фулвестрантом. Применение любого вида эндокринотерапии, кроме тамоксифена, возможно только при наличии менопаузы, которая может быть естественной или искусственно созданной. Существует две стратегии для выключения функции яичников у больных в пременопаузе: лекарственное выключение функции яичников с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг гормона либо хирургическое удаление.

- **Таблица 1.** CDK4/6-ингибиторы, показания к применению на основании инструкций FDA
- **Table 1.** CDK4/6-inhibitors, indications for use on the basis of FDA instructions

| Препарат | Исследование | (N) | Менструальный статус | Линия лечения, показания в инструкции | Препарат- партнер |
|-------------|--|-------------------|--|---|--|
| Палбоциклиб | PALOMA 2 [6] PALOMA 3 [7] | 666 521 | Менопауза Пременопауза/менопауза | 1-я линия 1–2-я линия (после 1-й линии гормонотерапии) | Летрозол Фулвестрант |
| Рибоциклиб | MONALEESA-2 [8] MONALEESA-3 [9] MONALEESA-7 [10] | 668 493 672 | Менопауза Менопауза Пременопауза/менопауза | 1-я линия 1–2-я линия (после 1-й линии гормонотерапии) 1–2-я линия (после 1-й линии химиотерапии) | Летрозол Фулвестрант Тамоксифен Летрозол Анастрозол Гозерелин |
| Абемациклиб | MONARCH-3 [11] MONARCH-2 [12] | 493 669 | Менопауза Пременопауза/менопауза | 1-я линия 1–2-я линия (после 1-й линии гормонотерапии) | Летрозол Анастрозол Фулвестрант |

● **Таблица 2.** Характеристика больных, включенных в исследование MONALEESA-2

● **Table 2.** Characteristics of patients enrolled in the MONALEESA-2 study

| Характеристики | Группа рибоциклиба (n = 334) | Группа плацебо (n = 334) |
|--|------------------------------|--------------------------|
| Медиана возраста | 62 (23–91) | 63 (29–88) |
| Статус ECOG | | |
| • 0 | 205 (61,4) | 202 (60,5) |
| • 1 | 129 (38,6) | 132 (39,5) |
| Статус рецепторов | | |
| • ЭР+ | 332 (99,4) | 333 (99,7) |
| • ПР+ | 271 (81,1) | 278 (83,2) |
| Заболевание de novo | 114 (34,1) | 113 (33,8) |
| Безрецидивный период с момента окончания адъювантной терапии | | |
| • ≤12 месяцев | 4 (1,2) | 10 (3,0) |
| • >12 x ≤24 месяцев | 14 (4,2) | 15 (4,5) |
| • >24 месяцев | 202 (60,5) | 195 (58,4) |
| • Неизвестно | 0 | 1 (0,3) |
| Предшествующая (нео) адъювантная химиотерапия | 146 (43,7) | 145 (43,4) |
| Предшествующая (нео) адъювантная гормонотерапия | | |
| • Анастрозол | 175 (52,4) | 171 (51,2) |
| • Эксеместан | 47 (14,1) | 42 (12,6) |
| • Гозерелин | 19 (5,7) | 25 (7,5) |
| • Летрозол | 6 (1,8) | 3 (0,9) |
| • Тамоксифен | 34 (10,2) | 25 (7,5) |
| • Другое | 140 (41,9) | 145 (43,4) |
| Количество зон поражения | | |
| • 0 | 2 (0,6) | 1 (0,3) |
| • 1 | 100 (29,9) | 117 (35,0) |
| • 2 | 118 (35,3) | 103 (30,8) |
| • ≥3 | 114 (34,1) | 113 (33,8) |
| Локализация метастазов | | |
| • Молочная железа | 8 (2,4) | 11 (3,3) |
| • Кости | 246 (73,7) | 244 (73,1) |
| • Только костные метастазы | 69 (20,7) | 78 (23,4) |
| • Висцеральное поражение (печень, легкие и др.) | 197 (59,0) | 196 (58,7) |
| • Лимфатические узлы | 133 (39,8) | 123 (36,8) |
| • Другое | 35 (10,5) | 22 (6,6) |

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РИБОЦИКЛИБА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ГОРМОНОТЕРАПИИ ДИСSEМИНИРОВАННОГО ЛЮМИНАЛЬНОГО HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОГО РМЖ

Исследование MONALEESA-2

MONALEESA-2 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы по сравнению комбинации «рибоциклиб + летрозол» с «летрозол + плацебо» в первой линии лечения у женщин в менопаузе с диссеминированным люминальным HER2-негативным РМЖ. В исследование было включено 668 женщин, 334 были рандомизированы в группу «рибоциклиб + летрозол», 334 – в группу «летрозол + плацебо», характеристика больных суммирована в *таблице 2* [8].

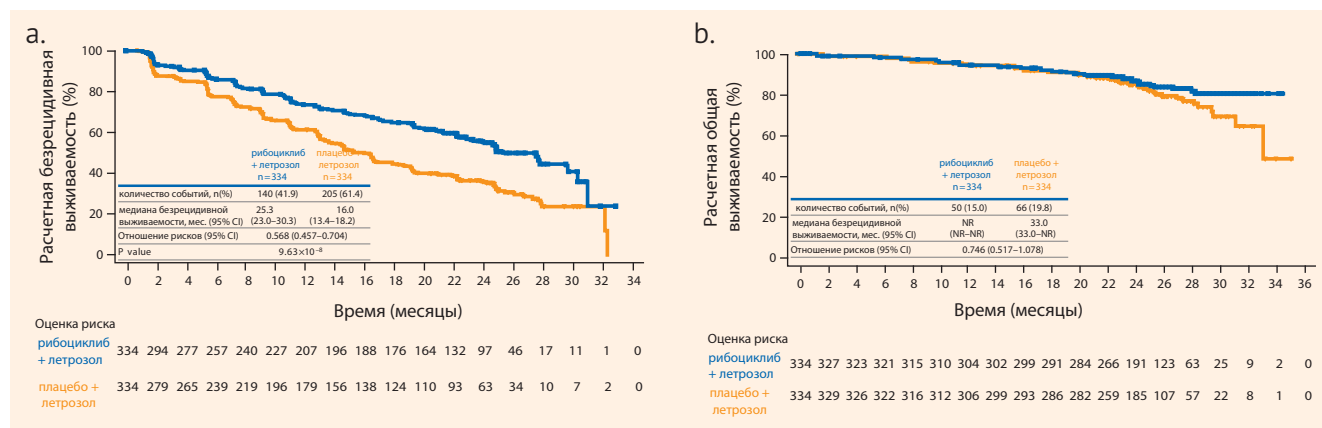
Первичной конечной целью исследования было ВБП. При медиане наблюдения 26,4 мес. медиана ВБП в группе «рибоциклиб + летрозол» составила 25,3 мес. по сравнению с контрольной группой – 16 мес. (*рис. 2а*), медиана ОВ в группе «рибоциклиб + летрозол» не достигнута, в группе «летрозол + плацебо» – 33 мес. (*рис. 2б*).

Объективный ответ в группе «рибоциклиб + летрозол» – 42,5%, в группе «летрозол + плацебо» – 28,7%, в то время как у больных с измеряемыми проявлениями болезни частота объективного ответа составила 54,5% в исследуемой группе против 38,8% в контрольной группе.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании рибоциклиба были нейтропения (74,3% против 5,2%, 3–4-й степени, 59,3% против 0,9%), тошнота (51,5% против 28,5%), слабость (36,5% против 30,0%) и диарея (35,5% против 22,1%). Из побочных эффектов 3–4-й степени были отмечены гипертензия (9,9% против 10,9%), повышение АЛТ (9,3% против 1,2%), повышение АСТ (5,7% против 1,2%). Несмотря на высокую частоту нейтропений 3–4-й ст., фебрильная нейтропения отмечена только у 5 пациентов (1,5%) в исследуемой группе. Интервал QTcF увеличивался более чем на 60 мсек у 9 пациентов (2,7%) в исследуемой группе, чего не наблюдалось в группе сравнения. У 57,5% больных в исследуемой группе потребовалась редукция дозы хотя бы на 1 дозовый уровень в связи с побочными эффектами.

● **Рисунок 2.** Сравнение ВБП (а), сравнение ОВ (б) в группе «рибоциклиб + летрозол» и «летрозол + плацебо»

● **Figure 2.** Comparison of PFS (a), comparison of OS (b) in the group ribociclib + letrozole and letrozole + placebo



ми, частота редукции дозы в контрольной группе составила 7,9%.

Таким образом, исследование MONALEESA-2 показало преимущество применения комбинации «рибоциклиб + летрозол» по сравнению с «летрозол + плацебо», спектр побочных эффектов соответствовал выявленным в предыдущих клинических исследованиях.

На основании результатов этого исследования рибоциклиб был разрешен к применению в первой линии лечения у больных с диссеминированным люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ у женщин в менопаузе. Следующим этапом изучения рибоциклиба было применение у больных в пременопаузе.

Исследование MONALEESA-7

MONALEESA-7 – это крупное многоцентровое рандомизированное исследование 3-й фазы по изучению рибоциклиба у женщин с диссеминированным люминальным HER2-негативным подтипом РМЖ в пременопаузе [10]. Это первое исследование, дизайн которого подразумевал включение пациенток только в пременопаузе. Терапия тамоксифеном или ингибиторами ароматазы

● **Таблица 3.** Характеристика больных, включенных в исследование MONALEESA-7

● **Table 3.** Characteristics of patients enrolled in the MONALEESA-7 study

| Характеристики | Группа рибоциклиба (n = 335) | Группа плацебо (n = 337) |
|--|------------------------------|--------------------------|
| Медиана возраста | 43 (25–58) | 45 (29–58) |
| Статус ECOG | | |
| • 0 | 245 (73) | 255 (76) |
| • 1 | 87 (26) | 78 (23) |
| • 2 | 0 | 1 (<) |
| Статус рецепторов | | |
| • ЭР + | 331 (99) | 335 (99) |
| • ПР + | 290 (87) | 288 (85) |
| Заболевание de novo | 136 (41) | 134 (40) |
| Безрецидивный период с момента окончания адъювантной терапии | | |
| • ≤12 месяцев | 23 (7) | 13 (4) |
| • >24 месяцев | 176 (53) | 190 (56) |
| Предшествующая (нео) адъювантная эндокринотерапия | | |
| • Нет | 208 (62) | 196 (58) |
| • Да | 127 (38) | 141 (42) |
| Количество зон поражения | | |
| • 0 | 1 (<1) | 0 |
| • 1 | 112 (33) | 117 (35) |
| • 2 | 106 (32) | 99 (29) |
| • ≥3 | 116 (35) | 121 (36) |
| Локализация метастазов: | | |
| • Мягкие ткани | 25 (7) | 21 (6) |
| • Кости | 251 (75) | 247 (73) |
| • Только костные метастазы | 81 (24) | 78 (23) |
| • Висцеральное поражение | 193 (58) | 188 (56) |
| • Лимфатические узлы | 142 (42) | 158 (47) |
| • Кожа | 8 (2) | 8 (2) |

● **Таблица 4.** ВБП в различных лечебных группах

● **Table 4.** PFS in various treatment groups

| Группа | ВБП, мес. |
|-----------------------------------|-----------|
| Тамоксифен + рибоциклиб | 22,1 |
| Тамоксифен + плацебо | 11,0 |
| Ингибиторы ароматазы + рибоциклиб | 27,5 |
| Ингибиторы ароматазы + плацебо | 13,8 |

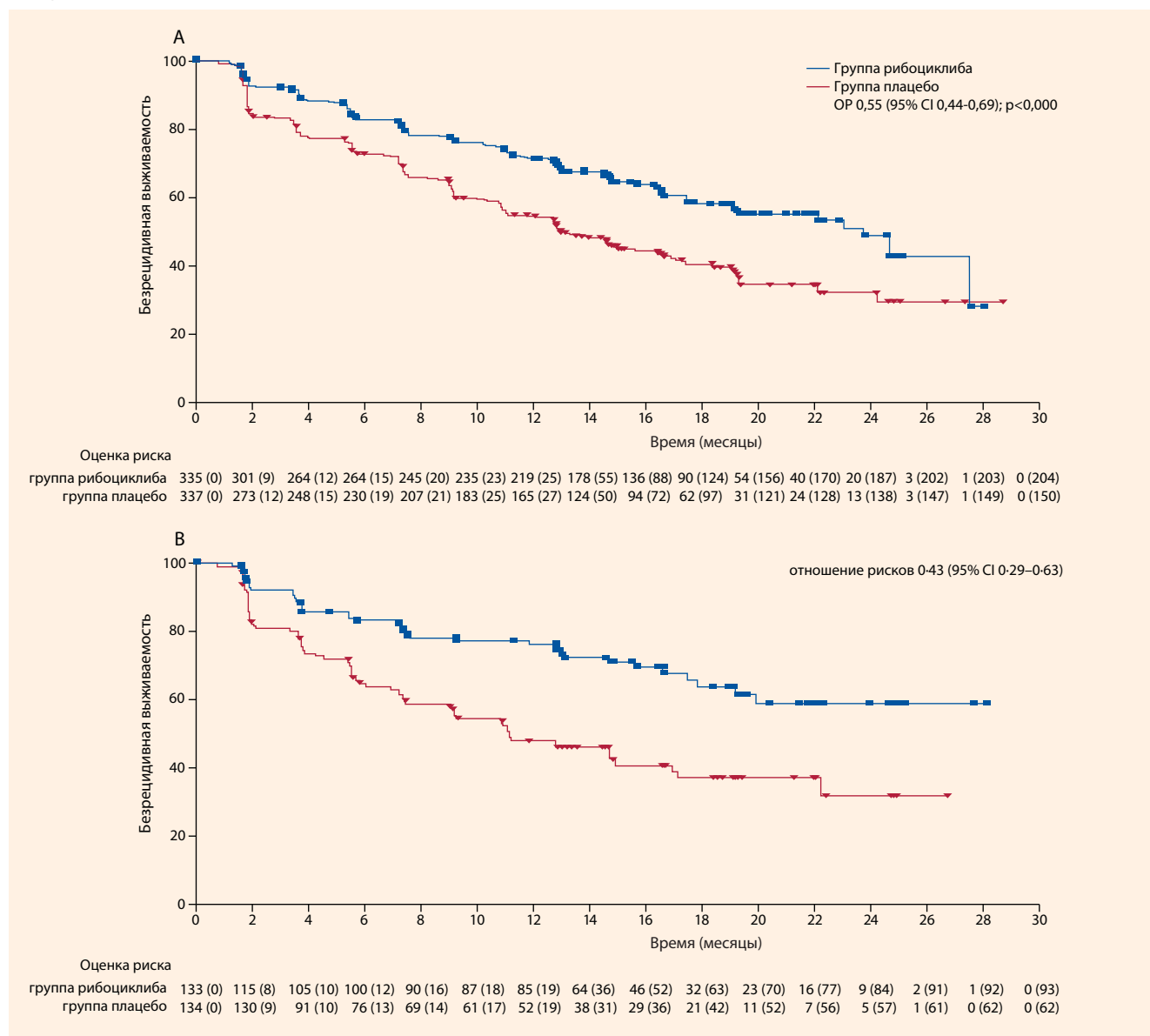
(анастрозол или летрозол) в комбинации с рибоциклибом/плацебо проводилась на фоне выключения функции яичников гозерелином. На первом этапе допускалось проведение индукционной химиотерапии. Предшествующая гормонотерапия по поводу метастатической болезни не разрешалась. В исследование было включено 672 пациентки, 335 – рандомизировано в группу «рибоциклиб + ингибиторы ароматазы/тамоксифен», 337 включено в контрольную группу (ингибиторы ароматазы/тамоксифен + плацебо). Характеристики больных суммированы в *таблице 3*.

Первичной конечной целью исследования было ВБП. При медиане наблюдения 19,2 мес. по оценке исследователей ВБП в исследуемой группе составило 23,8 мес., в контрольной группе – 13 мес. При центральной независимой оценке ВБП в группе гормонотерапии с рибоциклибом не достигнуто, в группе только гормонотерапии – 11,1 мес. (*рис. 3*).

При анализе по подгруппам в зависимости от используемого агента гормонотерапии было показано преимущество рибоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы по сравнению с комбинацией «рибоциклиб + тамоксифен» в ВБП: 27,5 против 22,1 мес. соответственно, результаты суммированы в *таблице 4*.

Объективный ответ в группе «рибоциклиб + гормонотерапия» составил 41% (ПР – 2%, ЧР – 39%) при медиане длительности ответа 21,3 мес., в группе только гормонотерапии – 30% (ПР – 2%, ЧР – 28%) при медиане длительности ответа 17,5 мес. Наиболее частым побочным эффектом в исследуемой группе была нейтропения – у 76% всех степеней (1–2-я степень – 15%, 3-я степень – 51%, 4-я степень – 10%), при этом частота фебрильной нейтропении в группе рибоциклиба составила 2%, в то время как в группе плацебо – 1%. Удлинение интервала QTcF – специфический побочный эффект на фоне терапии рибоциклибом. Удлинение QTcF более 480 мсек было отмечено у 7% больных в группе рибоциклиба и у 1% больных в группе плацебо, среди этих больных у 1% и менее 1% соответственно было отмечено удлинение более чем на 500 мсек. В целом увеличение интервала QTcF более чем на 60 мсек по сравнению с началом лечения отмечено у 10% больных в исследуемой группе, у 2% больных в группе плацебо. Интересно, что при применении комбинации «рибоциклиб + тамоксифен» удлинение QTcF встречалось чаще, чем при применении комбинации «рибоциклиб + ингибиторы ароматазы»: 16% против 7%. Ни у одного из

● **Рисунок 3.** Время до прогрессирования, 1 – оценка исследователя, 2 – центральная оценка
 ● **Figure 3.** Time to progression, 1 - assessment of the investigator, 2 - central assessment



пациентов удлинение интервала QTcF не сопровождалось клиническими симптомами и аритмиями, не отмечались случаи развития пируэтной тахикардии.

Совместное применение увеличивает риск удлинения QT, что может приводить к жизнеугрожающим нарушениям ритма. На наш взгляд, с учетом представленных данных применение рибоциклиба в комбинации с тамоксифеном требует особой осторожности.

Таким образом, исследование MONALEESA-7 – первое исследование 3-й фазы по изучению комбинации гормонотерапии и рибоциклиба у женщин в перименопаузе. На основании результатов этого исследования рибоциклиб был зарегистрирован FDA для женщин в перименопаузе в комбинации с тамоксифеном и нестероидными ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол) при условии выключения функции яичников гозерелином.

На SABCS-2018 представлены данные подгруппового анализа с учетом возраста больных, получающих рибоциклиб/плацебо в комбинации с нестероидными ингибиторами ароматазы (<40 лет, n = 144, ≥40 лет, n = 351). ВБП в исследовательской группе больных <40 не достигнута, в группе плацебо – 10,8 мес. (HR 0,435). ВБП в исследовательской группе ≥40 лет составила 27,5 мес. против 19,1 мес. (HR 0,625). Это позволило сделать выводы об эффективности комбинации рибоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы в независимости от возраста больных [13]. В другой работе проведен подгрупповой анализ в зависимости от уровня биомаркеров (ki-67, total Rb, p16, CCND1, CDKN2A, ESR1). Авторы делают вывод, что преимущество ВБП в группе рибоциклиба по сравнению с группой плацебо наблюдалось вне зависимости от исходного уровня биомаркеров [14].

● **Рисунок 4.** Метаболический эффект по ПЭТ-КТ на фоне терапии «рибоциклиб + анастрозол»

● **Figure 4.** Metabolic PET/CT imaging during ribociclib + anastrozole therapy



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К. 1973 года рождения (34 года на момент установки диагноза) в 2007 г. на фоне лактации (третьи роды) самостоятельно обнаружила опухолевый узел в левой молочной железе и узел в левой подмышечной области. При обследовании установлен диагноз рака левой молочной железы T2N1M0, IIB стадия, размер первичной опухоли 3 см, в аксиллярной области слева увеличенный лимфоузел до 2 см, цитологически верифицирован. При гистологическом и ИГХ исследованиях – инвазивный протоковый рак, РЭ 215 Н баллов, РП – 20 Н баллов, HER2/neu 1+. С августа по сентябрь 2007 г. проведено 4 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме FAC (доксорубин, циклофосфан, 5-ФУ) с клиническим эффектом – уменьшение плотности опухолевого узла в молочной железе, размеры без динамики. В декабре 2007 г. выполнена резекция левой молочной железы, при гистологическом исследовании – инфильтративный протоковый рак с признаками лечебного патоморфоза 3-й степени, без признаков ангионевротической и периневральной инвазии, в 6 л/у без признаков опухолевого роста.

В адьювантном режиме проведено 3 курса химиотерапии паклитакселом в 3-недельном режиме, далее пациентка получала гормонотерапию «золадекс + тамоксифен». Прием тамоксифена самостоятельно завершила после 2 месяцев приема, терапия золадексом проводилась в течение 2 лет, затем самостоятельно прекратила. Проведена лучевая терапия на оставшуюся часть левой молочной железы, буст на ложе удаленной опухоли, левую парастермальную зону, на левую шейно-надключичную и подмышечную зону.

Через 11 лет, в августе 2018 г., появились жалобы на головные боли, опухолевое образование на волосистой части головы, боли в левом тазобедренном суставе, в

нижне-грудном отделе позвоночника. При обследовании по данным ПЭТ-КТ в сентябре 2018 г. выявлены множественные метастазы во всех группах лимфатических узлов и литические метастазы в костях скелета. По данным МРТ головного мозга от сентября 2018 г. множественные очаги в своде черепа, наиболее крупный в теменной области до 4,8 x 1,2 см с распространением на твердую мозговую оболочку, и нельзя исключить наличие распространенности в синус, в лобной кости до 1,2 см, в задних отделах сагитального синуса справа до 1,6 см. С обезболивающей целью в сентябре 2018 г. проводилась паллиативная лучевая терапия на крыло левой подвздошной кости, левую половину крестца, РОД 4 Гр до СОД 20 Гр. В сентябре 2018 г. выполнена двухсторонняя овариэктомия, при гистологическом исследовании выявлены метастазы рака молочной железы в яичники, выполнено иссечение надключичного л/у справа, при гистологическом исследовании – инфильтративный протоковый рак, РЭ 8 баллов. РП – 7 баллов, HER2-. С октября 2018 г. проводилась терапия рибоциклибом с анастрозолом. При обследовании в декабре 2018 г. на фоне лечения отмечена положительная динамика, метаболический ответ по ПЭТ-КТ, уменьшение размеров метастазов (рис. 4, табл. 5).

В настоящее время пациентка продолжает терапию без признаков прогрессирования заболевания и клинически значимых нежелательных явлений. Болевой синдром полностью купирован в течение 4 недель лечения, пациентка вернулась к обычному ритму жизни.

● **Таблица 5.** Эффект лечения по ПЭТ-КТ, динамика за сентябрь – декабрь 2018 г.

● **Table 5.** PET-CT-based treatment response, the dynamics for September - December 2018

| ПЭТ-КТ | 09/2018 | 12/2018 |
|--|------------------------------------|--------------------------------|
| Локализация метастазов | Размер, SUV | Размер, SUV |
| Внутригрудные лимфатические узлы (л/у): | | |
| Надключичные л/у с 2 сторон | 1,5 см, SUV – 13,44 | 1,0 см, SUV – 2,05 |
| Цепочка паратрахеальных паравазальных л/у справа | 1,7 см, SUV – 8,86 (множественные) | 0,8 см, SUV – 1,69 (единичные) |
| Л/у кпереди от ВПВ | 1,0 см, SUV – 5,7 | 0,5 см, SUV – 1,86 |
| Бифуркационные л/у | 2,5 см, SUV – 8,06 | 1,9 см, SUV – 1,86 |
| Параэзофагеальный л/у | 1,9 см, SUV – 6,93 | 0,6 см, SUV – 1,84 |
| В корне левого легкого | SUV – 5,8 | SUV – 2,97 |
| В корне правого легкого | SUV – 4,52 | SUV – не отмечается |
| В костях: | | |
| В теменной области | SUV – 17,02 | SUV – 2,69 |
| Стеральный конец правой ключицы | SUV – 14,96 | SUV – 2,02 |
| Подвздошная кость справа | SUV – 17,05 | SUV – 1,83 |
| Подвздошная кость слева | SUV – 11,1 | SUV – 1,52 |
| Диафиз правой плечевой кости | SUV – 8,51 | SUV – 1,25 |
| Диафиз правой бедренной кости | SUV – 12,03 | SUV – 2,36 |

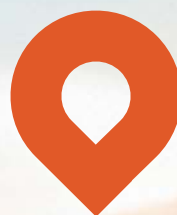
ВЫ НЕ ПРОСТО ДОСТИГАЕТЕ ЦЕЛИ,

ВЫ МЕНЯЕТЕ ЖИЗНИ



При диагнозе HR+ HER2- pPMЖ
Первое – эффективность!¹

- Быстрый* и продолжительный эффект в **ПЕРВОЙ** линии, независимо от второго компонента комбинации или статуса менопаузы^{1,3-5}
- Продолжительный и стабильный эффект в **ПЕРВОЙ** линии у широкого спектра женщин с **висцеральными метастазами**²
- **Удвоение** медианы ВБП при сохранении или **улучшении качества жизни** в 3х исследованиях III фазы¹



Краткое описание препарата Рисарг

Примечание: Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению. **Рибоциклиб.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТПО), 200 мг. **Показания к применению.** Препарат Рисарг показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом у женщин в качестве начальной гормональной терапии или у женщин, получавших гормональную терапию ранее. **Дозы и способ применения.** Рекомендуемая доза препарата Рисарг составляет 600 мг (3 ТПО x 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующим перерывом на 7 дней, что составляет полный цикл в 28 дней. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к рибоциклибу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности.** Наиболее часто отмечалась нейтропения. Отмечалось повышение активности АЛАТ и АСАТ. В зависимости от степени повышения активности аминотрансфераз может потребоваться временная отмена препарата Рисарг, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. На фоне применения препарата Рисарг отмечалось удлинение интервала QT. **Нежелательные лекарственные реакции. Очень часто (≥ 10%):** инфекция, нейтропения, лейкопения, анемия, пониженный аппетит, головная боль, головокружение, одышка, кашель, боль в спине, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, алоpecia, сыпь, зуд, утомляемость, периферический отек, астения, лихорадка, нарушение биохимических показателей функции печени, пониженное число лейкоцитов, пониженное число нейтрофилов, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аспартатаминотрансферазы, повышенный креатинин, повышенный билирубин, пониженный уровень фосфора, снижение концентрации гамма-ТТ, снижение уровня альбумина, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови. **Взаимодействия.** Следует избегать одновременного применения таких препаратов как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телупревир, телитромицин, верапамил и вориконазол, фенитоин, рифампицин, карбамазепин и зверобой (*Hypericum perforatum*), алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, эверолimus, фентанил, пимозид, хинидин, сиролimus, такролимус, амидарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, хлорохин, галофантрин, кларитромицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин, галоперидол, метадон, оксифлоксацин, бепридил, пимозид, ондансетрон, тамоксифен. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

*По сравнению с HСИА или фулвестрантом.

1. Beck JT, Wheatley-Price P, Neven P, et al. Patient-reported outcomes with ribociclib-based therapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the phase 3 MONALEESA-2, -3, and -7 trials. Presented at: 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract P6-18-14. 2. Yardley D, Chan A, Nusch A et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of Phase III MONALEESA trials. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (Abstract #P6-18-07) on December 8, 2018. 2018 Jul;19(7):904-915. 3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. 4. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. 5. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915.

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



ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru
1145259/Risarg/A4/03.19/1

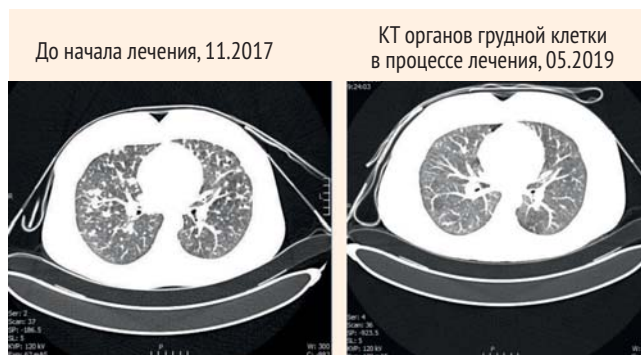


Вашему вниманию представляем обновленные данные по клиническому наблюдению пациентки 1990 года рождения с метастатическим раком молочной железы, которое впервые было представлено в 2018 г. [15]. Впервые обнаружила узловое образование в правой молочной железе в июле 2017 г. на фоне лактации. При обследовании в октябре 2017 г. по месту жительства был установлен и верифицирован диагноз «рак правой молочной железы T4N1M1, метастазы в костях, легких». При обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина – инфильтративный рак неспецифического типа 2-й степени злокачественности. ИГХ: ЭР – 86, ПР – 36, HER2/neu – 1+, Ki67-50%. В октябре 2017-го выполнена лапароскопическая тубовариэктомия в плане комплексного лечения. Тогда же начато введение бисфосфонатов. По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза обнаружены следующие проявления заболевания: узел в правой молочной железе, метастазы в подмышечных лимфатических узлах, метастазы в костях (Th11-12, L2-3, L5), множественные метастазы в легких.

В ноябре 2017 г. пациентка начала лечение с включением рибосиклиба и летроззола. В плановом порядке на фоне лечения пациентке была проведена вертебропластика Th11. По данным контрольного обследования после 3-го курса лечения зафиксирована выраженная положительная динамика со стороны очагов в легких, также отмечалось снижение плотности пальпируемого образования в молочной железе, уменьшение его размеров. При последнем обследовании в мае 2019 г. сохраняется достигнутый эффект лечения (рис. 5). Из токсичности препаратов отмечены нейтропения II ст., алоpecia I ст., сыпь II ст., периферическая нейропатия I ст. Нежелательные явления существенно не влияют на социальную и физическую активность пациентки. Таким образом, в течение полутора лет сохраняется стабилизация заболевания у

● **Рисунок 5.** КТ органов грудной клетки

● **Figure 5.** Chest CT scan



молодой пациентки с висцеральным поражением, планируется продолжение лечения.

В завершение нашего обзора необходимо отметить, что рибосиклиб является представителем нового класса препаратов – ингибиторов CDK4/6. Как показали проведенные рандомизированные клинические исследования, включение рибосиклиба в различные режимы гормонотерапии метастатического HER2-негативного рака молочной железы с экспрессией стероидных рецепторов позволило существенно улучшить показатели выживаемости, частоту объективного ответа, его продолжительность и частоту клинической пользы. Выигрыш в отношении выживаемости без прогрессирования болезни при добавлении рибосиклиба к стандартной эндокринотерапии в первой и второй линиях отмечался во всех подгруппах, независимо от клинических характеристик, возраста, а также экспрессии молекулярных маркеров, отвечающих за развитие гормонорезистентности. В то же время нежелательные явления, связанные с приемом препарата, были предсказуемы, управляемы и обратимы, что позволяет проводить лечение эффективно и безопасно.



Поступила/Received 29.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W. et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat.* 2002 Nov;76(1):27-36.
- Jacquet E., Lardy-Cleaud A., Pistilli B., Franck S. et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *European Journal of Cancer.* 2018;95:93-101.
- Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997.
- Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:520-29.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. Available at: www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001.
- Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925.
- Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425. Epub 2016 Mar 3.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465. Epub 2018 Jun 3.
- Tripathy D., Im S.-A., Colleoni M. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:904-15.
- Johnston S., Martin M., Di Leo A. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Breast Cancer.* 2019;5:5.
- Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875. Epub 2017 Jun 3.
- Tripathy D., Campos-Gomez S., Lu Y.-S., Franke F. et al. Ribociclib with a non-steroidal aromatase inhibitor and goserelin in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 age subgroup analysis. *SABCS.* 2018;abstr.
- Bardia A., Colleoni M., Campos-Gomez S., Jung K.H. et al. Ribociclib with endocrine therapy for premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Biomarker analyses from the phase III randomized MONALEESA-7. *SABCS.* 2018;abstr.
- Жукова Л.Г., Ганьшина И.П., Гордеева О.О., Лубенникова Е.В. Рибосиклиб в 1-й линии терапии гормоночувствительного рака молочной железы. *Современная онкология.* 2018;2:38-41. [Zhukova L.G., Ganshina I.P., Gordeeva O.O., Lubennikova E.V. Ribociclib in the first-line therapy for hormone-sensitive breast cancer. *Sovremennaya Onkologia.* 2018;2:38-41.] (In Russ).

Монотерапия Nab-паклитакселом у пациентов с метастатическим раком молочной железы, сопровождающимся висцеральным кризом:

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.Ю. ВЛАДИМИРОВА, К.А. НОВОСЁЛОВА, И.Л. ПОПОВА, Н.А. АБРАМОВА, Н.М. ТИХАНОВСКАЯ, А.А. ЛЬЯНОВА, Л.А. РЯДИНСКАЯ, М.О. ЕЖОВА, М.А. ТЕПЛЯКОВА, А.В. ТИШИНА, Е.В. ПРИХОДЬКО

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

Информация об авторах:

Владиминова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 160); e-mail: vlu@aanet.ru. SPIN-код: 4857-6202

Новосёлова Кристина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863)200-10-00 (доб. 161); e-mail: knovoselova@me.com, onko-sekretar@mail.ru; SPIN-код: 3492-1620, Researcher ID V-1130-2017

Попова Ирина Леонидовна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: sofira09@rambler.ru; SPIN-код: 4542-1937

Абрамова Наталья Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, федеральное государственное бюджетное учреждение

«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: pylulkin@mail.ru; SPIN-код: 1784-8819

Тихановская Наталья Михайловна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: ntihanovskaya@mail.ru; SPIN-код: 9000-4877

Льянова Аза Ахметовна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: blackswan-11@mail.ru; SPIN-код: 5292-6017

Рядинская Людмила Алексеевна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: riadinskaya10@mail.ru; SPIN-код: 6146-2396

Ежова Мария Олеговна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: masha_vrach@mail.ru

Теплякова Мария Андреевна – врач-ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Тишина Анна Викторовна – врач-ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: strukovaav@gmail.com; SPIN-код: 7686-3707

Приходько Екатерина Владимировна – врач-ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(863) 200-10-00 (доб. 161); e-mail: ekate077@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Проанализированы показатели эффективности и безопасности препарата Nab-паклитаксел (Nab-P) в монотерапии больных метастатическим раком молочной железы, сопровождающимся висцеральным кризом (ВК), во второй и более линии химиотерапии. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 35,3% (6 человек из 17). Наиболее частыми побочными явлениями были: общая слабость, тошнота, симптомы периферической нейропатии. Степень токсичности в 60% случаев не превышала I-II. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 мес. (95% ДИ 6–10,6). Медиана общей выживаемости для больных с ВК составила 14,9 мес. (95% ДИ 12,0–16,9). Эффективность и контролируемая токсичность Nab-P позволяют применение его у предлеченных больных, в т. ч. с наличием ВК.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, Nab-паклитаксел, висцеральный криз

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Новосёлова К.А., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Тихановская Н.М., Льянова А.А., Рядинская Л.А., Ежова М.О., Теплякова М.А., Приходько Е.В. Монотерапия Nab-паклитакселом у пациентов с метастатическим раком молочной железы, сопровождающимся висцеральным кризом: оценка эффективности и переносимости в клинической практике. *Медицинский совет*. 2019; 10: 81-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-81-86>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nab-paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer with visceral crisis:

EVALUATION OF EFFICACY AND TOLERABILITY IN CLINICAL PRACTICE

Lyubov Y. VLADIMIROVA, Kristina A. NOVOSELOVA, Irina L. POPOVA, Nataliya A. ABRAMOVA, Nataliya M. TIKHANOVSKAYA, Aza A. LYANOVA, Lyudmila A. RYADINSKAYA, Mariya O. EZHOVA, Maria A. TEPLYAKOVA, Anna V. TISHINA, Ekaterina V. PRIKHODKO
Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya Linia, 63

Author credentials:

Vladimirova Lyubov Yuryevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Drug Therapy of Tumours, Head of Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 160); e-mail: vlu@aanet.ru. SPIN code: 4857-6202

Novoselova Kristina Aleksandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863)200-10-00 (ext. 161); e-mail: knovoselova@me.com, onko-sekretar@mail.ru; SPIN code: 3492-1620, Researcher ID V-1130-2017

Abramova Nataliya Aleksandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Senior Researcher of Department of Drug Therapy of Tumours Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: pylulkin@mail.ru; SPIN code: 1784-8819

Popova Irina Leonidovna – Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Cancer

Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: sofira09@rambler.ru; SPIN code: 4542-1937

Tikhanovskaya Nataliya Mikhailovna – Oncologist, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: ntikhanovskaya@mail.ru; SPIN code: 9000-4877

Ryadinskaya Lyudmila Alekseevna – Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: riadinskaya10@mail.ru; SPIN code: 6146-2396

Lyanova Aza Akhmetovna – Oncologist, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: blackswan-11@mail.ru; SPIN code: 5292-6017

Ezhova Mariya Olegovna – Oncologist, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: masha_vrach@mail.ru

Tepliyakova Maria Andreevna – Resident Physician, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: tepliyakova0308@gmail.com

Prikhodko Ekaterina Vladimirovna – Resident Physician, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: ekate077@gmail.com
Tishina Anna Viktorovna – Resident Physician, Department of Cancer Drug Therapy No.1, Federal State Budgetary Institution «Rostov Research Cancer Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, tel.: +7(863) 200-10-00 (ext. 161); e-mail: strukovaav@gmail.com; SPIN code: 7686-3707

ABSTRACT

The authors analysed the efficacy and safety of Nab-paclitaxel (Nab-R) monotherapy in patients with metastatic breast cancer with visceral crisis (VC) in the second- and further-line chemotherapy. The objective response rate (ORR) was 35.3% (6 of 17 persons). The most frequent side effects were general weakness, nausea, symptoms of peripheral neuropathy. The degree of toxicity did not exceed 1–2 in 60% of cases. The median time to progression was 7.8 months. (95% CI 6–10.6). The median overall survival for patients with VC was 14.9 months. (95% CI 12.0–16.9). Efficacy and controlled toxicity of Nab-P allows its use in pre-treated patients, including ones with VC.

Keywords: metastatic breast cancer, Nab-paclitaxel, visceral crisis

For citing: Vladimirova L.Y., Novoselova K.A., Popova I.L., Abramova N.A., Tikhanovskaya N.M., Lyanova A.A., Ryadinskaya L.A., Ezhova M.O., Tepliyakova M.A., Tishina A.V., Prikhodko E.V. Nab-paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer with visceral crisis: evaluation of efficacy and tolerability in clinical practice. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 81-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-81-86>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы остается наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием у женщин, составляя 25% от общего числа злокачественных новообразований во всем мире. У 40% женщин с местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ) возникают отдаленные метастазы, а 5-летняя выживаемость при запущенной болезни составляет менее 25% [1, 2]. Системная химиотерапия, наряду с эндокринотерапией, остается одним из основных методов лечения метастатического рака молочной железы. Несмотря на наличие большого спектра прогностических факторов, помогающих в выборе тактики терапии у пациентов с метастатическим раком молочной железы, лечение этой группы больных остается паллиативным и направлено на повышение показателей выживаемости, контроль симптомов заболевания, а также на улучшение (или поддержание) качества жизни больного [3].

Висцеральный криз (ВК) – массивное, быстронарастающее, метастатическое поражение внутренних органов, сопровождающееся не только выраженной клинической симптоматикой, но и наличием симптомов, угрожающих жизни и ухудшающих качество жизни больного. В этой связи подходы к лечению требуют выбора более эффективных режимов химиотерапии с быстрым ответом на лечение.

В настоящее время таксаны считаются наиболее эффективными цитостатиками для лечения метастатического рака молочной железы как в монотерапии, так и в различных комбинациях [4, 5]. Паклитаксел и доцетаксел, два наиболее часто используемых препарата группы таксанов, являются препаратами выбора у пациентов, прогрессирующих после антрациклин-содержащих режимов химиотерапии. Nab-P – первый нанодисперсный, стабилизированный альбумином паклитаксел, не требующий применения растворителя. Комплекс альбумина и паклитаксела в препарате Nab-P улучшает проникновение препарата в интерстиций опухоли через эндотелий благодаря альбумин-связывающей активности SPARC-протеина, гиперэкспрессия которого отмечается во многих типах опухолей, включая рак молочной железы. Повышение эффективности и безопасности Nab-P обусловлено преимуществами фармакокинетики и фармакодинамики препарата: фракция несвязанного паклитаксела в плазме в 2,6 раза выше с Nab-P, чем с паклитакселем на основе растворителя [5, 6].

Данные различных рандомизированных исследований II-III фаз подтверждают эффективность и контролируемую токсичность Nab-P в качестве первой и последующих линий терапии метастатического рака молочной железы как в 3-недельном режиме введения, так и при еженедельном режиме в монотерапии и в сочетании с другими агентами [7–10]. Препарат показал положительные результаты при лечении групп пациентов, трудно поддающихся лечению, таких как предлеченные таксанами больные, пожилые пациенты, а также женщины с неблагоприятными прогностическими факторами (тройным отрицательным раком молочной железы, с гипер-

экспрессией HER2 и т. п.) [11–16]. Указанное выше определяет целесообразность дальнейшего изучения эффективности и безопасности препарата Nab-P в лечении метастатического рака молочной железы у больных с ВК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основными критериями включения больных в исследование были: возраст старше 18 лет, гистологически подтвержденный метастатический рак молочной железы, объективно подтвержденное прогрессирование заболевания с использованием мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием, наличие признаков висцерального криза, состояние на момент исследования по шкале ECOG 0–2 балла, отсутствие лабораторно подтвержденного нарушения функции печени и почек, прогрессирование заболевания после первой и последующих линий химиотерапии.

Больные получали Nab-P в режиме 260 мг/м² 1 раз в 21 день. Пациенты с Her2/Neu+ получали трастузумаб 6 мг/кг 1 раз в 21 день. Все пациентки были с наличием ВК. Исходный статус ECOG больных определялся равным 1–2 баллам.

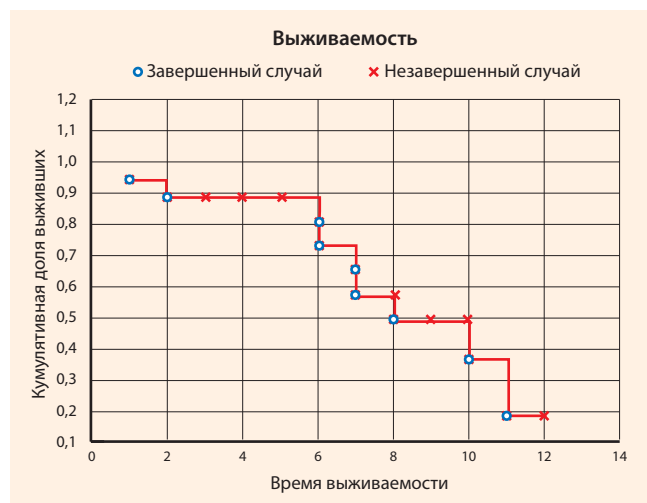
Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.). Порог статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимался как равный или менее 0,05. Определялись выживаемость без прогрессирования (время от начала терапии до документального подтверждения прогрессирования) и общая выживаемость (время от начала терапии до даты смерти от любой причины). Показатели выживаемости оценивали методом Каплана – Мейера [17, 18]. Объективный ответ оценивали на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием согласно критериям RECIST v.1.1 [19]. Показатели качества жизни больных оценивались с использованием анкеты – опросника Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30 (EORTC Quality of Life Group), анализ проводили по изменению данных во время каждого цикла терапии по сравнению с исходными. Общее состояние по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – World Health Organisation) определяли на каждом цикле терапии; также оценивали наихудший показатель за период исследования. Нежелательные явления и лабораторные отклонения классифицировали в соответствии с критериями токсичности Национального института рака США и анализировали по максимальной степени тестом Кокрана – Мантеля – Хэнзеля [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 17 пациенток с метастатическим раком молочной железы. Во всех случаях при гистологическом исследовании выявлена инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа (G1 – 1%, G2 – 52%, G3 – 47%). Из 17 больных, включенных в исследование, 4 (23,5%) имели опухоли с гиперэкспрессией Her2/Neu, трижды негативный тип – 11,8%

● **Рисунок 1.** Показатели беспрогрессивной выживаемости больных метастатическим раком молочной железы с ВК, получавших Nab-P

● **Figure 1.** Indicators of non-progressive survival in patients with metastatic breast cancer with VC, who received Nab-P



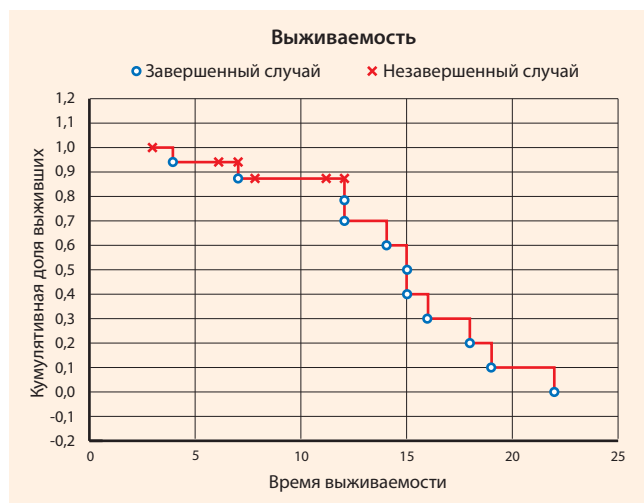
(2 человека), HR+ – 64,7% (11 человек). Средний возраст больных составил $51,34 \pm 0,7$ лет (здесь и далее данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка средней). По поводу метастатического рака молочной железы 8 пациенток (47%) получали ранее 1-ю линию предшествующей химиотерапии, 6 больных (35,3%) – 2–3-ю линии, 3 (17,7%) – ≥ 5 линий. Больные в среднем имели $2,47 \pm 0,32$ линий химиотерапии, в т. ч. 8 больных (47%) получали ранее паклитаксел в предшествующей линии химиотерапии. Больные получили от 4 до 10 циклов исследуемой терапии. Среднее количество циклов химиотерапии составило $6,17 \pm 1,08$. Метастатическое поражение 1-й зоны отмечено у 7 больных (41,2%), 2–3-й зон – у 5 (29,4%), ≥ 3 зон – у 5 пациенток (29,4%). В анамнезе у всех пациенток было проведено хирургическое лечение в стандартном объеме.

По критериям RECIST v.1.1 полного регресса таргетных очагов достигнуто не было. Частичная регрессия очагов достигнута в 35,3% случаев (6 человек), стабилизация процесса – в 35,3% случаев (6 человек). Прогрессирование заболевания отмечено в 29,4% случаев (5 человек). Таким образом, контроль над заболеванием (частичный ответ + стабилизация процесса) достигнут в 70,6% случаев (12 человек). Представляется интересным тот факт, что из 8 больных, получавших паклитаксел в предшествующих линиях терапии, частичная регрессия достигнута в 37,5% случаев (3 человека), а стабилизация процесса – в 25% случаев (2 человека).

Наиболее частыми побочными явлениями были: общая слабость, тошнота, симптомы периферической нейропатии. У больных с наличием ВК общетоксикационный синдром I-II степени отмечен у 8 больных (47%), III степени отмечен в 11,8% случаев (у 2 больных), симптомы периферической полинейропатии I-II степени отмечены в 29,4% случаев (у 5 больных), III степени – в 17,7% случаев (3

● **Рисунок 2.** Показатели общей выживаемости больных метастатическим раком молочной железы с ВК, получавших Nab-P

● **Figure 2.** Overall survival rates in patients with metastatic breast cancer with VC, who received Nab-P



больных). Гематологическая токсичность отмечена у 88,2% больных. Нейтропения I-II степени зафиксирована у 12 больных (70,6%). Нейтропения III стадии – у 3 больных (17,7%). Супрессия костного мозга (в первую очередь нейтропения) являлась дозозависимой и дозолимитирующей. Показатели токсичности у больных, ранее получавших паклитаксел, достоверно не отличались от показателей больных, не получавших паклитаксел в предшествующих линиях химиотерапии. Степень токсичности в 60% случаев не превышала I-II. Реакций гиперчувствительности отмечено не было. Полученные нами данные о переносимости Nab-P согласуются с данными международных рандомизированных исследований и свидетельствуют о хорошем профиле безопасности препарата.

Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 мес. (95% ДИ 6–10,6), ВК – 8,5 мес. (95% ДИ 4,5–13,6) (рис. 1).

Медиана общей выживаемости больных метастатическим раком молочной железы с ВК, получавших Nab-P, составила 14,9 мес. (95% ДИ 12,0–16,9).

ВЫВОДЫ

Полученные данные показывают, что Nab-P имеет высокую эффективность и контролируемую токсичность, что позволяет использовать его у предлеченных больных, в т. ч. с наличием ВК, и свидетельствуют о возможности его применения, в т. ч. в более поздних линиях химиотерапии. Целесообразно дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата, возможно, с расширением показаний для его применения. Представляют интерес полученные данные о наличии ответа на лечение у больных, ранее получавших паклитаксел, что требует дальнейшего изучения и анализа.



Поступила/Received 05.04.2019

Абраксан®

паклитаксел + альбумин

ОПРАВДЫВАЕТ ОЖИДАНИЯ

АБРАКСАН® (наб-паклитаксел)
значимо увеличивает общую
выживаемость пациентов
с метастатическим раком молочной
железы во второй и последующих
линиях терапии по сравнению
со стандартным паклитакселом¹

**Препарат Абраксан® обеспечивает
улучшение следующих показателей
в сравнении со стандартным
паклитакселом^{1,2#}:**

- ✓ медиана общей выживаемости увеличивается
на **2,2 мес.***;
- ✓ снижение риска смерти на **27%**;
- ✓ медиана времени до прогрессирования
увеличивается на **1,2 мес.****;
- ✓ частота общего ответа увеличивается **в 2 раза*****;
- ✓ накопление активного вещества в опухоли
на **33%** выше.



Данные представлены для популяции пациентов, получивших 1 и более линий терапии мРМЖ до начала лечения препаратом Абраксан®. ** Медиана общей выживаемости составила 13,1 мес. против 10,9 мес. в группе паклитаксела [ОР 0,73; р = 0,024]. *** Медиана времени до прогрессирования составила 4,9 мес. против 3,7 мес. в группе паклитаксела [ОР 0,71; р = 0,01]. ** Частота общего ответа составила 27% против 13% в группе паклитаксела [р = 0,006]. ОР – отношение рисков. 1. Gradishar W, et al. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 7794–7803. 2. Desai N, Tries W, Yao W, et al. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 1317–1324.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АБРАКСАН®

Регистрационный номер: ЛСР-009047/10. **Торговое название:** Абраксан®. МНН: паклитаксел + альбумин. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий. **Показания к применению:** терапия второй и последующих линий у больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), рефрактерным к стандартной антрациклин-содержащей комбинированной химиотерапии (или при наличии противопоказаний), а также при рецидиве заболевания в течение 6 мес. после завершения адъювантной химиотерапии. Препарат Абраксан® в комбинации с гемцитабином показан в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы (мРПЖ). **Противопоказания:** гиперчувствительность к паклитакселу и альбумину человека, нейтропения менее 1500 клеток/мм³, тяжелые нарушения функции печени, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, совместное применение с индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с мРПЖ, почечная недостаточность тяжелой степени тяжести и терминальной стадии, концентрация билирубина > 5 x ВГН или АСТ > 10 x ВГН. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **Состорожность:** при угнетении костномозгового кроветворения (в том числе после химио- или лучевой терапии), печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести у пациентов с мРМЖ, заболеваний сердца и легких, предшествующей терапии антрациклинами, нейтропии, острых инфекционных заболеваний, совместном применении с ингибиторами изоферментов CYP2C8 и CYP3A4. **Побочные действия.** Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) являлись нейтропения, периферическая нейропатия, артралгия/миалгия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. **Следующие нежелательные реакции возникали более чем у 10% пациентов при мРМЖ.** Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, нейропатия, гипестезия, парестезия. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** артралгия, миалгия. **Прочие:** анорексия, алопеция, кожная сыпь, усталость, астения, повышение температуры. **Следующие нежелательные реакции возникали у > 10% пациентов при мРПЖ.** Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, анемия, тромбоцитопения. **Нарушения со стороны нервной системы:** периферическая нейропатия, дисгевзия, головная боль, головокружение. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, диарея, рвота, запор, боль в животе, боль в эпигастриальной области. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** боль в конечностях, артралгия, миалгия. **Лабораторные и инструментальные данные:** снижение массы тела, повышение активности АЛТ. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** алопеция, кожная сыпь. **Прочие:** обеспокоенность, снижение аппетита, гипотоксия, бессонница, депрессия, усталость, периферические отеки, ошпарка, носовое кровотечение, кашель, повышение температуры тела, астения, озноб. Полная информация о возможных нежелательных эффектах представлена в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан®. **Особые указания.** Данный препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, кроме перечисленных в разделе «Подготовка препарата к внутривенному введению». При его применении необходима контрацепция у мужчин и женщин, при применении препарата возможно развитие реакций гиперчувствительности, подавление функции костного мозга (требуется регулярный контроль картины периферической крови). Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Абраксан®. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-009047/10 от 23.08.2017.

Производитель: Фрезиус Каби США, ЛПС, США, Абраксис БиоСайенс ЛПС, США. Выпускающий контроль качества: Абраксис БиоСайенс ЛПС, США.
Петензии потребителей направлять по адресу в России: Представительство корпорации «Селджен Интернэшнл Холдингс Корпорэйшн», Россия.
125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21. Тел.: +7 (495) 777-65-55. Факс: +7 (495) 213-09-39.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абраксан® ЛСР-009047/10 от 23.08.2017.

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.



SARU.ABX.18.02.0210

© 2014 Celgene Corporation
Представительство корпорации
«Селджен Интернэшнл Холдингс Корпорэйшн».
125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21,
2-й этаж, БЦ Four Winds Plaza.
Тел.: +7 (495) 777-65-55



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00. www.sanofi.ru

Абраксан®
паклитаксел + альбумин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, and Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9–29.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87–108.
3. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., Комова Е.А., Кечеджиева Э.Э. Экспрессия p53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы. *Фундаментальные исследования*. 2014;10:85–88. [Kit O.I., Shatov Yu.S., Novikova I.A., Vladimirova L.Yu., Ulyanova E.P., Komova E.A., Kechedzhieva E.E. BCL2 and p53 expression in different subtypes of breast cancer. *Fundamentalnye Issledovaniya*. 2014;10:85–88] (In Russ).
4. Krell J. What is the evidence for rechallenging with anthracyclines or taxanes in metastatic breast cancer? A review of the data. *JCO* 2009 (ASCO 2009); abstr. 1072.
5. Scheff R.J. Breast cancer and the new taxanes: focus on nab-paclitaxel. *Commun Oncol*. 2008;5(suppl 8):7–13.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Абраксан: ЛСР-009047/10-120816. [Patient information leaflet for Abraxan: LSR-009047/10-120816] (In Russ).
7. Gradishar WJ., Krasnojon D., Cheporov S., Makhson A.N., Manikhas G.M., Clawson A., Bhar P. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3611–3619.
8. Roy V., LaPlant B.R., Gross G.G., Bane C.L., Palmieri F.M.; North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). *Ann Oncol*. 2009;20:449–453.
9. Артамонова Е.В. Альбуминсвязанный паклитаксел в терапии метастатического рака молочной железы. *Современная онкология*. 2017;01:17–23. [Artamonova E.V. Albumin-bound paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. *Sovremennaya Onkologiya*. 2017;01:17–23] (In Russ).
10. Palumbo R., Sottotetti F., Bernardo A. Targeted chemotherapy with nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in metastatic breast cancer: which benefit for which patients? *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(3):209–229.
11. Blum J.L. et al. Phase II Study of Weekly Albumin-Bound Paclitaxel for Patients with Metastatic Breast Cancer Heavily Pretreated with Taxanes Clin. *Breast Cancer*. 2007;7(11):850–6.
12. Palumbo R, Sottotetti F et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) as second-line chemotherapy in HER2-negative, taxane-pretreated metastatic breast cancer patients: prospective evaluation of activity, safety, and quality of life. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2189–99.
13. Fabi A. et al. Prospective study on nanoparticle albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer: clinical results and biological observations in taxane-pretreated patients. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6177–83.
14. O'Shaughnessy J., Gradishar WJ., Bhar P., Iglesias J. Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res*. 2013;138:829–37.
15. Lobo C., Lopes G., Baez O., Castrellon A., Ferrell A., Higgins C., Hurley E., Hurley J., Reis I., Richman S., Seo P., Silva O., Slingerland J., et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:427–435.
16. Novoselova K., Vladimirova L., Abramova N., Storozhakova A., Popova I., Tikhonovskaya N., Ryadinskaya L., Lyanova A., Salamov G., Teplyakova M., Prikhodko E., Tishina A. Nab-paclitaxel (Nab-P) in patients with metastatic breast cancer (mBC) with visceral crisis (VC): Efficacy and tolerability. ASCO 2019 Annual meeting May 31-June 4 2019, Chicago IL. Abstract: e12589.
17. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1989. 304 с. [Slavin M.B. System analysis methods in medical research. M.: Medicine, 1989. 304 p.] (In Russ).
18. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Ass*. 1958;53:457–81.
19. Eisenhauer E.A., Therasse P, Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (v. 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47.
20. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов/пер. с англ. под ред. Леонова В.П. М.: Практическая Медицина, 2011. 480 с. doi:10.1097/00006205-199705000-00022, ISBN: 978-5-98811-173-3, 978-1-930513-69-3. [How to describe statistics in medicine. Guide for authors, editors and reviewers/translation from Eng. Under the editorship of Leonov V.P. M.: Practical Medicine, 2011. 480 p. doi:10.1097/00006205-199705000-00022, ISBN:978-5-98811-173-3, 978-1-930513-69-3.] (In Russ).

Эффективность и безопасность адъювантной овариальной супрессии препаратом Бусерелин-депо у женщин в пременопаузе с гормонопозитивным раком молочной железы

Л.К. ОВЧИННИКОВА, А.Д. БЕЛКО

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер»: 143900, Россия, Московская обл., г. о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

Информация об авторах:

Овчинникова Лариса Константиновна – к.м.н., заведующая онкологическим (опухолей молочной железы) отделением №6 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер», тел.: +7(916)244-24-73; e-mail: ovchinnikova.lar@gmail.com

Белко Александр Дмитриевич – врач онкологического (опухолей молочной железы) отделения №6 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер»

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости у женщин в России. Важным этапом комплексного лечения пациенток с гормонопозитивным ранним РМЖ в пременопаузе является адъювантная эндокринотерапия. У больных гормонопозитивным ранним РМЖ метод лекарственной овариальной супрессии агНРГ вытеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников. К настоящему времени в клинической практике используются несколько препаратов, зарегистрированных для применения при РМЖ: гозерелин, бусерелин и трипторелин. Бусерелин-депо является эффективным методом достижения овариальной супрессии. Полученные результаты не отличаются от аналогичных показателей при применении импортных аналогов ЛГРГ.

Ключевые слова: гормонозависимый рак молочной железы, лекарственная овариальная супрессия, Бусерелин-депо

Для цитирования: Овчинникова Л.К., Белко А.Д. Эффективность и безопасность адъювантной овариальной супрессии препаратом Бусерелин-депо у женщин в пременопаузе с гормонопозитивным раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2019; 10: 87-91. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-87-91>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of adjuvant ovarian suppression with Buserelin-depo

IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH HORMONE-POSITIVE BREAST CANCER

Larisa K. OVCHINNIKOVA, Alexander D. BELKO

State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «Moscow Regional Oncological Dispensary»: 143900, Russia, Moscow Region, Balashikha, Kuibysheva St., 6

Author credentials:

Ovchinnikova Larisa Konstantinovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Oncology (breast tumours) Department No. 6, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «Moscow Regional Oncological Dispensary»

Belko Alexander Dmitrievich – Physician, Oncology (breast tumours) Department No. 6, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region «Moscow Regional Oncological Dispensary»

ABSTRACT

Breast cancer (BC) ranks first in the morbidity pattern among women in Russia. Adjuvant endocrinotherapy is an important step in the complex treatment of premenopausal patients with hormone-positive early breast cancer. The drug ovarian suppression with GnRH-agonists have supplanted surgical castration and radiation-based treatment of the ovaries in patients with hormone-positive early breast cancer. Today, several drugs authorised for the treatment of breast cancer are used in clinical practice: goserelin, buserelin and triptorelin. Buserelin-depo is an effective method for achieving ovarian suppression. The results obtained do not differ from similar indicators obtained in using imported LHRH analogues.

Keywords: hormone-dependent breast cancer, drug ovarian suppression, Buserelin-depo

For citing: Ovchinnikova L.K., Belko A.D. Efficacy and safety of adjuvant ovarian suppression with Buserelin-depo in premenopausal women with hormone-positive breast cancer. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 87-91. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-87-91>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости у женщин в России и является второй причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний. Каждый год в мире регистрируют более 1 млн новых случаев РМЖ. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. число заболевших РМЖ превысит 2 млн новых случаев. Пик заболеваемости РМЖ приходится на возрастной промежуток 60–80 лет, однако у 40% женщин РМЖ выявляется в трудоспособном возрасте.

Несмотря на рост заболеваемости, смертность от РМЖ снижается. Это стало возможно благодаря совершенствованию методов ранней диагностики и разработке современных подходов к лечению раннего РМЖ.

В настоящее время определена предиктивная и прогностическая роль экспрессии рецепторов стероидных гормонов. Во многих исследованиях доказано, что при высокой экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона вероятность ответа на гормональную терапию достигает 60% [1].

Важным этапом комплексного лечения пациенток с гормонопозитивным ранним РМЖ в перименопаузе является адъювантная эндокринотерапия. Однако выбор гормонального препарата и особенно необходимость овариальной супрессии (ОС) являются трудной задачей для онколога.

У больных гормонопозитивным ранним РМЖ метод лекарственной ОС агНРГ вытеснил хирургическую кастрацию и облучение яичников, прежде всего из-за потенциальной возможности восстановления детородной функции, уменьшения нежелательных последствий преждевременной менопаузы и достоверного улучшения прогноза жизни женщин [2, 3, 5].

Эффективность ОС у женщин моложе 50 лет с гормонопозитивным РМЖ была доказана в более ранних исследованиях [4, 8]. Но после включения химиотерапии ± тамоксифен в стандарт адъювантной терапии у таких пациенток роль дополнительной ОС стала неясной, т. к. применение этих методов, наряду с противоопухолевой эффективностью, ассоциируется с прекращением менструации и часто с выключением функции яичников (ВФЯ) [10]. Два крупных метаанализа 2007 [7] и 2009 гг., включающие 30 исследований и 25 000 пациенток, а также итоговый обзор группы Cancer Care Ontario, не продемонстрировали преимущества от добавления лекарственной ОС к стандартным методам адъювантной терапии (тамоксифен ± химиотерапия). С учетом этих данных практически все экспертные группы признали прием тамоксифена 5–10 лет оптимальным методом адъювантной эндокринотерапии для женщин в перименопаузе с гормонопозитивным РМЖ. Но, по мнению большинства экспертов, проведенные исследования нельзя считать достаточно объективными для окончательных выводов, т. к. использовался разный дизайн, различные лекарственные режимы и критерии оценки менструального статуса, что значительно ограничило интерпретацию полученных результатов.

В 2014 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных исследований III фазы TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) и SOFT (Suppression of Ovarian

Function Trial), оценивающих роль добавления ОС к ингибиторам ароматазы (ИА) или к тамоксифену в адъювантной терапии у пациенток с гормонопозитивным РМЖ и сохраненной овариальной функцией. Комбинированный анализ TEXT и SOFT продемонстрировал абсолютное преимущество в отношении безрецидивной выживаемости, риска рецидива и времени до отдаленных метастазов при добавлении ОС и к тамоксифену, и к ИА. Принимая во внимание полученные результаты и клиническую значимость исследований TEXT и SOFT, на 14-й Международной конференции по РМЖ большинство экспертов проголосовали в пользу добавления ОС к тамоксифену или ИА после проведения адъювантной химиотерапии пациенткам в возрасте моложе 35 лет. [6] Для женщин ≥ 35 лет назначение такой терапии целесообразно при сохранении пременопаузального уровня эстрадиола (Е2) после адъювантной химиотерапии. Назначение ИА более предпочтительно в случае наличия неблагоприятных факторов прогноза (метастатическое поражение 4 подмышечных лимфатических узлов или более, G3 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных тестов). Однако у женщин репродуктивного возраста или в период перименопаузы снижение концентрации эстрогенов в крови на фоне ИА приводит к увеличению продукции ФСГ, стимуляции функционирующих яичников и, как следствие, повышению продукции Е2 за счет механизма обратной связи [9]. В результате это может привести к восстановлению менструального цикла и нежелательной беременности. Поэтому более надежной тактикой гормонотерапии для таких пациенток оказалось применение ИА в комбинации с аналогами ЛГРГ.

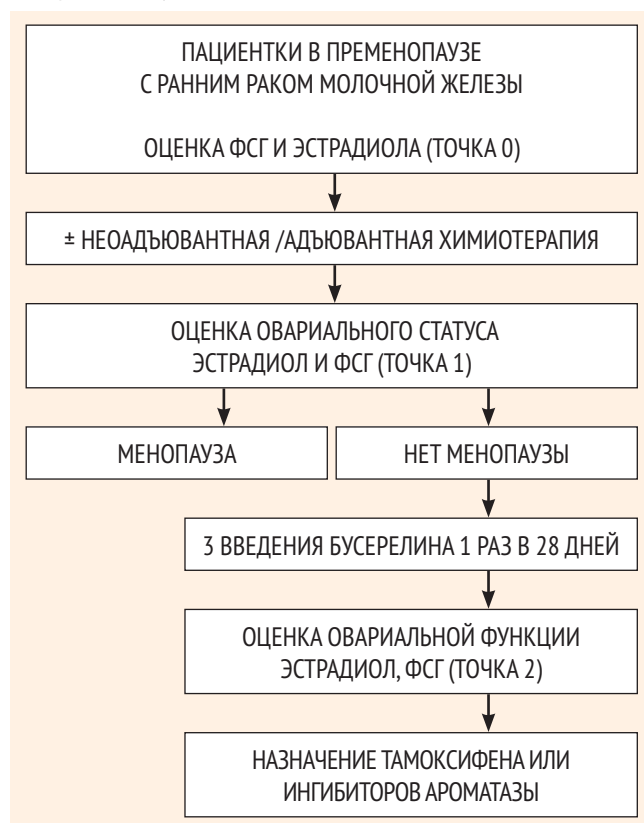
ОВАРИАЛЬНАЯ СУПРЕССИЯ

Лекарственная ОС достигается путем введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (аГНРГ) – главного связующего звена между корой головного мозга и гипофизом в регуляции функции половых желез.

Все препараты из этой группы по химической структуре очень близки к истинным рилизинг-гормонам, но при этом почти в 200 раз активнее. К настоящему времени в клинической практике используются несколько препаратов, зарегистрированных для применения при РМЖ: гозерелин, бусерелин и трипторелин.

В норме секреция гормонов гипофиза контролируется гипоталамусом посредством декапептидов, так называемых гонадотропин-рилизинг гормонов. Последние, выделяясь из нейронов гипоталамуса, стимулируют секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона гипофиза (ЛГ). В случае длительного постоянного воздействия аналогами ЛГРГ на рецепторы гипофиза происходит их разрегулиция с потерей чувствительности. При этом наблюдается продолжительное подавление секреции гонадотропных гормонов. Именно на этом основан механизм действия препаратов, относящихся к агонистам рилизинг-гормонов. В нашем исследовании в качестве аналога ЛГРГ применялся Бусерелин-депо.

- **Рисунок.** Дизайн исследования
 ● **Figure.** Study Design



ХАРАКТЕРИСТИКА БУСЕРЕЛИН-ДЕПО

Препарат Бусерелин-депо заключен в микросферы с различным периодом рассасывания, основу которых представляет биорастворимый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. Микросферы в виде водной суспензии вводятся глубоко внутримышечно. После инъекции препарата начинается постепенное высвобождение аналога ЛГРГ, и в течение первых нескольких суток это приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к блокаде гипофизарно-гонадной оси. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биodeградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аналог ЛГРГ. Такой процесс высвобождения позволяет длительно поддерживать необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови.

С сентября 2016 г. по ноябрь 2017 г. на базе онкологического (опухолей молочной железы) отделения № 6 ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер» проведено исследование по изучению ОС у пациенток с гормоночувствительным раком молочной железы в пременопаузе на фоне аналога ЛГРГ Бусерелин-депо в плане адъювантной гормонотерапии.

Цель исследования:

Доказать эффективность ОС препаратом Бусерелин-депо у женщин с гормоночувствительным РМЖ в пременопаузе.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние препарата Бусерелин-депо на уровень эстрадиола (Е2) и ФСГ у пациенток с исходными пременопаузальными значениями этих маркеров.
2. Оценить возможность достижения ОС после 3 введений препарата Бусерелин-депо.
3. Оценить безопасность и переносимость применения препарата Бусерелин-депо.

Всем пациенткам до начала адъювантной химиотерапии проводилась оценка уровня ФСГ и Е2 (точка 0). После окончания терапии проводился повторный контроль уровня ФСГ и Е2 (точка 1). В последующем пациентки в пременопаузе получали 3 введения аналога ЛГРГ Бусерелин-депо 1 раз в 28 дней с оценкой овариальной функции (ФСГ и Е2 – точка 2) и эндокринотерапию тамоксифеном или ИА (рис.).

В исследование было включено 30 пациенток с диагностированным ранним РМЖ после хирургического лечения и химиотерапии (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика пациенток

● **Table 1.** Characteristics of patients

| Характеристика пациенток | N = 30 |
|--------------------------------------|----------------------|
| Стадия | |
| I | 8 |
| II | 15 |
| III | 7 |
| Возрастной диапазон медиана | 33–49 лет 42 года |
| Неoadъювантная химиотерапия | 8 |
| Адъювантная химиотерапия | 22 |
| Режимы | |
| 4AC | 10 |
| 4AC, 4 (доцетаксел) | 10 |
| 4AC, 4 (паклитаксел) | 2 |
| 4 AC, 12 (паклитаксел) (еженедельно) | 3 |
| DP (доцетаксел + карбоплатин) | 4 |
| D (доцетаксел) | 1 |
| Менструация сохранилась | 9 |
| Цитостатическая аменорея | 21 |

Введение Бусерелин-депо проводилось 30 пациенткам, в последующем 2 из них от лечения Бусерелин-депо отказались: 1-я пациентка – после первого введения, 2-я пациентка – после второго введения.

Оценка результатов лечения проводилась в отношении 28 пациенток.

Менопаузальный статус оценивался на этапе до начала и после проведения химиотерапии. Бусерелин-депо назначался в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней только в случае подтверждения пременопаузального уровня Е2 и ФСГ.

Анализ половых маркеров Е2 и ФСГ оценивался методом иммунохемилюминесцентного анализа с учетом общепринятых референтных значений в точке 0 (до химиотерапии), в точке 1 (до введения Бусерелина-

● **Таблица 2.** Референтные значения● **Table 2.** Reference values

| Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), мМЕд/мл | |
|--|---------------------|
| Регулярный цикл | |
| Фолликулярная фаза | 1,37–9,90 |
| Овуляторная фаза | 6,17–17,20 |
| Лютеиновая фаза | 1,09–9,20 |
| Постменопауза | 19,30–100,60 |
| Эстрадиол (Е2), пмоль/л | |
| Фолликулярная фаза | 68–1269 |
| Овуляторная фаза | 131–1655 |
| Лютеиновая фаза | 91–861 |
| Постменопауза | <73 |

депо) и в точке 2 (после 3 введений Бусерелина-депо) (табл. 2).

Оценка результатов проводилась с использованием статистической программы StatPlus 2009 Professional 5.8.4.

Применялись параметрические методы описательной статистики: медиана, достоверность (p), Box-plot графики изменения медианы значений ФСГ и Е2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка Е2

При анализе полученных результатов установлено, что у большинства пациенток (n = 28) после проведения химиотерапии и 3 введений Бусерелин-депо в режиме 1 раз в 28 дней отмечено снижение уровня Е2 (табл. 3).

● **Таблица 3.** Динамика медианы значений Е2● **Table 3.** Median E2 values dynamics

| Медианы значений | Точка 0 | Точка 1 | Точка 2 |
|-------------------------|---------|---------|---------|
| Эстрадиол (Е2), пмоль/л | 223,3 | 100,5 | 38,8 |

Несмотря на то, что достоверной разницы между точками 1 и 2 достигнуто не было (p < 0,1), у большинства пациенток значение Е2 после 3 введений Бусерелин-депо соответствовало постменопаузальному значению.

Оценка ФСГ

Практически у всех пациенток в исследовании после химиотерапии снижение уровня Е2 сопровождалось физиологическим повышением уровня ФСГ (табл. 4).

● **Таблица 4.** Динамика медианы значения ФСГ● **Table 4.** Median FSH values dynamics

| ФСГ, мМЕд/мл | Точка 0 | Точка 1 | Точка 2 |
|--------------|---------|---------|---------|
| Медиана | 7,5 | 18,2 | 5,3 |

Однако введение 3-х инъекций Бусерелин-депо привело к достоверному снижению уровня ФСГ (p < 0,01).

ОБСУЖДЕНИЕ

После 3 введений Бусерелин-депо в исследовании пациенткам было назначено продолжение приема аналогов ЛГРГ либо с тамоксифеном 5–10 лет, либо с ИА 5 лет. Выбор гормонотерапии проводился в соответствии с международными и российскими рекомендациями по адъювантной терапии у пациенток с гормонопозитивным РМЖ в пременопаузе (табл. 5).

● **Таблица 5.** Адъювантная эндокринотерапия● **Table 5.** Adjuvant endocrinotherapy

| Адъювантная эндокринотерапия после исследования | Количество пациенток |
|---|----------------------|
| Тамоксифен + аналоги ЛГРГ | 19 |
| Ингибиторы ароматазы + аналоги ЛГРГ | 9 |

Применение ИА на фоне ОС у пременопаузальных пациенток после проведения химиотерапии в исследовании SOFT позволило добиться 5% абсолютного выигрыша в 5-летней безрецидивной выживаемости, а в группе с промежуточным и высоким риском этот показатель составил от 10% до 15% по сравнению с тамоксифеном ± ОС. Аналогичные результаты были получены и в исследовании TEXT. Результаты исследований SOFT и TEXT послужили основанием для включения этой комбинации практически во все международные рекомендации. Однако многие эксперты считают, что оптимальность супрессии Е2 на фоне этой комбинации до конца не изучена. Известно, что в условиях функционирующей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой связи у женщин в пременопаузе снижение концентрации эстрогенов в крови приводит к увеличению продукции ФСГ, фолликулярной стимуляции и, как следствие, к повышению продукции Е2. Поэтому прием ИА ассоциируется с риском восстановления менструального цикла и даже нежелательной беременности.

В нашем исследовании достижение ОС после 3 введений Бусерелин-депо (медиана Е2 – 38,8 пмоль/л) позволило назначить терапию ИА на фоне продолжения приема аналогов ЛГРГ 9 пациенткам (табл. 5). Такой подход может быть более надежной тактикой у женщин в пременопаузе с показаниями для назначения такой терапии.

Важным оказался тот факт, что после 3 введений Бусерелина-депо у большинства женщин отмечено снижение уровня ФСГ, что физиологически приводит к снижению уровня Е2 по принципу механизма отрицательной обратной связи. Следует отметить, что после проведения цитостатической химиотерапии в нашем исследовании практически у всех пациенток отмечалось повышение уровня ФСГ.

● **Таблица 6.** Побочные эффекты на фоне терапии Бусерелин-депо
 ● **Table 6.** Side effects during the course of Buserelin-depo therapy

| Побочные эффекты | Пациентки (%) |
|------------------|---------------|
| Приливы | 26 (86%) |
| Слабость | 11 (39,3%) |
| Боли в костях | 7 (25%) |
| Выпадение волос | - |
| Головные боли | 4 (3,6%) |

Хотя ценность определения этого маркера у пременопаузальных женщин, получающих адъювантную противоопухолевую лекарственную терапию, недостаточно изучена, в клиническом исследовании ABCSG-12 было продемонстрировано прогностическое значение оценки ФСГ. По результатам этого исследования, уровень ФСГ $< 4,87$ mIU/ml на фоне адъювантной терапии гозерелином в комбинации с тамоксифеном или ИА ассоциировался с лучшими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Все больные перенесли лечение препаратом Бусерелин-депо без клинически значимых побочных

эффектов. Наиболее частыми жалобами были слабость, боли в костях и приливы, характерные для всех препаратов группы аЛГРГ. Выраженность побочных эффектов в исследовании не превышала II степени токсичности (табл. 6).

Аллергических реакций не зарегистрировано. Местной реакции на введение препарата не наблюдали. Ни одна пациентка не отказалась от введения Бусерелин-депо из-за плохой переносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бусерелин-депо является эффективным методом достижения ОС при проведении адъювантного лечения гормонозависимого РМЖ у женщин в пременопаузе. Полученные результаты не отличаются от аналогичных показателей при применении импортных аналогов ЛГРГ. Снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови до менопаузального уровня после 3 введений Бусерелин-депо в режиме 1 раз в 28 дней позволяет безопасно назначать терапию ИА. Побочные эффекты на фоне терапии Бусерелин-депо встречаются не чаще, чем при лечении другими препаратами из этой группы.



Поступила/Received 03.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Семиглазова Т.Ю., Берлев И.В., Ульрих Е.А., Семиглазов В.В., Коробейникова Е.А., Проценко С.А., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Протективная и лечебная роль овариальной супрессии при раннем раке молочной железы. *RUSSCO. Газета Российского общества клинической онкологии*. 2018; выпуск 4. [Semiglazova T.Yu., Berlev I.V., Ulrich E.A., Semiglazov V.V., Korobeynikova E.A., Protsenko S.A., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. Protective and therapeutic role of ovarian suppression in early breast cancer. *RUSSCO. Gazeta Rossiyskogo Obshchestva Klinicheskoi Onkologii*. 2018; Issue 4.] (In Russ).
2. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2000 июнь;2:12-18. [Stenina M.B. Endocrin therapy for disseminated breast cancer. *Prakticheskaya Onkologiya*. June 2000;2:12-18.] (In Russ).
3. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.Ф., Семиглазова Т.Ю., Николаев К.С., Комяков А.В., Дашян Г.А., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. Практические рекомендации по лечению рака молочной железы. 2017. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.F., Semiglazova T.Yu., Nikolaev K.S., Komyakov A.V., Dashyan G.A., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Practical guidelines for the treatment of breast cancer, 2017.] (In Russ).
4. Bonnetere J. et al. Preliminary results of a large comparative multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Arimidex (anastrozole) and Tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1999.
5. Conte C.C., Nemoto T., Rosner D. et al. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. *Cancer*. 1989;64:150-153.
6. Жуков Н.В. Роль выключения функции яичников в адъювантной терапии больных раком молочной железы, позитивным по рецепторам эстрогенов. Есть ли она? *Злокачественные опухоли*. 2012;1:28-36. [Zhukov N.V. Role of ovarian function suppression in adjuvant treatment of patients with estrogen receptor positive breast cancer. Is there any? *Zlokachestvennyye Opuholi*. 2012;1:28-36.] (In Russ).
7. Chia S.K., Speers C.H., D'Yfchkova Y. et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110:973.
8. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*. 1896;2:104-107.
9. Bland K.I., Fuchs A., Wittliss J.L. Menopausal status as a factor in the distribution of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. 37th Annual Meeting of the Forum on Fundamental surgical Problems. *Surg Forum*. 1981;32:410.
10. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. *J Clin Oncology*. 1998;16(10).

Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ III СТАДИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. МАРИНИЧЕНКО¹, К.К. ЛАКТИОНОВ¹, А.В. НАЗАРЕНКО¹, В.В. БРЕДЕР¹, Т.Н. БОРИСОВА¹, Д.И. ЮДИН¹, М.С. АРДЗИНБА¹, А.В. ЕГОРОВА², А.А. ФЕДОРОВА¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Мариниченко Наталия Валентиновна – аспирант отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (966) 359-19-69; e-mail: n.marinichenko@mail.ru

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (903) 170-97-95; e-mail: lkoskos@mail.ru

Назаренко Алексей Витальевич – к.м.н., заведующий радиологическим отделением Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (929) 971-35-05; e-mail: llexoff@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (903) 199-07-55; e-mail: vbreder@yandex.ru

Борисова Татьяна Николаевна – к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (964) 774-55-34; e-mail: tborisova111@gmail.com

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7

(909) 924-14-19; e-mail: yudinden@mail.ru
Ардзинба Мераб Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (916) 226-57-67; e-mail: merabii@mail.ru
Егорова Ангелина Владимировна – к.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: + 7 (903) 104-34-57; e-mail: sapphrr5@mail.ru

Федорова Анна Андреевна – врач-онколог радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 000-58-20; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность проблемы лечения больных раком легкого вызвана неуклонным ростом показателей заболеваемости и смертности населения от данного вида патологии. У большинства пациентов, больных НМРЛ, заболевание представлено местнораспространенным или диссеминированным процессом на момент первичной постановки диагноза. В настоящее время одно-временная химиолучевая терапия (ХЛТ) является стандартом для лечения местнораспространенных форм НМРЛ, превосходя по эффективности одну химиотерапию или лучевую терапию, при этом показатели общей выживаемости (ОВ) остаются недостаточно высокими. Таким образом, перспективным направлением в лечении данной категории пациентов является поиск оптимальных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии (ХЛТ), а также режимов фракционирования. В этом обзоре мы рассмотрим данные исследований по теме, доступные в настоящее время, будущие направления терапии и задачи.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, рак легкого, иммунотерапия, дурвалумаб

Для цитирования: Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В., Бредер В.В., Борисова Т.Н., Юдин Д.И., Ардзинба М.С., Егорова А.В., Федорова А.А. Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы. *Медицинский совет*. 2019; 10: 92-98. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-92-98>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness

IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL UNRESECTABLE STAGE III LUNG CANCER: REVIEW OF LITERATURE

Natalya V. MARINICHENKO¹, Konstantin K. LAKTIONOV¹, Aleksei V. NAZARENKO¹, Valery V. BREDER¹, Tatiana N. BORISOVA¹, Denis I. YUDIN¹, Merab S. ARDZINBA¹, Angelina V. EGOROVA², Anna A. FEDOROVA¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Marinichenko Natalya Valentinovna – post-graduate student, Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (966) 359-19-69;

e-mail: n.marinichenko@mail.ru

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (903) 170-97-95;

e-mail: lkoskos@mail.ru

Nazarenko Aleksei Vitalievich – Cand. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation;

tel.: +7 (929) 971-35-05;

e-mail: llexoff@mail.ru

Breder Valery Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (903) 199-07-55;

e-mail: vbreder@yandex.ru

Borisova Tatiana Nikolaevna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (964) 774-55-34;

e-mail: tborisova111@gmail.com

Yudin Denis Ivanovich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (909) 924-14-19; e-mail: yudinden@mail.ru

Ardzinba Merab Sergeevich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy No. 1 (Clinical Biotechnology), Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (916) 226-57-67; e-mail: merabii@mail.ru

Egorova Angelina Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: + 7 (903) 104-34-57; e-mail: sapphrr5@mail.ru

Fedorova Anna Andreevna – Oncologist, Radiology Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 000-58-20; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

ABSTRACT

The urgency of the problem of treating patients with lung cancer is caused by a steady increase in the lung cancer incidence and lung cancer mortality rates in population. Most patients with NSCLC initially present with locally advanced or disseminated disease. Currently, simultaneous chemoradiation therapy (CRT) is the standard for the treatment of locally advanced NSCLC, which appears superior to the single chemotherapy or radiation therapy, while the overall survival (OS) rate remains not high enough. Therefore, the search for optimal combinations of chemotherapeutic drugs and radiation therapy (CRT), as well as fractionation regimens is a promising direction in the treatment of such patients. In this article, we will review the on-topic studies data that are currently available, future directions of the therapy and objectives.

Keywords: chemoradiation therapy, lung cancer, immunotherapy, durvalumab

For citing: Marinichenko N.V., Laktionov K.K., Nazarenko A.V., Breder V.V., Borisova T.N., Yudin D.I., Ardzinba M.S., Egorova A.V., Fedorova A.A. Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness in the treatment of patients with non-small-cell unresectable stage III lung cancer: review of literature. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 92-98. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-92-98>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЛ

Ежегодно от рака легкого (РЛ) умирает 1,69 млн человек в мире, он является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований у мужчин и находится на втором месте в структуре онкологической смертности (после рака молочной железы) у женщин. При этом смертность от этого заболевания превышает суммарный показатель смертности от рака молочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы в общей популяции [1].

В Российской Федерации в 2017 г. выявлено 52 833 новых случаев заболевания раком легкого, трахеи и бронхов, что приближается к количеству умерших от этого заболевания в год – 40 616 человек. Рак легкого занял 3-е место (10,1%) независимо от пола и 1-е место среди мужчин (17,6%) в структуре онкологической заболеваемости. В структуре смертности населения от злокачественных новообразований наибольший удельный вес также занимают опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,3%), что является причиной смерти 26,1% мужчин и 7,1% женщин, больных онкологическими заболеваниями [2].

Выделяют четыре основных гистологических варианта РЛ: плоскоклеточный рак (40% больных), аденокарцинома (40–50%), мелкоклеточный рак (МРЛ) (15–20%), крупноклеточный рак (5–10%). Эти группы составляют около 90% всех опухолей легкого, оставшиеся 10% приходятся на редкие виды опухолей, такие как саркомы, меланомы и др. [3].

Таким образом, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85–90% всех форм РЛ, являясь наиболее распространенным вариантом заболевания [4].

Основным радикальным методом лечения НМРЛ является хирургический. Вместе с тем, несмотря на достижения современной диагностики, резектабельность не превышает 20–30%.

Наблюдается неблагоприятная тенденция увеличения частоты распространенных форм РЛ как следствие отсутствия адекватных методов скрининга, позволяющих выявлять заболевание на ранних, потенциально курябельных стадиях [5, 6]. У 70% пациентов, больных НМРЛ, заболевание представлено местнораспространенным или метастатическим процессом. По данным литературы, больше половины пациентов умирает в первый год после постановки диагноза [7]. К тому же значительное число больных НМРЛ пожилой возрастной категории часто расцениваются как неоперабельные случаи из-за выраженной сопутствующей патологии. Поэтому данной категории пациентов, как правило, показано консервативное лечение, а именно лучевая и/или химиотерапия [8].

ТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ ХЛТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НМРЛ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ III СТАДИИ, ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Лучевая терапия (ЛТ) оставалась стандартом лечения пациентов с неоперабельным местнораспространенным РЛ до начала 1990-х гг. Традиционные методики лучевого

лечения, в частности дистанционная ЛТ в самостоятельном варианте в режиме классического фракционирования, не позволяют получить стойкую клиническую ремиссию у большинства пациентов.

Классическим вариантом фракционирования в терапии РЛ является ежедневное однократное облучение в дозе 1,8–2 Гр. В настоящее время доказано, что традиционная ЛТ в дозах ниже СОД 60 Гр не может считаться приемлемым вариантом лечения местнораспространенного НМРЛ [9–12].

Исследования по повышению эффективности ЛТ проводятся в следующих направлениях: пространственная оптимизация ЛТ (нетрадиционное фракционирование, эскалация дозы, селективное облучение); модификация радиочувствительности опухоли и окружающих тканей и применение химиотерапии в комбинации с облучением.

На протяжении десятилетий стандартным подходом в лечении больных местнораспространенными неоперабельными формами НМРЛ является ХЛТ, преимущество которой демонстрируется 13%-ным снижением риска смерти по сравнению с одной ЛТ по данным метаанализа 90-х гг. прошлого века [13].

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ХТ В КОМБИНАЦИИ С ЛТ, ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ СХЕМ ХТ

В первом исследовании комбинации ЛТ и химиотерапии (ХТ) Dillman et al. (CALGB 8433, 1984–1987) проводилось сравнение двух циклов индукционной ХТ цисплатином/винбластином и ЛТ (78 пациентов) с ЛТ в самостоятельном режиме (77 пациентов). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 13,8 мес. у 1-й группы пациентов по сравнению с 9,7 мес. для больных, получивших только ЛТ ($p = 0,0066$). Однолетняя выживаемость в первой группе пациентов составила 55%, 2-летняя – 26%, 3-летняя – 23% против 40, 13 и 11% соответственно в группе 2. Частота объективного ответа составила 46% против 35% в 1-й и 2-й группах соответственно. Побочные эффекты встречались преимущественно в группе с предшествующей ХТ, включая инфекции на фоне нейтропении, а также рвоту [14].

Исследование RTOG 8808 аналогично CALGB 8433 рандомизировало 490 пациентов II-, IIIA- и IIIB-стадий по трем направлениям: ЛТ в СОД 60 Гр, ЛТ в СОД 60 Гр с индукционной ХТ (цисплатин/винбластин) и ЛТ в режиме гиперфракционирования СОД 69,6 Гр. Отмечено статистически значимое увеличение продолжительности жизни пациентов, получавших индукционную ХТ по сравнению только с ЛТ [8].

Исследование EORTC 08844 сравнивало ЛТ в самостоятельном варианте и ЛТ на фоне ежедневного либо еженедельного введения цисплатина. Показано увеличение показателей выживаемости в группе с ежедневным введением цисплатина по сравнению с ЛТ (3-летняя выживаемость 16 и 2% соответственно). При еженедельном введении цисплатина этот показатель составил 13% [15].

С внедрением в клиническую практику химиотерапевтических режимов на основе препаратов платины III поколения показано достоверное улучшение результатов ХЛТ по сравнению с использованием ХТ II поколения (цисплатин в монорежиме или в комбинации с этопозидом, виндезином, митомицином, ифосфамидом). Таксаны, включая паклитаксел и доцетаксел, являются одними из наиболее активных противоопухолевых агентов, используемых в лечении больных НМРЛ [16, 17].

В исследование, анализирующее наиболее оптимальные режимы ХТ в рамках конкурентной ХЛТ, с 2001 по 2010 г. было включено 1842 пациента, 27% ($n = 499$) использовали режим «этопозид/цисплатин» (ЕР). Лечение в режиме ЕР не выявило преимущество в выживании по сравнению с режимом «паклитаксел/карбоплатин». Также было выявлено большее количество экстренных госпитализаций, связанных с осложнениями ПХТ в режиме «гемцитабин/цисплатин» [18].

Два метаанализа, опубликованные с разницей в 11 лет, продемонстрировали преимущество платиносодержащих комбинаций с ЛТ в плане снижения риска смертности от рака легкого почти в два раза по сравнению с другими схемами (30% против 18%) и в отношении увеличения 2-летней выживаемости на 4% [19, 20, 21]. Также отмечено, что в группах исследуемых, получавших лечение по схеме «паклитаксел/карбоплатин», частота и выраженность гематологической токсичности оказалась значительно ниже. Так, 1552 больных (83%) получали карбоплатин (77% в комбинации с паклитакселом) и 17% – цисплатин (67% в сочетании с этопозидом). Пациенты, получающие режимы лечения с карбоплатином, были старше ($p < 0,0001$) и имели большее количество сопутствующих заболеваний ($p = 0,03$). Медиана ОВ пациентов, получавших цисплатин, составила 16 мес. по сравнению с карбоплатином – 15 мес. При этом ПХТ в режиме «паклитаксел/карбоплатин» сопряжена с меньшим риском токсических осложнений [22].

Таким образом, результаты исследований позволяют сделать вывод в пользу того, что при равной эффективности схем лечения ХТ в режиме «паклитаксел/карбоплатин» сопровождается меньшей токсичностью, большей эффективностью, а также наиболее оптимальна для лечения пациентов пожилого возраста, отягощенных сопутствующей патологией, к которым относится большая часть больных НМРЛ.

ОДНОВРЕМЕННАЯ ХЛТ В СРАВНЕНИИ С ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ

Одновременное применение облучения и химиотерапии имеет ряд бесспорных теоретических обоснований. Помимо воздействия на первичную опухоль и на ее микрометастазы, подавляющее большинство из известных химиотерапевтических агентов, в том числе и платина, как основа схем для НМРЛ оказывают радиосенсибилизирующее действие на опухолевые клетки, механизмы которого весьма разнообразны [21].

Метаанализ O'Rourke et al. (2010) из базы данных Cochrane основан на сравнительном анализе результатов лечения 2728 больных НМРЛ из 19 рандомизированных исследований. Авторы продемонстрировали увеличение общей 3-летней выживаемости на 10% по сравнению с последовательным применением ХТ и ЛТ. Однако большее количество тяжелых осложнений было зафиксировано в группе одновременной ХЛТ (включая эзофагиты, гематологическую токсичность).

Второй метаанализ Auperine et al. (2010) основан на результатах лечения 1295 пациентов из 6 рандомизированных исследований. Одновременное химиолучевое лечение больных НМРЛ дает выигрыш в 5,7% в ОВ за 3 года, преимущества в выживаемости без прогрессирования (ВБП) при увеличении частоты острых эзофагитов 3–4-й степени – в 4,5 раза [21, 23].

В Соединенных Штатах исследование RTOG также показало преимущество по выживаемости для одновременного режима в отношении последовательной терапии. В исследование включено 610 пациентов, которые были рандомизированы в группу последовательной терапии (цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й, 29-й дни и винбластин в дозе 5 мг/м² еженедельно в течение 5 нед. с 60 Гр ЛТ начиная с 50-го дня) и две группы одновременного режима (аналогичный вариант ХТ с 60 Гр ЛТ один раз в день начиная с 1-го дня; цисплатин 50 мг/м² в 1, 8, 29 и 36-й дни с этопозидом р.о. по 50 мг два раза в день в течение 10 нед. в 1, 2, 5 и 6-й дни с 69,6 Гр ЛТ, по 1,2 Гр дважды в день начиная с первого дня). Медиана ОВ составила 14,6, 17,0 и 15,6 мес. для 1–3-й группы соответственно. Пятилетняя выживаемость была статистически значительно выше у пациентов, получавших комбинированный режим с ежедневным однократным сеансом ЛТ по сравнению с последовательной терапией: последовательная, группа 1, 10%, одновременный режим, группа 2, 16%; одновременный режим, группа 3, 13% [24, 25].

Таким образом, преимущества в ОВ и ВБП были показаны в группах одновременной ХЛТ.

УВЕЛИЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЛТ ЗА СЧЕТ ИЗМЕНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ

За последние 10 лет предпринимались неоднократные попытки улучшить результаты стандартной одновременной ХЛТ путем использования различных вариантов химиотерапевтических режимов, добавления индукционной химиотерапии, консолидирующей терапии, а также таргетной терапии (результаты исследований приведены в таблице 1). Так, объединенный анализ 41 исследования II и III фаз показал отсутствие улучшения ОВ (ОР = 0,94 для МОВ; $p = 0,4$) при использовании различных стратегий консолидирующей терапии, включая:

- использование тех же препаратов, которые применялись одновременно с ЛТ;
- смену химиотерапевтических агентов;
- использование таргетных препаратов.

Независимо от используемых препаратов, доз ЛТ, продолжительности ХТ, плато общей выживаемости при III

● **Таблица 1.** Исследования за последние 10 лет, не показавшие возможностей изменить или улучшить стандартную одновременную ХЛТ у больных с нерезектабельным НМРЛ III стадии

● **Table 1.** Studies that have not shown any options to change or improve the standard concurrent CRT in patients with unresectable stage III NSCLC over the past 10 years

| Вариант терапии | Исследование | Режим | Результат |
|------------------------------|-----------------------|--|--|
| Различные ХТ-агенты | PROCLAIM [27] | Пеметрексед+ цисплатин + ЛТ (n = 301) или этопозид-цисплатин-ЛТ (n = 297) | Нет различий в ОВ, раннее окончание лечения |
| Добавление ХТ до ХЛТ | CALGB [28] | Карбоплатин + паклитаксел до или во время ЛТ (n = 366) | Нет различий в медианах ОВ или 2-летней выживаемости |
| | CALGB (Alliance) [29] | Карбоплатин + паклитаксел, затем эрлотиниб одновременно с ЛТ (n = 75) | 12-месячная ОВ 57% (не значимо) |
| Добавление ХТ после ХЛТ | KCSG-LU05-04 [30] | Доцетаксел + цисплатин + ЛТ или добавление 3 циклов доцетаксела + цисплатин после ЛТ (n = 420) | ВБП 8,1 vs 9,1 мес. (p = 0,36) ОВ 20,6 vs 21,8 мес. (p = 0,44) |
| | Hanna et al. [31] | Цисплатин + этопозид + ЛТ, затем доцетаксел (n = 203) | Нет различий в медианах ОВ, возросла токсичность, раннее окончание |
| Добавление таргетной терапии | SWOG [32] | Цисплатин + этопозид + ЛТ, затем доцетаксел + гефитиниб или плацебо (n = 243) | Нет различий в медианах ОВ, возросла токсичность, раннее окончание |

нерезектабельной стадии НМРЛ было достигнуто с использованием текущего стандартного подхода ХЛТ с 3-летней выживаемостью 15–25%.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ III СТАДИИ

Одним из перспективных направлений в лечении пациентов данной категории представляется комбинация ХЛТ с иммунотерапией. Так, результаты клинического исследования III фазы PACIFIC по изучению эффективности препарата Имфинзи (дурвалумаб) для лечения РЛ продемонстрировали снижение риска смерти примерно на треть в сравнении со стандартным подходом.

В исследовании III фазы проводилось сравнение дурвалумаба (антитела к лиганду-1 белка программируемой клеточной гибели (PD-L1)) в качестве консолидирующей терапии с плацебо у пациентов с III стадией НМРЛ при отсутствии прогрессирования заболевания после по крайней мере 2 циклов ХЛТ на основе препаратов платины.

Пациенты рандомизировались в соотношении 2:1 в группу дурвалумаба (в дозе 10 мг/кг внутривенно) или плацебо, получали лечение 1 раз в 2 нед. на протяжении 12 мес. Исследуемый препарат вводился в интервале 1–42 дней после проведения ХЛТ. Основными конечными точками были ВБП по независимой заслепленной центральной оценке и ОВ. Вторичные конечные точки включали 12- и 18-месячную ВБП, частоту объективных ответов, длительность ответов, время до смерти или появления отдаленных метастазов, а также безопасность.

Из 713 рандомизированных пациентов 709 получили консолидирующую терапию (473 – дурвалумаб, 236 – плацебо). Медиана ВБП после рандомизации составила 17,2 мес. (95% ДИ 13,1–23,9) в группе дурвалумаба по сравнению с 5,6 мес. (95% ДИ 4,6–7,7) в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования заболевания или

смерти с учетом стратификации составило 0,51; 95% ДИ 0,46–0,53; p < 0,001); 12-месячная ВБП составила 55,7 и 34,4% соответственно, а 18-месячная ВБП – 49,5 и 26,7% соответственно. Вторая основная конечная точка (ОВ) также была достигнута. На момент анализа базы данных медиана общей выживаемости в группе дурвалумаба не была достигнута, в группе плацебо составила 28,7 мес. При этом наблюдалось снижение риска смерти на 32%, преимущество дурвалумаба было статистически значимым (OR = 0,68 99,73% ДИ, 0,469–0,997, p = 0,00251). Двухлетний порог пережили 66,3% пациентов в группе дурвалумаба в сравнении с 55,6% в группе плацебо. ЧОО была выше в группе дурвалумаба, чем в группе плацебо (28,4 и 16,0%; p < 0,001); кроме того, была выше и медиана длительности ответов (ответы, сохранявшиеся через 18 мес., отмечались у 72,8 и 46,8% пациентов соответственно). Медиана времени до смерти или появления отдаленных метастазов также была клинически статистически выше в группе дурвалумаба, чем в группе плацебо (28,3 и 16,2 мес. соответственно; p < 0,001). НЯ 3-й или 4-й степени имели место у 29,9% пациентов, получавших дурвалумаб, и у 26,1% пациентов, получавших плацебо; наиболее распространенным НЯ 3-й или 4-й степени была пневмония (4,4 и 3,8% соответственно). Исследуемый препарат был отменен в связи с НЯ в общей сложности у 15,4% пациентов в группе дурвалумаба и у 9,8% пациентов в группе плацебо. Сводные данные по безопасности представлены в таблице 2 [26].

Таким образом, исследование PACIFIC впервые за последние годы продемонстрировало возможности улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов терапии у пациентов с III нерезектабельной стадией НМРЛ. Использование иммунотерапии в едином комплексе с химиолучевой терапией может стать новым стандартом лечения у данной непростой категории пациентов. Клинические рекомендации национальной онкологической сети США (NCCN) уже включили применение

дурвалумаба после одновременной ХЛТ в качестве единственной опции терапии при нерезектабельном НМРЛ III стадии [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе тактики консервативного лечения неоперабельного местнораспространенного НМРЛ наибольшее преимущество имеет одновременная ХЛТ. Долгое время одновременная химиолучевая терапия оставалась «золотым стандартом» в лечении пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии. Однако в ряде случаев при неблагоприятном соматическом статусе высокая токсичность лечения не позволяет рассматривать конкурентную ХЛТ оптимальным методом терапии и ставит последовательное использование ХТ и ЛТ на первый план. В будущем необходима оценка эффективности альтернативных подходов, которые будут способствовать прогрессу в результатах ХЛТ. Одним из перспективных направлений можно считать применение иммуноонкологических препаратов у пациентов с III стадией НМРЛ после проведения ХЛТ. Использование иммунотерапии после успешной ХЛТ уже продемонстрировало доказательства эффективности, в том числе впервые преимущества по выживаемости пациентов при удовлетворительном профиле переносимости. Необходимо дальнейшее изучение воз-

можностей комбинации иммунотерапевтических агентов с ХЛТ: одновременное применение, использование после последовательной ХЛТ, изучение оптимального режима дозирования и длительности терапии. В будущем это может привести к дальнейшему улучшению продолжительности жизни и увеличению доли выздоровевших пациентов с III стадией НМРЛ.

● **Таблица 2.** Исследование PACIFIC. Суммарные данные по безопасности

● **Table 2.** PACIFIC study. Cumulative safety findings

| Нежелательные явления, n (%) | Дурвалумаб (n = 475) | Плацебо (n = 234) |
|--|------------------------|---------------------|
| НЯ, вызванные всеми возможными причинами любой степени тяжести | 460 (96,8) | 222 (94,9) |
| Степень 3/4 | 142 (29,9) | 61 (26,1) |
| Степень 5 | 21 (4,4) | 13 (5,6) |
| Привело к исключению | 73 (15,4) | 23 (9,8) |
| НЯ любой степени тяжести, связанные с лечением | 322 (67,8) | 125 (53,4) |
| СНЯ, n (%) | 136 (28,6) | 53 (22,6) |
| Иммуноопосредованные НЯ любой степени тяжести III-IV ст. | 115 (24,2) 16 (3,4) | 19 (8,1) 6 (2,6) |

можностей комбинации иммунотерапевтических агентов с ХЛТ: одновременное применение, использование после последовательной ХЛТ, изучение оптимального режима дозирования и длительности терапии. В будущем это может привести к дальнейшему улучшению продолжительности жизни и увеличению доли выздоровевших пациентов с III стадией НМРЛ.



Поступила/Received 24.05.2019

МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ – СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ

IMF-RU-5488-27/05/2019

Реклама
Только для специалистов здравоохранения

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»
Россия, 123100, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д,
д. 21, стр. 1, эт. 30, комн. 13/14
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359–86.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. ил. 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8. [Malignant neoplasms in Russia, 2017 (morbidity and mortality). Under the editorship of A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova M.: Herzen Moscow Cancer Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution - National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. Il. 250 p. ISBN 978-5-85502-243-8] (In Russ).
3. Бычков М.Б., Горбунова В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. М., 2014. [Bychkov M.B., Gorbunova V.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with lung cancer. M., 2014.] (In Russ).
4. Wakelee H., Kelly K., Edelman M.J. 50 Years of Progress in the Systemic Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book. The ASCO Educational Book*. 2014;177–189.
5. Henschke C.I. CT screening for lung cancer: update 2005. *Surg Oncol Clin N Am*. 2005;14(4):761–776.
6. Smith R.A., Cokkinides V., Eyre H.J. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *Cancer J Clin*. 2006;56(1):11–25.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. М., 2015. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia, 2014. M., 2015.] (In Russ).
8. Черниченко А.В., Филимонов А.В. Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого. *Практическая онкология*. 2008;9(1):16–20. [Chernichenko A.V., Filimonov A.V. Chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *Prakticheskaya Onkologiya*. 2008;9(1):16–20.] (In Russ).
9. Chen C.P. Implication of delayed initiation of radiotherapy accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Thorac. Oncol*. 2011;6(11):1857–1864.
10. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Иванова И.Н. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2010;2:11–14. [Mardynsky Yu.S., Gulidov I.A., Ivanova I.N. Results of the use of accelerated hyperfractionated regimen in the treatment of non-small cell lung cancer. *Sibirsky Onkologicheskyy Zhurnal*. 2010;2:11–14.] (In Russ).
11. Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmar M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother. Oncol*. 1999;52(2):137–148.
12. Van Baardwijk A., Reymen B., Wanders S. et al. Mature results of a phase II trial on individualised accelerated radiotherapy based on normal tissue constraints in concurrent chemo-radiation for stage III non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer*. 2012;48(15):2339–46.
13. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995; 311(7010): 899–909.
14. Dillman R.O., Seagren S.L., Propert K.J., et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation one in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990;323:940–945.
15. Schaake-Koning C., Vanden Bogaert W., Dalesio O., et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:524–530.
16. Rigas J.R. Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review. *The Oncologist*. 2004 June;9(Suppl. 2):16–23.
17. Kelly K., Crowley J., Bunn PA Jr., Presant C.A., Grevstad P.K., Moynihan C.M., Ramsey S.D., Wozniak A.J., Weiss G.R., Moore D.F., Israel V.K., Livingston R.B., Gandara D.R. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jul 1;19(13):3210–8.
18. Santana-Davila R., Devisetty K., Szabo A. et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data. *J. Clin. Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):567–74.
19. Marino P., Preatoni A., Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer*. 1995;76:593–601.
20. Aupérin A., LePéchoux C., Pignon J.P. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann. Oncol*. 2006;17(3):473–483.
21. Денгына Н.В. Оптимальные схемы химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2015;74–79. [Dengina N.V. Optimal chemoradiation regimens for stage III non-small cell lung cancer treatment (literature review). *Povolzhsky Onkologicheskyy Vestnik*. 2015;74–79.] (In Russ).
22. Ezer N., Smith C.B., Galsky M.D. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiother. Oncol*. 2014 Aug; 112(2):272–278.
23. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E., et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2181–2190.
24. Curran WJ., Scott C.B., Langer C.J., et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs. concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:621.
25. Curran WJ. Jr., Paulus R., Langer C.L., et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: Randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1452–1460.
26. Antonia S.J. et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342–2350.
27. Senan S. et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:953–962.
28. Vokes E.E. et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007;25:1698–1704.
29. Lilenbaum R. et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by thoracic radiotherapy and erlotinib in poor risk stage III non-small cell lung cancer: Results of CALGB 30605 (Alliance)/RTOG 0972 (NRG). *J Thorac Oncol*. 2015;10:143–147.
30. Ahn J.S. et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol*. 2015;33:2660–2666.
31. Hanna N. et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008;26:5755–5760.
32. Kelly K. et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008;26:2450–2456.
33. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung cancer. Version 1, 2019. National Comprehensive Cancer Network Portal nccn.org. [Electronic resource], October 25, 2018, URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей.

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины.

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

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

www.med-sovet.pro

Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами

ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Н.С. БЕСОВА¹, Т.А. ТИТОВА¹, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ², Е.В. ПЕРМИНОВА², С.Г. БАГРОВА¹, Е.С. ОБАРЕВИЧ¹, В.А. ГОРБУНОВА¹, Е.В. АРТАМОНОВА¹, И.С. СТИЛИДИ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»: 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, стр. 27

Информация об авторах:

Бесова Наталия Сергеевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

Титова Татьяна Александровна – врач отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; аспирант третьего года обучения; тел.: +7(915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Строяковский Даниил Львович – д.м.н., заведующий отделением химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(916) 612-20-28; e-mail: sdaniel@mail.ru

Перминова Евгения Викторовна – врач отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(909) 965-33-71; e-mail: eperminova@gmail.com

Багрова Светлана Геннадьевна – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 170-98-03; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Обаревич Екатерина Сергеевна – врач отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(963) 652-17-22; e-mail: obarevich@list.ru

Горбунова Вера Андреевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(925) 740-37-18; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Стилиди Иван Сократович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-11-14; e-mail: info@ronc.ru

РЕЗЮМЕ

Введение: рамуцирумаб в монотерапии или в комбинации с паклитакселом является стандартом лекарственной терапии 2-й линии при диссеминированном раке желудка (ДРЖ). В клинических исследованиях II фазы показана высокая эффективность режимов химиотерапии на основе иринотекана и фторпиримидинов во второй линии лечения больных ДРЖ. Целью нашего исследования является оценка эффективности комбинации рамуцирумаба с FOLFIRI/XELIRI в качестве терапии 2-й линии при ДРЖ. **Методы:** в исследование были включены пациенты с ДРЖ с зарегистрированным прогрессированием болезни во время терапии 1-й линии или в течение 4 месяцев после ее завершения. Больные получали рамуцирумаб в комбинации с FOLFIRI (8 мг/кг в 1-й день каждого цикла) или в комбинации с XELIRI (8 мг/кг в 1-й, 8-й дни каждого цикла). Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными точками – частота достижения контроля болезни (КБ) и переносимость. **Результаты:** с сентября 2015 г. по апрель 2019 г. в исследование включено 39 пациентов, оценено 38. Медиана количества циклов, проведенных одному больному, – 9 (от 2 до 22). При медиане наблюдения 7,5 месяца медиана ВБП (МВБП) составила 7,6 месяца (95% ДИ: 6,6–8,5), медиана общей выживаемости (МОВ) не достигнута. Объективный эффект (ОЭ) составил 17,9%, стабилизация болезни – 74,4%, таким образом, контроль болезни достигнут у 92,3% больных. Токсичность 3–4-й степени была представлена анемией (2,6%), нейтропенией (18,4%) и диареей (4,3%). Наиболее частыми видами специфической токсичности любой степени были гипертонзия (42,1%), кровотечения (26,3%), протеинурия (15,7%) и тромбозы (26,3%). Перфорация полого органа была зафиксирована у 2 пациентов (5,3%). Летальных исходов, связанных с лечением, не зарегистрировано. **Заключение:** рамуцирумаб в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами демонстрирует высокую активность и управляемый профиль токсичности во 2-й линии лекарственной терапии пациентов с ДРЖ.

Ключевые слова: рамуцирумаб, рак желудка, иринотекан, фторпиримидины, аденокарцинома, вторая линия лечения

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В., Багрова С.Г., Обаревич Е.С., Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Стилиди И.С. Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и фторопиридинами во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. *Медицинский совет*. 2019; 10: 100-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-100-109>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of the use of ramucirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines

IN THE SECOND-LINE CHEMOTHERAPY FOR DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Natalia S. BESOVA¹, Tatiana A. TITOVA¹, Daniil L. STROYAKOVSKY², Evgenia V. PERMINOVA², Svetlana G. BAGROVA¹, Ekaterina S. OBAREVICH¹, Vera A. GORBUNOVA¹, Elena V. ARTAMONOVA¹, I.S. STILIDI¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation:

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow City Cancer Hospital No 62 of the Moscow Department of Health»: 143423, Russia, Moscow region, Krasnorgorsky District, Stepanovskoe Settlement, Istra Township, Bldg. 27

Author credentials:

Besova Natalia Sergeevna – Cand. of Sci. (Med.); Senior Researcher, Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

Titova Tatiana Aleksandrovna – Physician, Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Stroyakovskiy Daniil Lvovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow City Cancer Hospital No 62 of the Moscow Department of Health»; tel.: +7(916) 612-20-28; e-mail: sdaniel@mail.ru

Perminova Evgenia Viktorovna – Physician, Chemotherapy Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow City Cancer Hospital No 62 of the Moscow Department of Health»; tel.: +7(909) 965-33-71; e-mail: eperminova@gmail.com

Bagrova Svetlana Gennadiyevna – Cand. of Sci. (Med.); Researcher, Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(903) 170-98-03; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Obarevich Ekaterina Sergeevna – Physician, Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(963) 652-17-22; e-mail: obarevich@list.ru

Gorbunova Vera Andreevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher,

Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(925) 740-37-18; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Artamonova Elena Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.); Head of Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Stilidi Ivan Sokratovich – Associate of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 324-11-14; e-mail: info@ronc.ru

ABSTRACT

Background: Several studies show that the combination chemotherapy with ramucirumab allows to improve the treatment results of advanced gastric cancer (GC). Irinotecan with fluoropyrimidines is own of the second line chemotherapy options for these patients. As angiogenesis inhibitors can enhance the efficacy of chemotherapy, we investigated the combination of irinotecan and fluoropyrimidines with ramucirumab in metastatic GC. **Methods:** Eligible patients had advanced morphologically verified GC and disease progression during or within 4 months following first-line therapy. They received FOLFIRI plus ramucirumab (8 mg/kg on day 1) or XELIRI in combination with ramucirumab (8 mg/kg on days 1 and 8). The primary end point was progression-free survival (PFS). Secondary end-points were disease control rate (DCR) and safety. **Results:** Between September 2015 and April 2019, 39 patients (pts) were enrolled and 38 were evaluated for efficacy and toxicity. Median number of cycles was 9 (2-20). Seven patients achieved a partial response (PR) for an overall response rate of 17.9%. A total of 29 (74.4%) patients had stable disease (SD) for a DCR of 92.3%. With a median follow up 7,5 months, median PFS was 7.58 months (95% CI 6.6-8.5) and the median OS has not yet been reached. Median duration of PR response was 8,7 months (4,11-10,94+) and median duration of SD was 4,14 months (1,84-11,99+). The main treatment-related grade 3 or 4 adverse events were neutropenia (7/38; 18.4%), anemia (1/38; 2.6%) and diarrhea (2/38; 4.3%). The most frequent adverse events of special interest (AESIs) any grade were hypertension (16/38; 42.1%), bleeding/hemorrhage (10/38; 26.3%), proteinuria (6/38; 15.7%) and venous thromboembolic events (10/38; 26.3%). Gastrointestinal perforation developed in two patients (2/38; 5.3%). No treatment-related deaths occurred. **Conclusion:** In our research ramucirumab with irinotecan and fluoropyrimidines demonstrate the high activity and a manageable safety profile in patients with pre-treated metastatic GC

Keywords: ramucirumab, gastric cancer, irinotecan, fluoropyrimidine adenocarcinoma, second line treatment

For citing: Besova N.S., Titova T.A., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Bagrova S.G., Obarevich E.S., Gorbunova V.A., Artamonova E.V., Stilidi I.S. Results of the use of ramucirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 100-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-100-109>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. По данным мировой статистики, среди онкологических заболеваний РЖ занимает 5-е место по заболеваемости (4-е – у мужчин, 7-е – у женщин) и 3-е место по смертности (3-е – у мужчин, 5-е – у женщин) [1]. Пятилетняя выживаемость больных при диссеминированном процессе не превышает 5% [2].

Основой современной химиотерапии 1-й линии является комбинация производных платины и фторпиримидинов с возможным добавлением таксанов или антрациклинов. Эффективная комбинированная химиотерапия не только уменьшает объем и тормозит развитие опухолевого процесса, но и контролирует симптомы заболевания, что позволяет больным длительно сохранять хороший функциональный статус даже при прогрессировании болезни и делает возможным проведение последующих линий лечения.

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение продолжительности жизни больных. Стандартной является монотерапия препаратами, не входившими в состав первой линии лечения: иринотеканом, доцетакселом, паклитакселом, эффективность которых одинакова [3–6]. Еще одним стандартом второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка (ДРЖ) стал ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа рамуцирумаб как в монорежиме, так и в комбинации с паклитакселом [7, 8]. Причем его комбинация с паклитакселом более эффективна, чем монотерапия паклитакселом. Сводные результаты клинического исследования рамуцирумаба представлены в *таблице 1*.

Однако применение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом лимитировано нейротоксичностью платиновых производных в составе первой линии лечения, которая фиксируется у 55–83% больных, причем у 8–9% – 3-й степени [9, 10], а также возможным снижением ее эффективности в случае развития резистентности опухоли к

режиму 1-й линии с включением доцетаксела. Препаратом выбора в подобных случаях становится иринотекан, эффективность которого в монорежиме доказана в нескольких рандомизированных исследованиях. [3, 5, 6, 11].

Одной из наиболее популярных схем второй линии лечения является комбинация иринотекана с лейковорином и 5-фторурацилом (5-ФУ) в инфузионном режиме (FOLFIRI), результаты изучения которой в рамках II фазы клинических исследований представлены в литературе. По данным различных авторов, применение режима FOLFIRI после 1-й линии лечения препаратами платины в комбинации с фторпиримидинами и в ряде исследований – таксанами позволяет добиться МВБП от 2,2 до 3,98 мес., МОВ – от 6,2 до 7,73 мес. [12–16]. О целесообразности включения фторпиримидинов во 2-ю линию лечения свидетельствует небольшое рандомизированное исследование II фазы, в котором показано, что в случае прогрессирования болезни на фоне или в течение 6 месяцев после окончания первой линии лечения цисплатином в комбинации с S1 или капецитабином добавление S1 к доцетакселу по сравнению с доцетакселом в монорежиме статистически значимо ($p = 0,034$) увеличивает МВБП с 1,3 до 2,7 мес. [17]. В настоящее время опубликованы результаты метаанализа [18] и систематического анализа [19], свидетельствующие о том, что при ДРЖ комбинация иринотекана с фторпиримидинами, по сравнению с монотерапией иринотеканом во второй линии лечения, увеличивает ВБП болезни, хотя и без увеличения ОВ.

Режим FOLFIRI при ДРЖ является одним из стандартов первой линии лечения [20], не уступающим по эффективности комбинации эпирубицина с цисплатином и постоянной инфузией 5-ФУ [21].

Эффективность и токсичность рамуцирумаба в комбинации FOLFIRI уже изучена в рандомизированном клиническом исследовании III фазы RAISE во 2-й линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком. Добавление рамуцирумаба к режиму FOLFIRI привело к статистически достоверному увеличению как МВБП с 4,5 до 5,7 мес., так и МОВ пациентов с 11,7 до 13,3 мес. без усиления токсичности лечения [22].

Наличие нейротоксичности после химиотерапии 1-й линии, данные об эффективности комбинации FOLFIRI во 2-й линии лечения больных ДРЖ и хорошей переносимости режима FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом во 2-й линии лечения при диссеминированном раке толстой кишки послужили основанием для изучения эффективности и переносимости режима FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом в качестве терапии 2-й линии при ДРЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 39 больных ДРЖ, которые находились на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и Московской городской онкологической больницы №62 Департамента здравоохранения города Москвы с сентября 2015 г. по апрель 2019 г. У всех пациентов была диагностирована HER2-негативная аденокарцинома

● **Таблица 1.** Результаты клинических исследований рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

● **Table 1.** The results of clinical studies of ramucirumab in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer

| | REGARD (Fuchs C.S., et al., 2014) | | RAINBOW (Wilke H., et al., 2014) | |
|--------------|--|-------------|-------------------------------------|------------------------------|
| | Оптимальная симптоматическая терапия | Рамуцирумаб | Паклитаксел | Паклитаксел + рамуцирумаб |
| МВБП *, мес. | 1,3 | 2,1 | 2,9 | 4,4 |
| МОВ **, мес. | 3,8 | 5,2 | 7,4 | 9,6 |

* Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни.

** Медиана общей выживаемости больных.

желудка или кардиоэзофагеального перехода (КЭП) и зарегистрировано прогрессирование болезни на фоне лекарственной терапии 1-й линии или в течение первых 4 месяцев после ее завершения. На момент начала терапии 2-й линии у всех больных была отмечена периферическая полинейропатия: 1-й степени – у 19 человек (48,7%), 2-й степени – у 20 больных (51,2%), которая у 3 пациентов (7,7%) была следствием сахарного диабета, в остальных случаях связана с предшествующей химиотерапией.

Схема лечения представляла собой комбинацию рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами в 2 вариантах: рамуцирумаб 8 мг/кг в 1-й день + FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + лейковорин 400 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день с последующей 48-часовой внутривенной инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м² с повтором каждые 14 дней (n = 33, т. е. 76,9% больных) или рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1-й и 8-й дни цикла + XELIRI (иринотекан 200 мг/м², 90 мин, в 1-й день + капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза в сутки в 1–14-й дни) с повторяемостью каждый 21-й день (n = 6, т. е. 23,1% пациентов). Лечение продолжали до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

Оценка распространенности опухолевого процесса осуществлялась по результатам эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, рентгенографии органов грудной клетки, по возможности – компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Эффект терапии оценивался согласно критериям RECIST v 1.1 каждые 3 курса у пациентов, получавших терапию в режиме «рамуцирумаб + FOLFIRI», и каждые 2 курса у больных в группе «рамуцирумаб + XELIRI».

Оценка непосредственной токсичности проводимого лечения осуществлялась по шкале токсичности CTC AE v.4.0 на каждом курсе.

Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS, версия 21.

Характеристика больных представлена в *таблице 2*.

Следует отметить широкий возрастной диапазон включенных больных (от 26 до 73 лет), большинство (почти 77%) из которых в 1-й линии получало 3-компонентный режим химиотерапии, а также преобладание в характеристике пациентов лечебной группы таких неблагоприятных прогностических факторов, как ECOG = 2 у 12,8%, ECOG = 1 у 74%, наличие первичной опухоли у 66,7% больных, преобладание низкодифференцированного или перстневидноклеточного рака у 79,9%, обширное распространение опухолевого процесса у 59% больных, поражение брюшины в 82% случаев (в 59% – с наличием асцита, в остальных 23% случаев поражение брюшины было доказано при лапароскопии).

Основной части больных (76,9%) в 1-й линии лечения была проведена трехкомпонентная химиотерапия по схемам FLOT и mDCF. Трех из 39 пациентов в связи с тяжестью состояния была назначена монокимиотерапия: 2 – капецитабином и 1 – паклитакселом в еженедельном режиме, с симптоматическим эффектом.

ОЭ на фоне первой линии лечения был достигнут у 19 из 39 больных (48,8%), стабилизация болезни – у 15 (38,5%), МВБП составила 6,4 мес.

Всего 39 пациентам проведено 373 цикла терапии: 325 – по схеме FOLFIRI и 48 – по схеме XELIRI. Медиана количества циклов, проведенных одному больному, – 9 (от 2 до 22 циклов).

Причинами прекращения лечения явились: прогрессирование болезни – у 19 больных (48,7%), перфорация желудка – у 1 (2,6%), ТЭЛА – у 1 (2,6%), побочные эффекты 3-й степени тяжести – у 1 больного (2,6%), и 1 пациент (3,8%) отказался от лечения в связи со стойкой астенией 2-й степени тяжести. На момент обработки данных 16 пациентов (41,0%) продолжали получать лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценена у 38 (97,4%) из 39 пациентов, одному больному оценка эффекта еще не выполнена (*табл. 3*).

● **Таблица 2.** Рамуцирумаб + FOLFIRI/XELIRI во 2-й линии лечения при дРЖ. Характеристика больных (n = 39)

● **Table 2.** Ramucirumab + FOLFIRI/XELIRI in the second-line chemotherapy for dGC. Characteristics of patients (n = 39)

| Характеристика | | Число больных |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------|
| Возраст, лет | медиана | 55 |
| | среднее диапазон | 53 26–73 |
| Пол | мужчины | 19 (48,7%) |
| | женщины | 20 (51,3%) |
| ЕКО | 0 | 5 (12,8%) |
| | 1 | 29 (74,4%) |
| | 2 | 5 (12,8%) |
| Первичная опухоль | есть | 26 (66,7%) |
| | нет | 13 (33,3%) |
| Локализация опухоли | КЭП | 11 (28,2%) |
| | желудок | 28 (71,8%) |
| Гистологический тип опухоли | высокодифференцированная | 4 (10,3%) |
| | умеренно-дифференцированная | 5 (12,8%) |
| | низкодифференцированная | 8 (20,5%) |
| | перстневидноклеточный рак | 22 (56,4%) |
| Число зон метастазирования | 1–2 | 16 (41,0%) |
| | 3 и более | 23 (59,0%) |
| Зоны отдаленного метастазирования | асцит | 23 (59,0%) |
| | лимфатические узлы | 18 (46,2%) |
| | печень | 11 (28,2%) |
| | брюшина | 32 (82,1%) |
| | легкие | 5 (12,8%) |
| | плеврит | 8 (20,5%) |
| | яичники | 7 (17,9%) |
| | кости | 2 (5,1%) |
| Режим первой линии | монотерапия | 3 (7,7%) |
| | 2-компонентный | 6 (15,4%) |
| | 3-компонентный (FLOT, mDCF) | 30 (76,9%) |
| Режим второй линии | FOLFIRI | 33 (84,6%) |
| | XELIRI | 6 (15,4%) |
| Медина времени наблюдения, мес. | 7,36 (0,33–24,28) | |

● **Таблица 3.** Эффективность 2-й линии лечения рамуцирумабом в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами при ДРЖ

● **Table 3.** Efficacy of the second-line chemotherapy containing ramucirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines in dGC

| Параметр эффективности | Число больных |
|---|---------------|
| Полная регрессия | 0 |
| Частичная регрессия | 7 (17,9%) |
| Стабилизация болезни | 29 (74,4%) |
| Контроль роста опухоли | 36 (92,3%) |
| Прогрессирование | 2 (5,1%) |
| Не оценен | 1 (2,6%) |
| Медиана длительности частичной регрессии: 8,7 (4,11–10,94) мес. | |
| Медиана длительности стабилизации болезни: 4,1 (1,84–11,99) мес. | |
| Медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП): 7,6 мес. (95% ДИ 6,64–8,53) | |
| 6-месячная ВБП | 18 (52,6%) |
| 1-годичная ВБП | 3 (7,9%) |
| Медиана общей выживаемости (МОВ): не достигнута | |
| 6-месячная общая выживаемость | 21 (55,3%) |
| 1-годичная общая выживаемость | 11 (28,9%) |
| 18-месячная общая выживаемость | 3 (7,9%) |
| Больные в возрасте ≥ 65 лет, n = 10 | |
| Медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП): 7,5 мес. (95% ДИ 5,4–9,6) | |
| Медиана общей выживаемости: 9,2 мес. (95% ДИ 4,7–13,7) | |

На момент анализа данных прогрессирование болезни было зарегистрировано у 23 (60,5%) больных, 12 человек (31,6%) получили 3-ю линию лечения.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Токсичность терапии оценена у 38 из 39 больных на 372 курсах и представлена в *таблице 4*.

Наиболее частой была обратимая гематологическая токсичность, преимущественно 1–2-й степени тяжести. Побочными эффектами 3-й степени тяжести являлись нейтропения, зарегистрированная у 7 больных (18,4%), и анемия – у 1 пациента (2,6%). Тромбоцитопения, зафиксированная у 8 больных (21,1%), не превышала 2-й степени. Фебрильной нейтропении не отмечено.

Негематологическая токсичность также была преимущественно неглубокой, в том числе диарея 1–2-й степени – у 18 больных (47,3%), тошнота 1–2-й степени – у 21 пациента (55,3%), рвота 1-й степени – в 6 случаях (15,8%), астения 1–2-й степени в 20 случаях (52,9%), гепатотоксичность 1–2-й степени зафиксирована у 13 пациентов (34,2%), стоматит 1-й степени – у 7 больных (18,4%), 2-й степени – у 1 (2,6%).

Специфическая для рамуцирумаба токсичность представляла собой следующее:

- 1) тромбоз мелких ветвей легочной артерии – 2 больных (описана ниже);

● **Таблица 4.** Токсичность комбинации рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во 2-й линии лечения больных ДРЖ

● **Table 4.** Toxicity of a combination of ramucirumab with irinotecan and fluoropyrimidines in the second-line chemotherapy in patients with dGC

| Вид токсичности \ Степень токсичности | 0 Число больных (%) | I Число больных (%) | II Число больных (%) | III Число больных (%) | IV Число больных (%) |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Гематологическая токсичность | | | | | |
| Лейкопения | 29 (76,3) | 7 (18,4) | 2 (5,3) | 0 | 0 |
| Нейтропения | 14 (36,4) | 9 (23,7) | 8 (21,1) | 7 (18,4) | 0 |
| Анемия | 26 (68,4) | 8 (21,1) | 3 (7,9) | 1 (2,6) | 0 |
| Тромбоцитопения | 30 (78,9) | 6 (15,8) | 2 (5,3) | 0 | 0 |
| Негематологическая токсичность | | | | | |
| Диарея | 18 (46,2) | 11 (28,9) | 7 (18,4) | 2 (5,3) | 0 |
| Тошнота | 17 (44,7) | 19 (50,0) | 2 (5,3) | 0 | 0 |
| Рвота | 32 (84,2) | 6 (15,8) | 0 | 0 | 0 |
| Стоматит | 30 (78,9) | 7 (18,4) | 1 (2,6) | 0 | 0 |
| Астения | 18 (47,2) | 12 (31,6) | 8 (21,1) | 0 | 0 |
| Гепатотоксичность | 25 (65,8) | 10 (26,3) | 3 (7,9) | 0 | 0 |
| Специфическая токсичность | | | | | |
| Артериальный тромбоз | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Венозный тромбоз | 28 (73,7) | 4 (10,5) | 4 (10,5) | 2 (5,3) | 0 |
| Протеинурия | 32 (84,2) | 6 (15,8) | 0 | 0 | 0 |
| Кровотечение, кровоточивость | 28 (73,7) | 5 (13,2) | 4 (10,5) | 1 (2,6) | 0 |
| Гипертензия | 23 (57,9) | 8 (21,1) | 7 (18,4) | 1 (2,6) | 0 |
| Перфорация | 36 (94,7) | 0 | 0 | 2 (5,3) | 0 |

- 2) артериальных тромбозов ни у одного больного зарегистрировано не было;
- 3) артериальная гипертензия: 1-й степени была отмечена у 8 больных (21,1%), 2-й степени – у 7 (18,4%) и в 1 случае (2,6%) 3-й степени. При развитии гипертензии 1–3-й степени после назначения адекватной антигипертензивной терапии удалось достичь стойкого целевого уровня артериального давления, терапия рамуцирумабом была продолжена без редукции дозы;
- 4) венозный тромбоз был диагностирован у 10 пациентов (26,3%): 1-й степени – у 4 больных (10,5%), 2-й степени – у 4 (10,5%), 3-й степени – у 2 больных (5,3%), у которых тромбоз глубоких вен нижних конечностей привел к тромбозам мелких ветвей легочной артерии. В одном случае ТЭЛА развилась во время 4-го цикла лечения, в связи с чем 2 последующих курса химиотерапии были проведены без рамуцирумаба на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. После нормализации коагулограммы терапия рамуцирумабом была возобновлена в редуцированной дозе (6 мг/кг) на фоне продолжения антикоагулянтной терапии. В последующем явлений гиперкоагуляции у данной пациентки отмечено не было. Во втором случае, на 2-м цикле терапии, после купирования явлений гиперкоагуляции химиотерапия была продолжена без рамуцирумаба;
- 5) протеинурия: 1-й степени была зарегистрирована у 6 больных (15,8%), во всех случаях была кратковременной и обратимой. Препятствием для продолжения лечения не являлась;
- 6) кровоточивость: 1-й степени – у 5 (13,2%), 2-й степени – у 4 (10,5%) и 3-й степени – у 1 (2,6%) больного. Кровотечение 3-й степени наблюдалось из рецидива опухоли в области пищеводно-кишечного анастомоза, возможной причиной кровотечения могла быть как токсичность рамуцирумаба, так и прогрессирование болезни;
- 7) у 2 больных (5,3%) на фоне нарастающего эффекта лечения произошла перфорация стенки желудка, своевременное хирургическое вмешательство позволило избежать летального исхода в обоих случаях. Одному из пациентов после ликвидации перфорации лечение было продолжено в прежнем режиме, второму пациенту после паллиативной гастрэктомии, выполненной в связи с перфорацией стенки желудка и осложнившейся демпинг-синдромом 3-й степени тяжести, противоопухолевая терапия была прекращена.

Летальных исходов во время лечения не зарегистрировано.

С учетом токсичности химиотерапии 1-й линии и состояния больного исходная редукция разовых доз препаратов до начала лечения в режиме FOLFIRI была выполнена 7 пациентам, в режиме XELIRI – 3.

Интенсивность дозы иринотекана колебалась в пределах 75–100%, в среднем 173 мг/м² 1 раз в 14 дней, что составило 94,1% от запланированного объема.

У 33 больных, получавших режим FOLFIRI, интенсивность дозы струйного 5-ФУ колебалась от 0 до 100%, в среднем равнялась 295 мг/м² 1 раз в 2 недели, что составило 73,8% от запланированной дозы. Интенсивность

дозы инфузионного 5-ФУ варьировала от 83,3 до 100%, в среднем – 2301 мг/м² 1 раз в 14 дней и является 95,8% от запланированного объема.

Из 6 больных, получивших лечение по схеме XELIRI, 3 (50,0%) пациентам проведено лечение с интенсивностью дозы капецитабина 100% и 3 (50,0%) – с дозовой интенсивностью 75%, в среднем 1739,6 мг/м²/сут с 1-го по 14-й день, что соответствует 86,9% от запланированной.

Интенсивность дозы рамуцирумаба находилась в диапазоне от 50 до 100%: для больных в группе FOLFIRI от 77,7 до 100%, в среднем 7,8 мг/кг 1 раз в 2 недели, что эквивалентно 98,4% запланированной дозы, для пациентов из группы XELIRI – от 50 до 100%, в среднем 15,33 мг/кг за 21 день – 95,8% от планированного объема.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

С помощью однофакторного анализа по методу Кокса были отобраны признаки, которые потенциально могут оказывать влияние на ВБП больных дРЖ, получивших терапию рамуцирумабом в комбинации с иринотеканом и фторопиримидинами во 2-й линии.

При однофакторном анализе в качестве клинически значимых были выявлены такие факторы, как развитие гипертензии на фоне терапии рамуцирумабом и возраст.

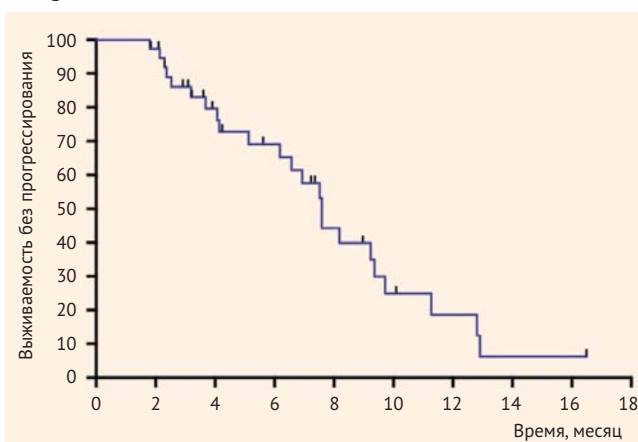
Согласно полученным результатам МВБП была статистически значимо выше у больных с артериальной гипертензией на фоне введения рамуцирумаба: 9,363 мес. [95% ДИ: 6,278–12,449 мес.] против 6,177 мес. [95% ДИ: 3,274–9,079 мес.] ($p = 0,018$; OR = 3,191; 95% ДИ: 1,711–8,699) – и у пациентов старше 45 лет: 8,181 мес. [95% ДИ: 6,576–9,786 мес.] против 3,680 [95% ДИ: 2,467–4,892 мес.] ($p = 0,029$; OR = 0,352; 95% ДИ: 0,138–0,897) (рис. 1–3).

Значения таких факторов, как пол, гистологическое строение, локализация первичной опухоли и ее наличие, режим 1-й линии химиотерапии и время до прогрессирования болезни на нем, а также число зон метастазирования и наличие диссеминации по брюшине, выявлено не было.

Учитывая малочисленность выборки, многофакторный анализ мы не проводили.

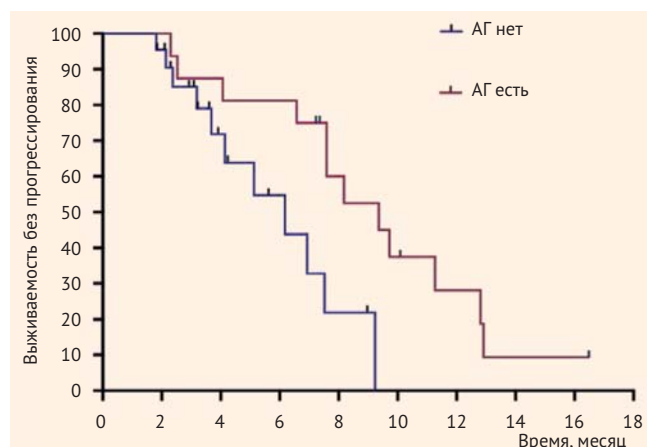
● Рисунок 1. Кривая ВБП

● Figure 1. PFS curve



● **Рисунок 2.** Кривые ВБП в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии на фоне лечения рамуцирумабом

● **Figure 2.** PFS curves depending on the presence or absence of arterial hypertension during treatment with ramucirumab



ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Назначение лекарственной терапии 2-й линии при раннем прогрессировании дРЖ на фоне или сразу после завершения 1-й линии лечения является актуальной и сложной задачей. Спектр препаратов, эффективных при данной локализации злокачественной опухоли, достаточно узок. Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей 2-й линии лечения. Однако у значительной части больных применение наиболее эффективной комбинации рамуцирумаба с паклитакселом ограничено нейротоксичностью, связанной с предшествующим лечением, и применением таксанов в составе первой линии лечения.

Одной из популярных комбинаций 2-й линии лечения является режим FOLFIRI, данные по эффективности которого представлены в таблице 5.

Добавление рамуцирумаба к режиму FOLFIRI в нашем исследовании позволило обеспечить МВБП (7,6 мес.), численно значительно превосходящую аналогичный параметр, полученный в исследованиях режима FOLFIRI (табл. 6) и равный МОВ, продемонстрированной авторами приведенных работ.

В 2019 г. Klempner SJ. и соавт. опубликован первый ретроспективный опыт применения рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI у 26 оцененных больных в рутинной практике 3 академических институтов США с 2014 по 2018 г. Объективный эффект был достигнут у 23% больных, МВБП составила 6 мес., МОВ – 13,4 мес., 6- и 12-месячная выживаемость – 90 и 41% соответственно [23].

Мы получили сходные данные: ОЭ = 17%, МВБП – 7,6 мес., хотя показатели 6- и 12-месячной выживаемости, составившие, соответственно, 55,3, 28,9%, уступают американским.

Наше исследование не является сравнительным, однако не прямое сопоставление основных характеристик пациен-

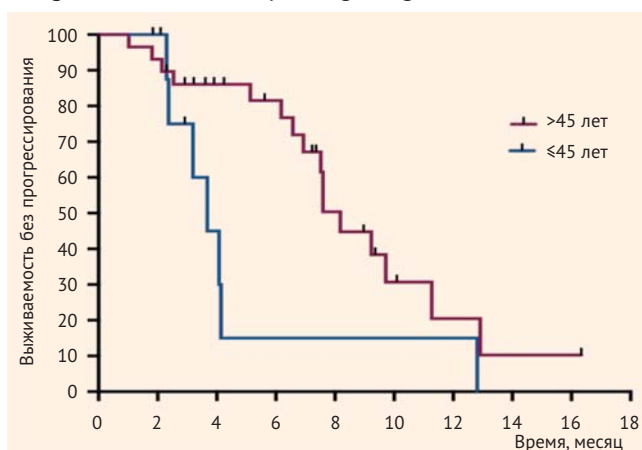
тов и полученных результатов с литературными данными, представленное в таблице 7, показывает, что контингент больных, включенных в наше исследование, характеризуется большей тяжестью общего состояния (ECOG ≥ 1 у 87,2% больных, в исследовании Klempner – у 54,8%, в исследовании RAINBOW – у 65%), более обширным распространением процесса (наличие 3 и более зон метастазирования у 59% больных, в исследовании RAINBOW – 37%), большей частотой поражения брюшины (82%, в исследовании Klempner SJ. – 45%, в исследовании RAINBOW – 49%) и наличием асцита (59%, в исследовании Klempner SJ. – 45%, в исследовании RAINBOW – 39%). Частота низкодифференцированного РЖ (77%) была такой же, как в ретроспективном анализе Klempner SJ. (76%), но больше, чем в исследовании RAINBOW (56%), однако наиболее агрессивный перстневидный клеточный рак в исследовании Klempner SJ. был только у 3/26 (11,5%) больных, в нашем – у 22/39 (56,4%). Первичная опухоль не была удалена у большей части больных во всех исследованиях. Характер химиотерапии 1-й линии в нашем исследовании отличался большей интенсивностью: трехкомпонентные режимы (все с доцетакселом) получили 77% больных, в исследованиях Klempner и RAINBOW – 21 и 23% соответственно.

Такие клинические факторы, как ECOG ≥ 1 , поражение брюшины, наличие асцита, низкая дифференцировка опухоли, наличие первичной опухоли, были выделены как независимые факторы неблагоприятного прогноза продолжительности жизни больных при анализе данных REGARD + RAINBOW [24]. В итальянском исследовании RAMoss ECOG ≥ 1 и наличие перитонеальной диссеминации также явились неблагоприятными прогностическими факторами [25].

Таким образом, включенный в наше исследование контингент больных характеризовался крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на это, достигнутая МВБП (7,6 мес.) не уступает аналогичному параметру, полученному Klempner SJ. (6 мес.). МВБП, представленная в исследовании RAINBOW для комбинации рамуцирумаба с паклитакселом (4,4 мес.), явно меньше, чем при комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI, что свидетель-

● **Рисунок 3.** Кривые ВБП в зависимости от возраста

● **Figure 3.** PFS curves depending on age



● **Таблица 5.** Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на ВБП у пациентов, получивших химиотерапию по схеме «рамуцирумаб + FOLFIRI/XELIRI» (n = 38)

● **Table 5.** Results of single-factor analysis to assess the impact of clinical factors on PFS in patients who received ramucirumab + FOLFIRI/XELIRI chemotherapy (n = 38)

| Факторы | | МВБП, мес. | n | ОР (95% ДИ) | p |
|--|-------------------------|------------|----|---------------------|-------|
| Пол | женский | 7,589 | 20 | 0,782 (0,333–1,836) | 0,573 |
| | мужской | 7,589 | 18 | | |
| Возраст | ≤45 | 3,680 | 10 | 0,352 (0,138–0,897) | 0,029 |
| | >45 | 8,181 | 28 | | |
| Локализация первичной опухоли | КЭП | 5,125 | 10 | 0,639 (0,243–1,680) | 0,364 |
| | желудок | 8,181 | 28 | | |
| Гистологическое строение | Неперстневидноклеточный | 6,571 | 17 | 0,747 (0,321–1,742) | 0,500 |
| | перстневидноклеточный | 7,589 | 21 | | |
| Время до прогрессирования на 1-й линии | >5,0 мес. | 7,589 | 29 | 1,431 (0,531–3,856) | 0,478 |
| | ≤5,0 мес. | 6,177 | 9 | | |
| 1-я линия химиотерапии | Моно или дуплет | 6,177 | 9 | 0,631 (0,254–1,565) | 0,320 |
| | Триплет | 8,181 | 29 | | |
| Число зон метастазирования | >2 | 6,571 | 23 | 0,422 (0,167–1,064) | 0,068 |
| | ≤2 | 9,363 | 15 | | |
| Первичная опухоль | да | 8,811 | 25 | 1,726 (0,726–4,268) | 0,211 |
| | нет | 6,177 | 13 | | |
| Метастазы по брюшине | да | 7,589 | 32 | 0,655 (0,211–2,034) | 0,464 |
| | нет | 12,813 | 6 | | |
| Гипертензия | да | 9,363 | 15 | 3,191 (1,171–8,699) | 0,021 |
| | нет | 6,177 | 23 | | |

ствуется о перспективности ее применения и изучения комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI в сравнении со стандартной комбинацией рамуцирумаба с паклитакселом в рандомизированном исследовании.

Зарегистрированная в нашем исследовании токсичность комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI практически повторяет данные исследования RAISE (табл. 8). В работе Klempner S.J. (табл. 8) и число, и тяжесть отмеченной токсичности значительно меньше.

Частота и тяжесть специфических побочных эффектов, зафиксированных в нашем исследовании, в целом совпадают с представленными в литературе (табл. 9). Единственным побочным эффектом, частота которого превышала данные других исследований, была артериальная гипертензия: в нашем исследовании она была зарегистрирована у 42% больных (у 33% на комбинации рамуцирума-

ба с XELIRI, у 56,3% на комбинации рамуцирумаба с FOLFIRI, $p = 0,395$), в исследованиях RAINBOW и RAISE – у 25 и 27% соответственно. Однако при однофакторном анализе именно развитие артериальной гипертензии на фоне терапии рамуцирумабом явилось в нашем исследовании благоприятным фактором прогноза длительного контроля заболевания. Наши данные совпадают с данными небольшого исследования Roviello G. и соавт. [26], согласно которым наличие артериальной гипертензии является клиническим предиктором эффективности рамуцирумаба и коррелирует с увеличением как ВБП, так и ОВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты применения комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI свидетельствуют о ее

● **Таблица 6.** Эффективность режима FOLFIRI во 2-й линии лечения больных дРЖ по данным клинических исследований II фазы

● **Table 6.** Efficacy of FOLFIRI regimen in the second-line treatment of patients with dGC according to the phase 3 clinical studies

| | Assersohn L., 2004 [10] | Kim S.I., 2005 [11] | Sym S.J., 2008 [12] | Mauger-Sacca M., 2013 [13] | Ramswamy A., 2018 [14] |
|------------|-------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|------------------------|
| n | 38 | 57 | 97 | 70 | 91 |
| ОЗ, % | 29 | Не указана | 12,3 | 22,8 | 29,7 |
| МВБП, мес. | 3,7 | 2,5 | 2,2 | 3,8 | 3,98 |
| МОВ, мес. | 6,4 | 7,6 | 6,2 | 6,2 | 7,73 |

● **Таблица 7.** Основные характеристики больных и эффективность комбинаций рамуцирумаба с цитостатиками во 2-й линии лечения больных дРЖ

● **Table 7.** The main characteristics of patients and efficacy of combinations of ramucirumab and cytostatics in the second-line treatment of patients with dGC

| Характеристика | Исследование | Настоящее исследование | Klempner S.J., et al [23] | Wilke H., et al. RAINBOW [8] |
|---|--------------|------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Режим | | Рамуцирумаб + FOLFIRI | Рамуцирумаб + FOLFIRI | Рамуцирумаб + паклитаксел |
| Число больных | | 39 | 26 | 330 |
| Присутствие первичной опухоли желудка, % больных | | 66,7 | 75,9 | 63 |
| Низкодифференцированная аденокарцинома, % больных | | 76,9 | 75,9 | 56 |
| Поражение ≥ 3 зон, % больных | | 59 | Не указано | 37 |
| Поражение брюшины, % больных | | 82,1 | 44,8 | 49 |
| Наличие асцита, % больных | | 59 | 44,8 | 39 |
| Дуплет в 1-й линии, % больных | | 15,4 | 79,3 | 77 |
| Триплет в 1-й линии, % больных | | 76,9 | 20,7 | 23 |
| ECOG ≥ 1 , % больных | | 87,2 | 54,8 | 65 |
| ОЗ, % больных | | 17,9 | 20,7 | 28 |
| Прогрессирование болезни, % больных | | 5,1 | 17,2 | 13 |
| Длительность ЧР, мес. | | 8,7 | Не указано | 4,4 |
| МВБП, мес. | | 7,58 | 6 | 4,4 |
| МОВ, мес. | | Не достигнута | 13,4 | 9,6 |
| 6-месячная выживаемость, % больных | | 55,3 | 90 | 72 |
| 12-месячная выживаемость, % больных | | 28,9 | 41 | 40 |

● **Таблица 8.** Токсичность комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI по данным некоторых исследований

● **Table 8.** Toxicity of FOLFIRI-ramucirumab combination according to some studies

| Исследование Побочный эффект | Рамуцирумаб + FOLFIRI (Klempner et al.) (n = 26) | | Рамуцирумаб + FOLFIRI/XELIRI (n = 39) | | RAISE: Рамуцирумаб + FOLFIRI (n = 536) [22] | |
|-------------------------------------|---|-----|--|----------|--|-----|
| | Степень тяжести побочных эффектов (% больных) | | | | | |
| | любая | ≥3 | любая | ≥3 | любая | ≥3 |
| Анемия | 7,0 | 0 | 31,6 | 2,6 (16) | 17 | 2 |
| Лейкопения | | | 23,7 | 0 | 14 | 3 |
| Нейтропения | 13,8 | | 63,2 | 18,4 | 58 | 38 |
| Тромбоцитопения | | | 31,1 | 0 | 28,7 | 3,7 |
| Диарея | 31 | 0 | 52,6 | 5,3 | 60 | 11 |
| Тошнота | | | 55,3 | 0 | 50 | 3 |
| Рвота | | | 15,8 | 0 | 30 | 4 |
| Стоматит | | | 21,0 | 0 | 31 | 4 |
| Гепатотоксичность | | | 34,2 | 0 | 13 | 6 |
| Полинейропатия | | | 0 | 0 | 11 | 1 |
| Астения | 69 | 6,9 | 52,7 | 0 | 58 | 12 |

удовлетворительной переносимости и высокой эффективности во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Такой побочный эффект, как артериальная гипертензия, может являться суррогатным предиктором эффективности лечения. Целесообразно

изучение эффективности данной комбинации в сравнении со стандартной комбинацией 2-й линии лечения «рамуцирумаб + паклитаксел» в рандомизированном исследовании.



Поступила/Received 20.05.2019

● **Таблица 9.** Специфическая токсичность рамцирумаба в комбинации с химиотерапией по данным различных авторов
 ● **Table 9.** Specific toxicity of ramcirumab in combination with chemotherapy according to different authors

| Исследование | RAINBOW (n = 327) | | RAISE (n = 536) | | Рамуцирумаб + FOLFIRI/XELIRI (n = 39) | |
|---------------------------------|---|-----|--------------------|----|--|------------------|
| | Степень тяжести побочных эффектов (% больных) | | | | | |
| | любая | ≥3 | любая | ≥3 | любая | 3-я ст. |
| Венозный тромбоз | 5,5 | 3,3 | 9 | 4 | 26,3 | 5,3 (2 человека) |
| Протеинурия | 17 | 1 | 18 | 4 | 15,8 | 0 |
| Кровотечение/кровоточивость | 42,2 | 4,2 | 44 | 3 | 26,3 | 2,6 (1 человек) |
| Гипертензия | 25 | 15 | 27 | 12 | 42,1 | 2,6 (1 человек) |
| Гастроинтестинальная перфорация | 1,2 | 1,2 | 3 | 3 | 5,3 (2 человека) | 5,3 (2 человека) |

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;0:1-31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at cancerjournal.com.
- Fitzmaurice C., Dicker D., Pain A., Hamavid H., Moradi-Lakeh M., et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1:505–27. <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2015.0735>.
- Thuss-Patience P.C., 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., Wadsley J., Coxon F.Y., 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 J.H., Lee S.I., Lim D.H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C., Hwang I.G., Lee S.C., Nam E., Shin D.B., Lee J., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Kang W.K., Park S.H. Salvage chemotherapy for pre-treated 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.
- Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383:31–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
- Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.-C., Bodoky G., Shimada Y., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1224–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
- Cunningham D., Starling N., Rao S., et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36–46.
- Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Hofheinz R., et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of Oncology*. 2008;19:1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
- Higuchi K., Tanabe S., Shimada K., Hosaka H., Sasaki E., Nakayama N., et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer*. 2014;50:1437–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.020>.
- Assersohn L., Brown G., Cunningham D., et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol*. 2004;15:64–9.
- Kim S.T., Kang W.K., Kang J.H., et al. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane- and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:1850–4.
- Sym S.J., Ryu M.H., Lee J.L., et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol*. 2008 Apr;31(2):151–6. doi: 10.1097/COC.0b013e31815878a2.
- Maugeri-Sacca M., Pizzuti L., Sergi D., et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Sep 17;32:67. doi: 10.1186/1756-9966-32-67.
- Ramaswamy A., Ostwal V., Gupta K., et al. Modified 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan as a feasible and efficacious second-line chemotherapeutic regimen in advanced gastric cancers. *South Asian J Cancer*. 2018 Oct-Dec;7(4):219–222. doi: 10.4103/sajc.sajc_232_17.
- Lee K.W., Kim B.J., Kim M.-J., et al. A Multicenter Randomized Phase II Study of Docetaxel vs. Docetaxel Plus Cisplatin vs. Docetaxel Plus S-1 as Second-Line Chemotherapy in Metastatic Gastric Cancer Patients Who Had Progressed after Cisplatin Plus Either S-1 or Capecitabine. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):706–716.
- Cho Y.-H., Yoon S.-Y., Kim S.-N. Irinotecan Monotherapy Versus Irinotecan-Based Combination as Second-Line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*. 2017;49(1):255–262.
- Yang L., Jiang X., Yan H., et al. Irinotecan-containing doublet treatment versus irinotecan monotherapy as second line choice for advanced gastric cancer. *BMC Gastroenterology*. 2018;18:43. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0772-4>.
- Dank M., Zaluski J., Barone C., et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2008;19:1450–1457.
- Guimbaud R., Louvet C., Ries P., Ychou M., Maillard E., André T., et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3520–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011>.
- Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:499–508.
- Klempner S.J., Maron S.B., Chase K., et al. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *The Oncologist*. 2019;24:475–482.
- Fuchs C.S., Muro K., Tomasek J., et al. 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.
- Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMOSS Study. *Targeted Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0562-5>.
- Roviello G., Corona S.P., Multari A.G., et al. Association between ramucirumab-related hypertension and response to treatment in patients with metastatic gastric cancer. *Oncotarget*. 2018;9(32):22332–22339.

Предварительные результаты интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR

У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО И АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА EGFR

К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.И. ЮДИН, В.В. БРЕДЕР, Е.В. РЕУТОВА, К.П. ЛАКТИОНОВ, Д.Т. МАРИНОВ, Д.А. ПЕРЕГУДОВ, М.С. АРДЗИНБА
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., профессор, заведующий отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lkoskos@mail.ru

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-90-50; e-mail: yudinden@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0620-2696

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vbreder@yandex.ru

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Павлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; e-mail: laktionov.k@mail.ru

Марин Димитр Тодорович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный меди-

цинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: marinov2603@gmail.com

Перебудов Дмитрий Александрович – врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: perebudov79@mail.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич – к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: merabii@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В открытое проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование включались пациенты с диссеминированным раком легкого и наличием активирующей мутации гена *EGFR*. После 2 мес. таргетной терапии гефитинибом 250 мг ежедневно следовал 2-недельный перерыв в лечении с последующим проведением 3-х курсов интегрированной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC5 и с возвращением к таргетной терапии со 135-го дня до прогрессирования. Первичной конечной точкой являлась оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП). Одногодичная ВБП у всех пациентов, включенных в исследование, на момент предварительного анализа составила 79,8%, медиана ВБП – 17 мес. (13,5–23, ДИ 95%). В группе пациентов, получивших 2–3 курса интегрированной химиотерапии, 1-годовалая ВБП составила 89,3%, медиана ВБП в этой группе – 19 мес. (14–23,5, ДИ 95%).

Ключевые слова: HMPЛ, *EGFR*, ингибиторы тирозинкиназы, интегрированная химиотерапия

Для цитирования: Лактионов К.К., Юдин Д.И., Бредер В.В., Реутова Е.В., Лактионов К.П., Марин Д.Т., Перебудов Д.А., Ардзинба М.С. Предварительные результаты интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора *EGFR* у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена *EGFR*. *Медицинский совет*. 2019; 10: 110-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-110-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A preliminary results of integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors

IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL-LUNG CANCER HARBORING EGFR MUTATION

Konstantin K. LAKTIONOV, Denis I. YUDIN, Valeri V. BREDER, Elena V. REUTOVA, Konstantin P. LAKTIONOV, Dimitri T. MARINOV, Dmitriy A. PEREGUDOV, Merab S. ARDZINBA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: lkoskos@mail.ru

Yudin Denis Ivanovich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 324-90-50; e-mail: yudinden@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0620-2696

Breder Valeri Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Federal State

Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: vbreder@yandex.ru

Reutova Elena Valerievna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: evreutova@rambler.ru

Laktionov Konstantin Pavlovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: laktionov.k@mail.ru

Marinov Dimitri Todorovich – Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: marinov2603@gmail.com

Peregudov Dmitri Aleksandrovich – Oncologist, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: peregudov79@mail.ru

Ardzinba Merab Sergeevich – Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: merabii@mail.ru

ABSTRACT

In the open prospective non-randomized single-center study we recruited patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations. Initially there were two months of treatment by gefitinib 250 mg daily. Then, after a 2-week drug-free period, 3 cycles of paclitaxel 175 mg / m² and carboplatin AUC5 were administrated at days 71-113. Thereafter, gefitinib was re-started on day 135 and continued until disease progression. The primary endpoint was progressive free survival (PFS) time.

One-year PFS in all patients group included in the study at the time of the preliminary analysis was 79.8%, median PFS was 17 months (13.5–23, CI 95%). In the group of integrated chemotherapy one-year PFS was 89.3%, median PFS was 19 months (14–23.5, CI 95%).

Keywords: NSCLC, EGFR, tyrosine kinase inhibitors, integrated chemotherapy

For citing: Laktionov K.K., Yudin D.I., Breder V.V., Reutova E.V., Laktionov K.P., Marinov D.T., Peregudov D.A., Ardzinba M.S. A preliminary results of integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell-lung cancer harboring EGFR mutation. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 110-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-110-114>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) эффективнее химиотерапии у пациентов с активирующей мутацией в гене EGFR: число объективных эффектов и выживаемость без прогрессирования (ВБП) значимо выше при проведении таргетной терапии. Несмотря на это, клинический эффект ограничен по времени – медиана ВБП при использовании ИТК 1–2-го поколения составляет 9,7–11,1 мес. по данным целого ряда исследований [1–3]. Опухолевые клетки с приобретенной устойчивостью к ИТК 1-го поколения и наличием вторичной мутации T790M потенциально чувствительны к ИТК 3-го поколения (например, осимертиниб). Помимо этого варианта резистентности приблизительно у 50% прогрессирующих на ИТК 1–2-го поколения выявляются другие механизмы, в т. ч. амплификация MET и HER2, мутация KRAS, приобретение клетками опухоли признаков эпителиально-мезенхимального перехода, трансформация в мелкоклеточный рак [7–9]. С учетом неизбежного развития ранней или поздней (приобретенной) резистентности к ИТК EGFR продолжают поиски возможно более эффективной тактики лечения. Большой метаанализ исследований, посвященных комби-

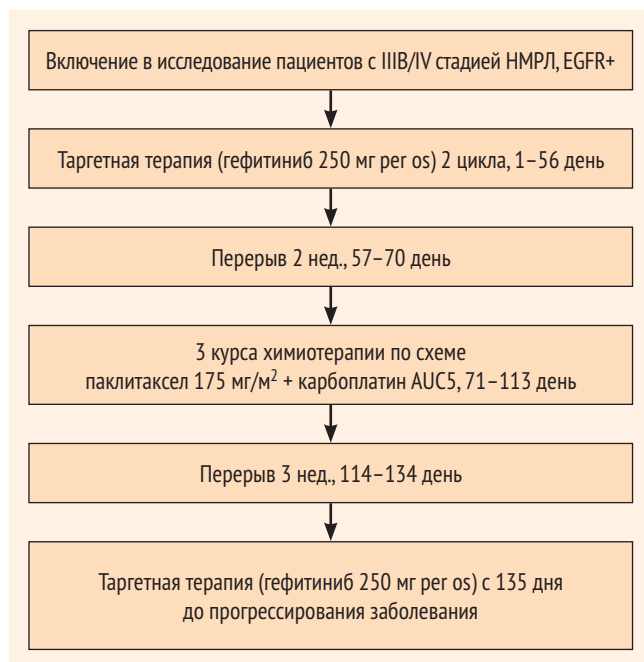
нированному использованию таргетной и химиотерапии в 1-й линии лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), опубликованный в 2013 г., свидетельствовал о возможности увеличения ВБП относительно монотерапии ИТК [4]. Исследование 2-й фазы японских авторов [5] было посвящено возможности преодоления потенциальной резистентности к ИТК 1-го поколения (гефитиниб, эрлотиниб) с помощью интеграции платиносодержащей химиотерапии в таргетную терапию 1-й линии. Дизайн исследования предполагал прием 2 курсов гефитиниба (250 мг *per os*) (1–56-й день), 2-недельный перерыв, проведение 3-х курсов химиотерапии по схеме доцетаксел 60 мг/м² + цисплатин 80 мг/м² с интервалом в 21 день (71, 92 и 113-й день) и последующее возвращение к гефитинибу через 3 нед. (134-й день) с продолжением лечения до прогрессирования болезни. В исследование были включены 34 пациента. Из 33 начавших лечение 12 преодолели 2-летний период без прогрессирования. На 2015 г. авторы сообщили о 1-, 2-, 3- и 5-летней ВБП 67,0%, 40,2%, 36,9% и 22,0% соответственно. Общая 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 90,6%, 71,9%, 64,8% и 36,5% соответственно. Медиана общей выживаемости – 48 мес.

Полученные данные послужили основанием для формирования дизайна нашего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с мая 2016 г. по май 2018 г. в исследование были включены 45 пациентов с диссеминированным аденогенным НМРЛ, с документированной активирующей мутацией гена EGFR в 19 или 21 экзоне. Общий дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

- **Рисунок 1.** Дизайн исследования
- **Figure 1.** Study Design



Предполагалось, что в протокол будут включать пациентов с IIIB/IV стадией НМРЛ, обследованных амбулаторно, с верифицированным диагнозом, документально подтвержденным мутационным статусом EGFR (наличие активирующей мутации в 18, 19, 21 экзоне). Всем включенным пациентам планировалось начать таргетную терапию гефитинибом в дозе 250 мг ежедневно (1–56-й день). Через 2 курса таргетной терапии всем пациентам после 2-недельного перерыва (57–70-й день) планировалось провести 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5 (71–113-й день) с последующим возвращением к таргетной терапии (со 135-го дня). По завершении химиотерапии таргетную терапию пациенты должны были получать по месту жительства в рамках стандартного лечения до прогрессирования заболевания.

В качестве первичной конечной точки этого исследования используется ВБП (время от начала лечения до регистрации прогрессирования заболевания). Основной анализ будет проведен после регистрации приблизительно 70% событий ВБП. Итоговый (необязательный) анализ общей выживаемости может быть проведен после реги-

страции примерно 70–80% данных (летальных исходов). Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

Оценка нежелательных явлений (НЯ) проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0). Наилучший ответ со стороны опухоли оценивали с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 45 пациентов, включенных в исследование, 39 больных завершили химиотерапевтический обязательный этап. Из 6 пациентов (13%), не получивших интегрированную химиотерапию, у 3-х наблюдалось прогресси-

- **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование и участвовавших в основной фазе исследования (получившие 2–3 курса интегрированной химиотерапии)

- **Table 1.** Clinical characteristics of patients enrolled in the study and participated in the main phase of the study (received 2–3 cycles of integrated chemotherapy)

| Характеристика | Пациенты, включенные в исследование (N = 45) | Пациенты, получившие 2–3 курса интегрированной химиотерапии (N = 39) |
|-------------------------------------|--|--|
| Пол | | |
| • Мужчины | 14 (31%) | 9 (23%) |
| • Женщины | 31 (69%) | 30 (77%) |
| Возраст, медиана | 61 год | 61 год |
| ECOG | | |
| • 0 | 5 (11%) | 4 (11%) |
| • 1 | 39 (87%) | 35 (89%) |
| • 2 | 1 (2%) | 0 |
| Гистологический тип | | |
| Аденокарцинома | 45 (100%) | 39 (100%) |
| Стадия | | |
| • IV | 32 (72%) | 28 (72%) |
| • Прогрессирование после операции | 13 (28%) | 11 (28%) |
| Вид мутации EGFR | | |
| • Делеция в 19 экзоне | 29 (65%) | 25 (65%) |
| • Мутация в 21 экзоне | 16 (35%) | 14 (35%) |
| Дней до химиотерапии, медиана | - | 15 дней |
| Наличие метастазов в головном мозге | | |
| • Да | 5 (11%) | 3 (7%) |
| • Нет | 40 (89%) | 36 (93%) |

● **Таблица 2.** Нежелательные явления, потребовавшие уменьшения числа курсов интегрированной химиотерапии (в группе из 39 пациентов, завершивших химиотерапевтический этап)

● **Table 2.** Adverse events that required to decrease the number of cycles of integrated chemotherapy (in a group of 39 patients who completed the chemotherapeutic phase)

| Нежелательное явление | Степень 2 | Степень 3–4 |
|---------------------------------|-----------|-------------|
| Гематологическая токсичность | - | 2 (5%) |
| Судорожный припадок | 1 (2,5%) | - |
| Суставно-мышечный синдром | 1 (2,5%) | - |
| Периферическая нейротоксичность | 1 (2,5%) | - |

рование заболевания на фоне таргетной терапии, у 2-х были выявлены эрозивно-язвенные изменения в желудке, в 1 случае – распад опухоли легкого с формированием абсцесса, потребовавшим оперативного вмешательства в объеме лобэктомии. Клиническая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в *таблице 1*. На данный момент проведен предварительный промежуточный анализ по достижении минимального времени наблюдения 1 год.

Среди включенных в исследование пациентов большинство составили женщины (69%), медиана возраста составила 61 год (59–65, ДИ 95%). Функциональный статус 0-1 по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG) наблюдался у 98%, у 1 пациента с метастатическим поражением головного мозга статус ECOG на момент начала лечения был 2. У 29 больных была выявлена активирующая мутация в 19 экзоне (65%), у 16 (35%) – в 21 экзоне. У большинства пациентов был первично-метастатический процесс (72%), у 28% –

прогрессирование после ранее выполненного оперативного вмешательства.

В группе получивших химиотерапию также большинство пациентов составили женщины (77%), медиана возраста составила 61 год (59–66, ДИ 95%), функциональный статус ≤1 по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG). Активирующая мутация в 19 экзоне была выявлена у 65% больных и у 35% – в 21 экзоне. Медиана времени от окончания приема gefitiniba до начала интегрированной химиотерапии составила 15 дней (14–16, ДИ 95%). У 2-х пациентов выполнены оперативные вмешательства по удалению солитарного метастаза из головного мозга до начала лечения; у 1 пациентки на момент начала лечения наличествовали небольшие бессимптомные метастазы в головном мозге.

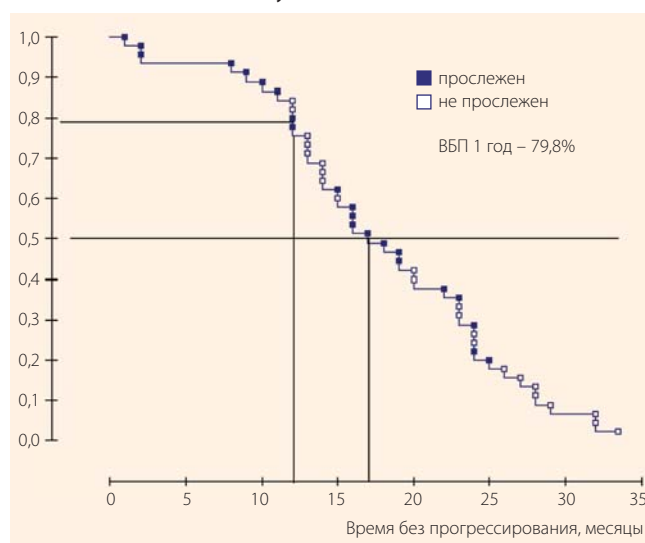
При оценке эффективности комбинированной терапии после выполнения химиотерапевтического этапа у 53% пациентов был достигнут объективный ответ, у остальных – стабилизация заболевания на фоне таргетной терапии. У 2 пациентов после завершения химиотерапии был зафиксирован рост контрольных очагов, с последующим восстановлением эффекта при возвращении к таргетной терапии. С учетом того, что после окончания химиотерапевтического этапа пациенты получали дальнейшее лечение по месту жительства, у части из них была произведена смена ИТК (31 человек продолжил прием gefitiniba, 2 получали эрлотиниб, 6 – афатиниб). НЯ, потребовавшие уменьшить количество курсов химиотерапии до двух, развились у 4 пациентов (10,2%) (*табл. 2*).

Также среди серьезных НЯ 3-й степени стоит отметить, что у 1 пациентки на фоне таргетной терапии gefitinibом (через 8 мес. от начала лечения) был выявлен язвенный цистит, что потребовало остановки лечения.

Предварительная ВБП у пациентов в данном исследовании представлена на *рисунках 2 и 3*. Одногодичная ВБП

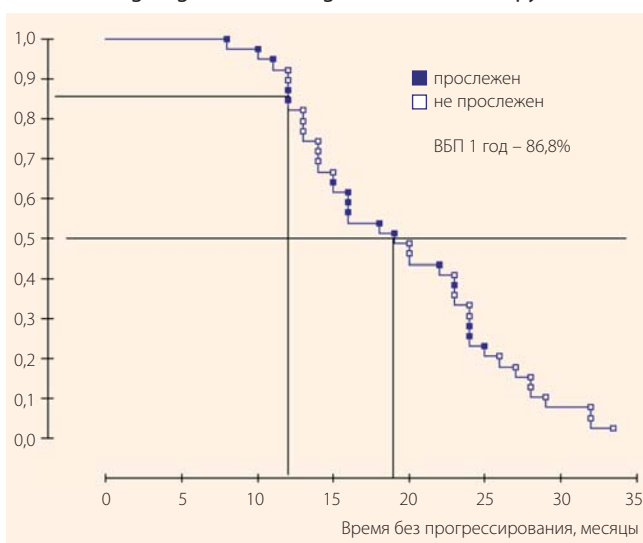
● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования EGFR+ больных НМРЛ, включенных в исследование

● **Figure 2.** Progression-free survival in EGFR + patients with NSCLC enrolled in the study



● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования EGFR+ больных НМРЛ на фоне таргетной и интегрированной химиотерапии

● **Figure 3.** Progression-free survival in EGFR + patients with NSCLC during targeted and integrated chemotherapy



у всех пациентов, включенных в исследование, на момент предварительного анализа составила 79,8%. Медиана ВБП на май 2019 г. составила 17 мес. (13,5–23, ДИ 95%).

Однако с нашей точки зрения, более интересен дополнительный анализ выживаемости группы пациентов, получивших интегрированную химиотерапию (39 пациентов). В этой группе 1-годичная ВБП составила 89,3%. Медиана ВБП на май 2019 г. составила 19 мес. (14–23,5, ДИ 95%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент методом выбора для пациентов с НМРЛ с выявленной активирующей мутацией гена EGFR является таргетная терапия, и наилучший результат на данный момент зарегистрирован при применении ИТК 3-го поколения осимертиниба в 1-й линии лечения (медиана безрецидивной выживаемости 18,9 мес. против 10,2 мес. при применении gefitiniba или erlotiniba). Однако существуют и альтернативные подходы к преодолению первичной резистентности. Достаточно трудно оценить эффективность последовательной химиотерапии после прогрессирования на ИТК 1–2-го поколения. Однако нам доступны данные исследования IMPRESS по сравнению эффективности стандартной химиотерапии после прогрессирования на фоне приема gefitiniba в сочетании с ним или с плацебо. В результате продолжительность ВБП у пациентов, получивших только химиотерапию, после прогрессирования на фоне таргетной терапии ИТК в исследовании IMPRESS составила 5,4 мес. При этом добавление к химиотерапии gefitiniba не увели-

чило ВБП [10]. Однако возможно, что сочетание химиотерапии с таргетной терапией в 1-й линии во время эффективной таргетной терапии может улучшить результаты лечения у пациентов с активирующей мутацией гена EGFR. В рассматриваемом ранее исследовании японских авторов [5] было показано улучшение ВБП при данном подходе – медиана ВБП составила 19,5 мес. В другом исследовании японских авторов [11] добавление бевацизумаба к таргетной терапии эрлотинибом увеличило медиану ВБП с 13,3 до 16,9 мес. В 2018 г. были опубликованы данные еще одного исследования по сравнению монотерапии gefitinибом в 1-й линии НМРЛ с активирующей мутацией гена EGFR и комбинации gefitiniba с пеметрекседом и карбоплатином. В группе с комбинированной терапией авторам удалось показать значимое увеличение ВБП – 20,9 мес. против 11,2 мес. в группе монотерапии gefitinибом [12]. Полученные нами промежуточные данные также показывают большую эффективность комбинированного подхода и сопоставимые результаты. Включение интегрированной химиотерапии после достижения первоначального успеха на фоне таргетной терапии позволяет надеяться на значительное увеличение времени без прогрессирования после окончательной оценки результатов.



Поступила/Received 15.05.2019

Данное исследование проведено при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках протокола клинической апробации 2016-30-78.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239–246.
- Sequist L.V., Yang J.C., 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.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947–957.
- Pu-Yun OuYang, Zhen Su, Yan-Ping Mao, Wuguo Deng, Fang-Yun Xie Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2013 November 8;8(Issue 11):e79000. www.plosone.org
- Kanda S., Horinouchi H., Fujiwara Y., Nohihara H., Yamamoto N., Sekine I., Kunitoh H., Kubota K., Tamura T., Ohe Y. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer.* 2015 Sep;89(3):287–93.
- Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;278(2):113–125.
- Bean J., Brennan C., Shih J.Y., Riely G., Viale A., Wang L. et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:20932–20937.
- Engleman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T., Song Y., Hyland C., Park J.O. et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activation ERBB3 signaling. *Science.* 2007;316:1039–1043.
- Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2240–2247.
- Soria J.C., Wu Y.L., Nakagawa K. et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:990–998.
- Saito H., Fukuhara T. et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:625–35.
- Nakamura A., Inoue A. et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *Journal of Clinical Oncology.* 2018 May 20;36(15 suppl):9005–9005.

Возможности применения сунитиниба

ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. МАРКОВИЧ¹, А.А. КУЗНЕЦОВА¹, В.А. ГОРБУНОВА¹, Н.Ф. ОРЕЛ², А.С. ОДИНЦОВА¹, Г.С. ЕМЕЛЬЯНОВА³, А.Е. КУЗЬМИНОВ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторах:

Маркович Алла Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: a-markovich@yandex.ru

Кузнецова Анна Алексеевна – врач-онколог научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: misuenno@gmail.com

Горбунова Вера Андреевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии Федерального

государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: veragorbounova@mail.ru
Орел Надежда Федоровна – д.м.н., профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: orelnad@yandex.ru

Одинцова Анастасия Сергеевна – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: odincova.anastas@mail.ru

Емельянова Галина Сергеевна – ассистент кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: docgalina@mail.ru

Кузьминов Александр Евгеньевич – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии №1 научно-исследовательского института клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: a-markovich@yandex.ru; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Оценена эффективность лечения и профиль токсичности у 33 пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями НЭО (G1, G2), получавших терапию сунитинибом в различных дозовых режимах. У 24 пациентов (72,7%) достигнута стабилизация болезни, у 1 пациента (3%) – частичный эффект. Эффективность лечения не зависела от применяемого дозового режима. Профиль токсичности соответствовал данным международных исследований.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, сунитиниб, профиль безопасности

Для цитирования: Маркович А.А., Кузнецова А.А., Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Одинцова А.С., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е.

Возможности применения сунитиниба при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. *Медицинский совет.* 2019; 10: 115-119. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-115-119>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential for use sunitinib

IN PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Alla A. MARKOVICH¹, Anna A. KUZNETSOVA¹, Vera A. GORBUNOVA¹, Nadezhda F. OREL², Anastasiya S. ODINTSOVA¹, Galina S. EMELYANOVA³, Aleksandr E. KUZMINOV¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

³ Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., b. 1

Author credentials:

Markovich Alla Anatolyevna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Advisory Department of Outpatient Diagnostic and Treatment Methods Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: a-markovich@yandex.ru

Kuznetsova Anna Alekseevna – oncologist, Senior Researcher, Scientific Advisory Department of Outpatient Diagnostic and Treatment Methods Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: misuenno@gmail.com

Gorbunova Vera Andreevna – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Chemotherapy, Clinical Cancer Research

Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Orel Nadezhda Federovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: orel.nad@yandex.ru

Odintsova Anastasiya Sergeevna – Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Chemotherapy, Clinical Cancer Research Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian

Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: odincova.anastas@mail.ru

Emelyanova Galina Sergeevna – Dr. of Sci. (Med.), teaching assistant, Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: docgalina@mail.ru

Kuzminov Aleksandr Evgenyevich – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Chemotherapy No. 1, Clinical Cancer Research Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhnin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: a-markovich@yandex.ru; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: alexkuzminov@mail.ru

ABSTRACT

The treatment efficacy and toxicity profile was evaluated in 33 patients with highly differentiated neuroendocrine tumors NEO (G1, G2), who received sunitinib therapy in various dose regimens. Stable disease was achieved in 24 patients (72.7%), partial effect in 1 patient (3%). The efficacy of treatment did not depend on the used dose regimen. The toxicity profile was consistent with international study data.

Keywords: neuroendocrine tumors, sunitinib, safety profile

For citing: Markovich A.A., Kuznetsova A.A., Gorbunova V.A., Orel N.F., Odintsova A.S., Emelyanova G.S., Kuzminov A.E. Potential for use sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 115-119. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-115-119>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) ЖКТ и поджелудочной железы характеризуются высокой васкуляризацией, что обусловлено гиперэкспрессией VEGF и тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), фактора роста стволовых клеток (с-KIT) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Активация VEGF приводит к росту эндотелия, миграции и увеличению проницаемости ранее существовавших сосудов, мобилизации эндотелиальных клеток из костного мозга к участкам неоангиогенеза. Современные методы лечения учитывают особенности ангиогенеза опухолей, что позволяет использовать для лечения диссеминированных высокодифференцированных (G 1, 2) НЭО таргетные препараты [1].

Сунитиниб – пероральный мультитаргетный препарат. Препарат необратимо блокирует киназы, ассоциированные с ростом, пролиферацией и метастазированием, включая KIT, PDGFR-α и -β, VEGFR-1–3, рецептор к fms-подобной тирозинкиназе-3 и рецептор, кодируемый протоонкогеном RET [2]. Обладает противоопухолевым и антиангиогенным эффектом (в том числе при почечнопочечном раке и гастроинтестинальных стромальных опухолях). В доклинических и клинических исследованиях

сунитиниб показал свою эффективность при панкреатических НЭО.

В 2008 г. Beaumont и соавт. представили результаты исследования 2-й фазы, в котором 106 ранее предлеченным пациентам с НЭО ПЖ проводилась терапия Сунитинибом. Объективный эффект в виде частичного ответа был достигнут лишь у 10%, однако у 80% зарегистрирована стабилизация болезни. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 40 недель, годовая выживаемость – 82,8% [3].

В многонациональном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы, выполненном Raymond [4] и соавт., 171 пациент с метастатическими или неоперабельными высокодифференцированными НЭО ПЖ получали сунитиниб в дозе 37,5 мг внутрь ежедневно или плацебо. В группе сунитиниба выявлено статистически значимое увеличение ВБП (11,4 месяца против 5,5), а также общей выживаемости (9 смертей против 21). Исследование было завершено досрочно в связи с большим количеством осложнений и смертей в группе плацебо, низкой ВБП. На основании этого исследования препарат был зарегистрирован для диссеминированных или неоперабельных НЭО ПЖ. Эффективность ингибиторов тирозинкиназ при непанкреатических НЭО не доказана [5].

В дальнейшем Raymond и соавт. [6, 7] провели исследование 4-й фазы (NCT01525550) при прогрессирующих, высокодифференцированных, неоперабельных или диссеминированных НЭО ПЖ. Пациенты также получали сунитиниб в дозе 37,5 мг в день ежедневно. Медиана ВБП, полученная исследователями, составила 13,2 месяца, а частота объективных ответов – 24,5%. Эти результаты подтверждают ранее полученные результаты в исследовании 3 фазы.

В 2010 и 2011 гг. препарат был зарегистрирован в Европе и США, а в 2013 г. – и в РФ для терапии неоперабельных НЭО ПЖ в режиме 37,5 мг внутрь ежедневно [9]. Ранее препарат был также зарегистрирован для лечения пациентов со светлоклеточным раком почки [8] и GIST в дозе 50 мг/сут внутрь – 4 недели, 2 недели – перерыв.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании проанализирована группа из 33 пациентов, получавших сунитиниб. Среднее время наблюдения за больными составило $24,5 \pm 15,2$ месяцев (от 2 до 62,5 месяцев, медиана 23,5 месяца). Большинство пациентов были женщины – 23 (69,7%) больных. Средний возраст составил 55 лет, с диапазоном от 23 до 70 лет. У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически. У большинства пациентов первичный очаг локализовался в поджелудочной железе (31 пациент (94%)), у 1 (3%) пациентки была НЭО почки, еще у 1 (3%) больного – первичный очаг не был выявлен, однако по данным ИГХ первичный очаг локализовался в панкреато-дуоденальной зоне.

При оценке общего состояния по шкале ВОЗ перед началом терапии большинство пациентов имели ECOG-статус 0 и 1, соответственно, у 16 (48,5%) и 14 (42,4%) пациентов. У 3 (9,1%) пациентов на момент начала терапии ECOG-статус был 2.

По морфологической и иммуногистохимическим характеристикам 94% пациентов имели опухоли G2, G1 был у 1 (3%) пациента, G3 – у 1 (3%) больного. У 1 пациента *ki67* составил 35% (G3), однако, учитывая пограничное значение *ki67*, клиническую картину (длительность лечения более 2 лет – 26 мес.) и локализацию опухоли в поджелудочной железе, была назначена терапия сунитинибом. У 24 (72,7%) пациентов были функционирующие НЭО с клиническими и/или лабораторными проявлениями карциноидного синдрома. Клинические симптомы были у 2 (6,1%) пациентов, повышение биохимических маркеров – у 13 (39,4%), сочетание клинических симптомов и повышения маркеров отмечено у 9 (27,3%) пациентов.

Предшествующая терапия включала оперативное и лекарственное лечение: 16 (48,5%) пациентам ранее было выполнено хирургическое вмешательство, 26 пациентам (78,8%) проводилась химиотерапия, α -интерфероны получали 10 (30,3%) больных, аналоги соматостатина – 22 (24,4%). 11 (33,3%) пациентов ранее получали таргетную терапию эверолимусом, 1 пациентка – бевацизумабом. Лекарственную терапию ранее не получали лишь 7 пациентов.

Большинство пациентов до начала лечения сунитинибом получали аналоги соматостатина – 23 (69,7%): в дозе 2–30 мг 1 раз в 28 дней – 16 больных, в дозе более 40 мг – 7 (21,2%). Не получали терапию аналогами соматостатина ни на одном из этапов лечения 7 (21,2%) пациентов.

В нашем исследовании сунитиниб в качестве 1-й линии лечения получали 5 пациентов, 2-й – 14, 3-й – 6, 4-й и последующих – 8 пациентов.

Поскольку в плане обеспечения пациентов онкологическими препаратами более доступной формой сунитиниба являлась лекарственная форма по 50 мг в капсуле, зачастую больным по месту жительства препарат выделялся именно в такой лекарственной форме, и в этих случаях режим лечения соответствовал режиму, применяемому при лечении рака почки, – по 50 мг внутрь ежедневно 4 недели, 2 недели – перерыв.

11 из 33 пациентов получали лечение в стандартной дозе по 37,5 мг. В связи с появлением нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии сунитинибом у 5 больных произведена редукция дозы до 25 мг внутрь ежедневно.

17 пациентов в связи с отсутствием дозировки 12,5 мг в аптеке получали лечение по схеме – 50 мг внутрь ежедневно в течение 4 недель, 2 недели – перерыв. После появления нежелательных явлений 11 пациентам доза препарата была редуцирована: 4 – до стандартной дозы 37,5 мг, 9 – до 25 мг ежедневно длительно.

5 пациентов получали исходно редуцированную дозу по 25 мг внутрь ежедневно длительно: 3 доза была снижена в связи с отсутствием препарата в аптеке, 2 – в связи с наличием сопутствующей патологии.

Из 33 пациентов 11 (33,3%) получали сунитиниб в дозе 37,5 мг ежедневно внутрь; 17 (51,5%) – в дозе 50 мг и 5 (15,2%) больных получили лечение в исходно редуцированной дозе – 25 мг ежедневно внутрь. Редукция дозы в процессе лечения была произведена у 18 (54,5%) больных (табл.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

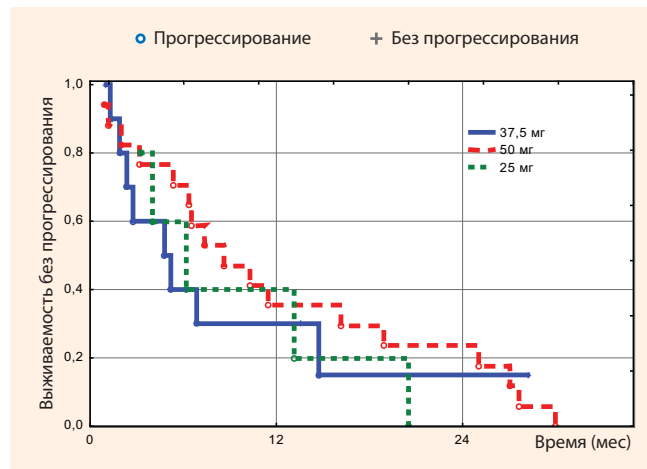
Медиана длительности лечения составила 8,8 месяцев. Эффект лечения был оценен у всех пациентов. Объективный эффект достигнут только у 1 пациента –

● **Таблица.** Характеристика групп в зависимости от дозы препарата

● **Table.** Characteristics of the groups depending on the drug dosage

| Доза | Сунитиниб (N = 33) |
|-------------------------------------|--------------------|
| Стандартная доза 37,5 мг | 11 (33,3%) |
| 50 мг | 17 (51,5%) |
| Исходная редукция 25 мг | 5 (15,2%) |
| Редукция в процессе лечения (всего) | 16 (48,5%) |
| Редукция до 25 мг | 14 |
| Редукция до 37,5 мг | 4 |

- **Рисунок 1.** Длительность выживаемости без прогрессирования на фоне терапии Сунитинибом в зависимости от дозы
- **Figure 1.** Progression-free survival during sunitinib therapy depending on the drug dosage



был зарегистрирован частичный эффект, который длился 24,5 месяца. У 24 (72,7%) больных была достигнута стабилизация. Длительная стабилизация болезни (более 12 месяцев) была у 9 (37,5%) больных. Прогрессирование болезни зарегистрировано у 8 (24,2%) пациентов. Биохимический эффект зафиксирован у 5 (15,2%) пациентов.

Медиана ОВ составила – 27,9 месяцев, медиана ВБП – 10,8 месяцев. Годичная выживаемость составила 78,8%. Эффективность лечения не зависела от применяемого дозового режима (рис. 1).

Основные НЯ, наблюдаемые на фоне терапии сунитинибом, – артериальная гипертензия, гематологическая токсичность, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), стоматит.

Нежелательные явления в период лечения отмечены у 25 (75%) пациентов. Гематологическая токсичность зарегистрирована у 7 (21,2%) больных. Токсичность 1–2-й степени была у 4 (12,1%) больных, 3–4-й степени – у 3 (9,1%). Наиболее частой гематологической токсичностью 1–2-й ст. были тромбоцитопения и нейтропения 1–2-й ст.

У 2 пациентов зарегистрирована нейтропения 3-й ст., у 1 – тромбоцитопения 4-й ст., у 1 – лейкопения 3-й ст.

Основными негематологическими нежелательными явлениями при применении сунитиниба были артериальная гипертензия, кожная токсичность, астения, нарушение функции печени и стоматит (рис. 2).

Артериальная гипертензия была единственным нежелательным явлением 3–4-й степени: у 4 пациентов – 3-й степени, у 4 – 4-й степени (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

НЭО поджелудочной железы являются гетерогенной группой опухолей. Тактика лечения зависит от морфологической картины, клинического течения заболевания,

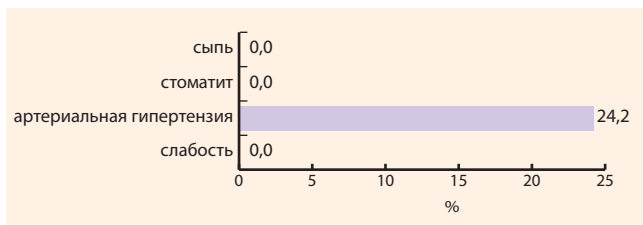
ранее проведенного лечения. В лекарственной терапии диссеминированных НЭО ПЖ используется биотерапия, цитостатическая терапия, а также таргетная терапия – сунитиниб.

В данном исследовании оценена эффективность и токсичность сунитиниба в различных дозовых режимах на российской популяции при диссеминированных НЭО ПЖ G1-2. При анализе полученных данных отмечаются более низкие значения медианы ВДП и ОВ в сравнении с данными регистрационных исследований, что, вероятней всего, обусловлено большей долей пациентов, получавших терапию сунитинибом в 3-й и последующих линиях лечения. Несмотря на это, у пациентов отмечается длительная стабилизация болезни. Эффективность препарата в режиме, применяемом у больных с почечнопочечным раком, аналогична эффективности препарата в дозе 37,5 мг постоянно. Однако токсичность сунитиниба в режиме 50 мг/сут в течение 4 недель с 2-недельным перерывом несколько больше, чем при использовании стандартного для НЭО ПЖ режима по 37,5 мг постоянно – у 64,7% пациентов отмечены НЯ, приведшие к редукции дозы препарата, против 45,5%. Можно предположить, что в группе пациентов, получавших терапию в режиме 50 мг/сут 4/2 недели, частота НЯ обусловлена большей долей длительно предлеченных пациентов (в том числе получавших таргетную терапию). Целесообразно проведение дополнительного анализа на большей группе пациентов, принимавших сунитиниб в 1–2-й линии лечения, для получения объективных данных. Профиль полученной токсичности соответствовал мировым данным:

- **Рисунок 2.** Негематологическая токсичность 1–2-й степени
- **Figure 2.** Non-hematological toxicity grade 1–2



- **Рисунок 3.** Негематологическая токсичность 3–4-й степени
- **Figure 3.** Non-hematological toxicity grade 3–4



наиболее частыми НЯ были артериальная гипертензия (18,2%), гематологическая токсичность (21,2%), кожная токсичность (9,1%).

В аспекте преимущественного использования сунитиниба в 1-й и 2-й линии лечения для пациентов появились новые перспективы в 2018 г., когда в рамках программы импортозамещения и повышения доступности онкологических препаратов был начат выпуск российского препарата Сунитиниб-натив (ООО «Натива», Россия). Прове-

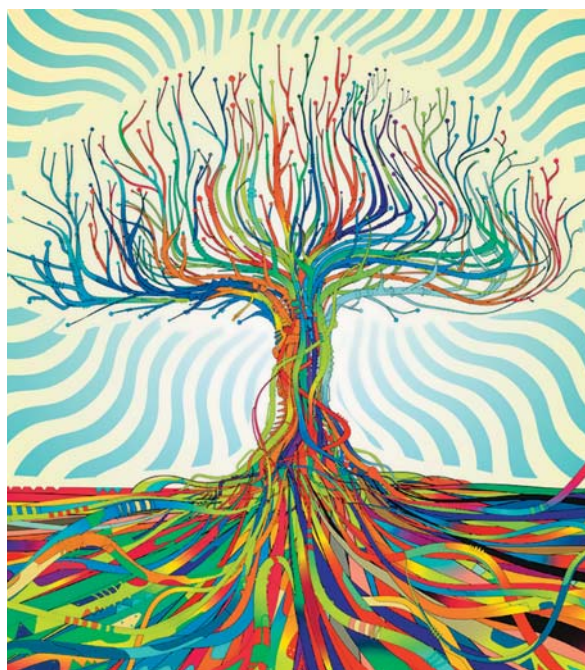
денный анализ предельных отпускных цен Государственного реестра на препараты с МНН сунитиниб подтвердил экономическое преимущество препарата Сунитиниб-натив перед оригинальным препаратом. Учитывая длительность приема таргетной терапии во времени (некоторые пациенты получают препарат более 2,5 лет), использование отечественного препарата Сунитиниб-натив может рассматриваться как экономически предпочтительный вариант терапии.



Поступила/Received 16.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sharma J., Duque M., Saif M.W. Emerging therapies and latest development in the treatment of unresectable pancreatic neuroendocrine tumors: an update for clinicians. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2013;6(6):474–490.
2. Fjallskog M.L., Lejonklou M.H., Oberg K.E., Eriksson B.K., Janson E.T. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin. Cancer Res.* 2003;9(4):1469–1473.
3. Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J. et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(20):3403–3410.
4. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(6):501–513.
5. Faivre S., Niccoli P., Castellano D. et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a Phase III randomized study. *Ann. Oncol.* 2016;28(2):339–343.
6. Raymond E., Kulke M.H., Qin S. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2018;107(3):237–245.
7. Rinzivillo M., Fazio N., Pusceddu S. et al. Sunitinib in patients with pre-treated pancreatic neuroendocrine tumors: a real-world study. *Pancreatol.* 2018;18(2):198–203.
8. Valle J.W., Faivre S., Hubner R.A., Grande E., Raymond E. Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2014;40(10):1230–1238.
9. Valle J.W., Borbath I., Rosbrook B., Fernandez K., Raymond E. Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data. *Future Oncology.* 2019;15(11):1219–1230.



Больше линий – длиннее жизнь!



СОРАФЕНИБ-НАТИВ

Сорафениб

- Метастатический почечно-клеточный рак
- Печеночно-клеточный рак
- Местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду



СУНИТИНИБ-НАТИВ

Сунитиниб

- Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак
- Гастроинтестинальные стромальные опухоли
- Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Реклама

Информация для работников здравоохранения. Полная информация о препаратах находится в инструкции по применению. Отпускается по рецепту.

ООО «Натива», Россия, 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, Тел: (495) 608-33-80, (495) 644-37-67. E-mail: info@nativa.pro www.nativa.pro



Результаты применения трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии

В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ ДИСSEМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Н.С. БЕСОВА, Т.А. ТИТОВА, С.Г. БАГРОВА, Е.С. ОБАРЕВИЧ, В.А. ГОРБУНОВА, Е.В. АРТАМОНОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Бесова Наталия Сергеевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

Титова Татьяна Александровна – врач отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант третьего года обучения; тел.: +7 (915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Багрова Светлана Геннадьевна – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 170-98-03; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Обаревич Екатерина Сергеевна – врач отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (963) 652-17-22; e-mail: obarevich@list.ru

Горбунова Вера Андреевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (925) 740-37-18; e-mail: veragorbounova@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Среди злокачественных новообразований одним из самых распространенных в мире является рак желудка (РЖ), занимающий 5-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е – в структуре смертности от злокачественных заболеваний. В Российской Федерации у 39,9% пациентов рак желудка выявляется уже на IV стадии, 46,6% больных умирает в течение 1-го года после постановки диагноза. При HER2-позитивном диссеминированном раке желудка стандартом является комбинация трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами (трастузумаб + дуплет). Мы изучили эффективность и токсичность комбинации трастузумаба с трехкомпонентными (триплетами) режимами химиотерапии (доцетаксел или иринотекан + производные платины и фторпиримидины). При комбинации трастузумаба с триплетами объективный эффект был достигнут в 76,7% случаев, с дуплетами – в 60% ($p = 0,228$), из них в 10% наблюдалась полная регрессия опухоли, контроль болезни отмечен у 96,7% и 95,0% ($p = 1,0$) больных соответственно.

Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни, получавших трастузумаб в комбинации с триплетами, составила 9,66 мес., с дуплетами – 11,07 мес., различие статистически незначимо ($p = 0,800$; OR = 0,908; 95% ДИ: 0,430–1,918). Медианы выживаемости больных не достигнуты.

Согласно полученным результатам, добавление третьего цитостатика к стандартному химиотерапевтическому дуплету в комбинации с трастузумабом не приводит к улучшению результатов первой линии лечения больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка.

Ключевые слова: HER2-позитивный рак желудка, диссеминированный рак желудка, трастузумаб, химиотерапия

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Багрова С.Г., Обаревич Е.С., Горбунова В.А., Артамонова Е.В. Результаты применения трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка. *Медицинский совет*. 2019; 10: 120-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-120-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of the use of trastuzumab combined with different chemotherapy regimens

IN FIRST-LINE TREATMENT OF HER2-POSITIVE DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Natalia S. BESOVA, Tatiana A. TITOVA, Svetlana G. BAGROVA, Ekaterina S. OBAREVICH, Vera A. GORBUNOVA, Elena V. ARTAMONOVA
Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Besova Natalia Sergeevna – Cand. of Sci. (Med.); Senior Researcher, Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

Titova Tatiana Aleksandrovna – Physician, Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titova-doc@gmail.com

Bagrova Svetlana Gennadievna – Cand. of Sci. (Med.); Researcher, Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(903) 170-98-03; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Obarevich Ekaterina Sergeevna – Physician, Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(963) 652-17-22; e-mail: obarevich@list.ru

Gorbunova Vera Andreevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(925) 740-37-18; e-mail: veragorbunova@mail.ru

Artamonova Elena Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.); Head of Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is one of the most common types of malignant tumour worldwide and is ranked fifth in the cancer incidence pattern and third in the cancer mortality pattern. In the Russian Federation, 39.9% of patients are diagnosed with stage IV gastric cancer, 46.6% of patients die within the first year after diagnosis. The combinations of trastuzumab with platinum derivatives and fluoropyrimidines (trastuzumab + doublet) are regarded as the standard therapy against HER2 positive disseminated gastric cancer. We studied the efficacy and toxicity of the combination of trastuzumab with three-component (triple) chemotherapy regimens (docetaxel or irinotecan + platinum derivatives and fluoropyrimidines). In combination of trastuzumab with triplet chemotherapy, an objective response was achieved in 76.7% of cases, with doublet chemotherapy it was achieved in 60% ($p = 0.228$), of which complete tumour regression was observed in 10%, control of the disease was reported in 96.7% and 95.0 % ($p = 1.0$) patients, respectively.

The median progression-free survival in patients, who received trastuzumab in combination with triplet chemotherapy, was 9.66 months, in combination with doublet chemotherapy was 11.07 months, the difference was not statistically significant ($p = 0.800$; OR = 0.908; 95% CI: 0.430–1.918). Median survival of patients is not achieved.

The obtained results showed that adding a third cytostatic agent to the standard duplet chemotherapy in combination with trastuzumab does not lead to improvement in the treatment outcomes of first-line therapy in patients with HER2-positive disseminated gastric cancer.

Keywords: HER2 positive gastric cancer; disseminated gastric cancer; trastuzumab, chemotherapy

For citing: Besova N.S., Titova T.A., Bagrova S.G., Obarevich E.S., Gorbunova V.A., Artamonova E.V. Results of the use of trastuzumab combined with different chemotherapy regimens in first-line treatment of HER2-positive disseminated gastric cancer. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 120-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-120-127>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Среди злокачественных новообразований одним из самых распространенных в мире является рак желудка (РЖ), занимающий 5-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е – в структуре смертности от злокачественных заболеваний. В 2018 г. в мире выявлено около 1 млн новых случаев РЖ и 783 000 умерших от этого злокачественного заболевания. У мужчин РЖ встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [1].

В Российской Федерации РЖ входит в число злокачественных новообразований с максимальным показателем запущенности: у 39,9% РЖ выявляется уже на IV стадии, в 63,7% случаев – на поздних (III+IV) стадиях, при этом 46,6% больных умирает в течение 1-го года после постановки диагноза [2].

Основным методом лечения диссеминированной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода (т. е. РЖ) является лекарственный.

Позитивное влияние химиотерапии (ХТ) на продолжительность и качество жизни больных доказано в рандомизированных исследованиях и подтверждено результатами современного статистического метаанализа [3].

В 1-й линии лечения рекомендуется применение комбинированной ХТ, при этом трехкомпонентные комбинированные режимы (триплеты) обладают несомненным преимуществом [3]. Несмотря на расширение спектра эффективных препаратов и их комбинаций, медиана продолжительности жизни больных по-прежнему не превышает 12 мес. Максимальные значения выживаемости были достигнуты в исследовании TOGA при лечении больных диссеминированным раком желудка (дРЖ) с гипер-

экспрессией HER2 при использовании ингибитора HER2 рецепторов трастузумаба в комбинации с химиотерапевтическим дууплетом: цисплатин + фторпиримидин (капецитабин или суточные инфузии 5-фторурацила (5-ФУ) [4].

Включение трастузумаба в режим лечения 1-й линии привело к статистически достоверному улучшению медианы общей выживаемости пациентов (МОВ) с 11,1 до 13,5 мес. ($p = 0,0048$; HR = 0,74; 95% ДИ 0,60–0,91). Максимальное увеличение медианы продолжительности жизни: с 11,8 до 16 мес. (HR = 0,65, 95% ДИ 0,51–0,83) было достигнуто при характеристике статуса HER2 ИГХ3+ или ИГХ2+ / FISH+. Медиана выживаемости больных без прогрессирования процесса (МВБП) при лечении трастузумабом в комбинации с ХТ составила 6,7 мес. и была достоверно ($p = 0,0002$) больше, чем при лечении только цисплатином с фторпиримидинами. Объективный эффект (ОЭ) также был достоверно выше у больных, получавших трехкомпонентный режим: 47,3% в сравнении с 34,5% ($p = 0,0017$) [4].

Учитывая эффективность трастузумаба при HER2-позитивном дРЖ и проспективно изучая эффективность трехкомпонентных режимов ХТ в 1-й линии лечения, мы представляли перспективными оценку эффективности и токсичности комбинации трастузумаба с химиотерапевтическими триплетами, а также сравнительный анализ их эффективности и эффективности стандартного режима, включающего трастузумаб и химиотерапевтический дууплет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное нерандомизированное исследование II фазы.

Цели исследования:

- основной задачей исследования является увеличение частоты ОЭ до 75% у больных HER2-позитивным дРЖ, при назначении в 1-й линии лечения трехкомпонентных режимов ХТ в комбинации с трастузумабом;
- дополнительными задачами исследования являются сравнение ВБП в исследуемых группах, оценка токсичности режимов лечения.

Статистическая гипотеза: при времени набора в исследование 24 мес. и сроке наблюдения за пациентами 12 мес. для увеличения частоты ОЭ с 50,0% до 75,0% при $\alpha = 0,1$ (одностороннее значение) и $\beta = 0,7$ в лечебную группу необходимо включить 30 больных. При расчете группы контроля соотношения больных в лечебной и контрольной группах закладывалось как 2:1. Таким образом, в качестве группы контроля подобрано 20 пациентов с HER2+ дРЖ, получавших в 1-й линии двухкомпонентные режимы лечения в комбинации с трастузумабом.

В исследование было включено 50 пациентов с HER2-позитивным РЖ: в группу лечения трастузумабом в комбинации с ХТ триплетом (1-я группа) – 30 больных, в группу лечения трастузумабом + ХТ дууплет (2-я группа) – 20 пациентов. Медиана возраста в 1-й группе составила 57 лет, во 2-й группе – 60 лет ($p = 0,595$). У всех включенных в исследование больных был HER2-позитивный статус опухоли, который в общей группе пациентов подтвержден ИГХ методом в 31 случае (62%) и FISH реакцией в 19 случаях (38%).

Характеристика режимов лечения

Трастузумаб вводили по 4 мг/кг внутривенно 1 раз в 14 дней (нагрузочная доза составляла 6 мг/кг в 1-й день 1 цикла) или 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 21-й день (нагрузочная доза – 8 мг/кг в 1-й день 1-го цикла).

В комбинации с трастузумабом изучались следующие режимы ХТ:

- FOLFOX6 ($n = 12$): оксалиплатин – 85 мг/м² в 1-й день + лейковорин – в дозе 400 мг в 1-й день; 5-ФУ – в дозе 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день и далее в виде 48-часовой инфузии в дозе 2400 мг/м², повторяемость – каждые 14 дней. Максимальное число циклов ХТ – 9–12;
- XELOX ($n = 8$): оксалиплатин – 100–130 мг/м² в 1-й день + далее капецитабин – по 2000 мг/м²/сут в 2 приема с вечера 1-го дня по утро 15-го дня, повторяемость – каждые 21 день. Максимальное число циклов ХТ – 6;
- mDCF ($n = 2$): доцетаксел 40 мг/м² в день 1 + лейковорин 400 мг/м² в день 1 + цисплатин 40 мг/м² во 2-й или 3-й день, 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно в день 1 с последующей 48-часовой инфузией в дозе 2000 мг/м², повторяемость – каждые 14 дней. Максимальное число курсов ХТ – 9.
- mFLOT ($n = 19$): доцетаксел – 50 мг/м² в день 1 + оксалиплатин – 85 мг/м² в день 1 + лейковорин – 400 мг внутривенно в день 1 + 5-ФУ – 2600 мг/м² в день 1 в виде 48-часовой инфузии, повторяемость – каждые 14 дней. Максимальное число курсов ХТ – 9;
- FOLFIRINOX ($n = 9$): иринотекан – 180 мг/м² в день 1 + оксалиплатин – 85 мг/м² в день 1 + лейковорин – 400 мг в день 1 + 5-ФУ в день 1 – 250 мг/м² струйно с последующей 48-часовой инфузией в дозе 2200 мг/м², повторяемость – каждые 14 дней. Максимальное число курсов ХТ – 9.

При отсутствии прогрессирования болезни после завершения полного курса ХТ пациентам была продолжена поддерживающая терапия трастузумабом в прежнем режиме до прогрессирования болезни или появления непереносимой токсичности.

Характеристика больных

Все больные находились в удовлетворительном общем состоянии, оцененном по шкале ECOG в 1-й группе как 0 у 8 (26,7%) и 1 у 22 (73,3%), во 2-й группе – как 0 у 5 (25,0%), 1 у 13 (65,0%) и 2 у 2 (10,0%) пациентов соответственно. Несмотря на присутствие в 1-й группе, в отличие от 2-й группы, больных с ECOG статусом 2, различия в группах статистически недостоверны ($p = 0,209$).

Первичная опухоль присутствовала у 20 пациентов (66,7%) в 1-й группе и у 14 больных (70,0%) во 2-й группе ($p = 0,804$).

В группе комбинированной трехкомпонентной химиотерапии с трастузумабом опухоль желудка статистически значимо чаще была представлена низкодифференцированной аденокарциномой: в 14 случаях (46,7%) против 5 (25,0%) ($p = 0,045$).

Характеристики больных (табл. 1) были сопоставимы по распространенности метастатического процесса, за исключением частоты диссеминации опухолевого процесса по брюшине, которая достоверно чаще встречалась

у пациентов 2-й группы: у 14 человек (70,0%) по сравнению с 12 (40,0%) в 1-й ($p = 0,048$).

Медиана времени наблюдения за больными 1-й группы составила 14,0 мес. (1,31–50,46), 2-й группы – 8,4 мес. (0,76–80,36) ($p = 0,876$).

Всего 50 больным было проведено 395 циклов лечения.

Характеристика лечения

Трастузумаб + FOLFIRINOX

Режим был назначен 9 больным, которым было проведено 75 циклов ХТ. Медиана числа циклов, проведенных 1 больному, – 9 (от 3 до 12), в среднем – 8,3. Причины прекращения терапии: токсичность лечения у 2 человек (22,2%), выполнение плана ХТ – у 6 больных. 1 пациент (11,1%) находится в процессе активной ХТ. Всем 8 больным, завершившим ХТ, была продолжена поддерживающая терапия трастузумабом: в 7 случаях – до прогрессирования болезни, в 1 случае пациент отказался от введения трастузумаба через 2 года поддерживающей терапии.

Интенсивность дозы иринотекана варьировала в пределах 73,8–100%, в среднем составила 171 мг/м² 1 раз в 14 дней, что соответствует 95% от запланированного объема лечения. Дозовая интенсивность оксалиплатина колебалась от 69% до 100%, в среднем равнялась 83,2 мг/м² 1 раз в 14 дней, что эквивалентно 94,3% от планируемой. Интенсивность дозы струйного 5-ФУ составила 75–100%, в среднем – 233,8 мг/м² 1 раз в 14 дней, что равняется 89% от запланированного объема терапии. Интенсивность дозы 48-часовой инфузии 5-ФУ 1 раз в 14 дней колебалась в пределах 70–100%, составляя 2129 мг/м², т.е. 95% от запланированного объема. Интенсивность дозы трастузумаба во всех наблюдениях равна 100%.

Редукция доз химиопрепаратов была выполнена у 5 больных (55,6%): 1 больному – перед началом терапии в связи с ECOG = 2, в 4 случаях – в процессе ХТ в связи с токсичностью.

Из 8 пациентов, завершивших 1-ю линию ХТ, прогрессирование болезни выявлено в 7 случаях (77,8 %) через 4,9–16,4 мес. после окончания ХТ, всем 7 больным была

● **Таблица 1.** Характеристика больных HER2-позитивным дРЖ

● **Table 1.** Characteristics of patients with HER2 positive dGC

| Режим лечения | | 1-я группа Трастузумаб + mDCF/ FLOT/FOLFIRINOX | 2-я группа Трастузумаб + FOLFOX/ XELOX | p |
|---|--|--|---|---|
| Число больных | | 30 | 20 | |
| Возраст, лет | медиана среднее диапазон | 57 56,9 26–74 | 60 58,5 37–72 | 0,595 |
| Пол | мужчины женщины | 25 5 | 13 7 | 0,182 |
| ECOG | 0 1 2 | 8 (26,7) 22 (73,3) 0 | 5 (25,0) 13 (65,0) 2 (10,0) | 0,209 |
| Первичная опухоль | есть нет | 20 (66,7) 10 (33,3) | 14 (70,0) 6 (30,0) | 0,804 |
| Локализация опухоли | КЭП желудок | 13 (43,3) 17 (56,7) | 5 (25,0) 15 (75,0) | 0,153 |
| Гистологический тип опухоли | высоко и умеренно- дифференцированная низкодифференцированная перстневидноклеточный рак | 16 (53,3) 14 (46,7) 0 (0) | 12 (60,0) 5 (25,0) 3 (15,0) | 0,773 0,045 0,058 |
| HER-2/neu | 3+ 2+FISH+ | 20 (66,7) 10 (33,3) | 11 (55,0) 9 (45,0) | 0,553 |
| Число зон метастазирования | 1–2 3 и более | 20 (66,7) 10 (33,3) | 10 (50,0) 10 (50,0) | 0,258 |
| Зоны отдаленного метастазирования | асцит лимфатические узлы печень брюшина легкие плеврит яичники | 8 (26,7) 17 (56,7) 16 (53,0) 12 (40,0) 4 (13,3) 2 (10,0) 1 (3,3) | 8 (40,0) 14 (70,0) 7 (35,0) 14 (70,0) 5 (25,0) 2 (10,0) 1 (5,0) | 0,366 0,387 0,254 0,048 0,545 1,0 1,0 |
| трастузумаб после прогрессирования на 1-й линии ХТ | да нет | 13 (26,0) 4 (8,0) | 4 (20,0) 5 (10,0) | 0,194 |
| 2 линия терапии | да нет | 17 (56,6) 2 (6,6) | 9 (45,0) 2 (10,0) | 0,611 |
| Медиана наблюдения за больными, мес. (минимум – максимум) | | 14 (1,31–50,46) | 8,4 (0,76–80,36) | 0,867 |

проведена ХТ 2-й линии, 1 пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания более 44 мес.

Трастузумаб + FLOT/mDCF

Всего 21 пациенту проведено 174 цикла терапии: 156 курсов по схеме FLOT и 18 курсов – mDCF. Медиана числа курсов ХТ, проведенных 1 больному, – 9 (от 1 до 9 курсов). Причинами прекращения терапии 1-й линии были: у 14 (66,6%) пациентов – плановое решение (в связи с завершением полного курса лечения), отечный синдром – у 1 (4,8%), инфекционные осложнения – у 2 (9,5%), фебрильная нейтропения – у 1 (4,8%), прогрессирование на фоне лечения зарегистрировано в 1 случае (4,8%), 2 больных (9,5%) отказались от продолжения терапии.

Интенсивность дозы доцетаксела варьировала в пределах 33–100% и в среднем составила 47 мг/м² 1 раз в 14 дней, что соответствует 92,4% от запланированной дозы. Интенсивность дозы оксалиплатина находилась в диапазоне от 66% до 100%, составляя в среднем 83,6 мг/м² 1 раз в 14 дней, что равняется 92,7% от планируемой. Интенсивность дозы цисплатина была 100%, что эквивалентно 40 мг/м² 1 раз в 14 дней. Интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ колебалась от 66% до 100%, что равняется 2387 мг/м² в 2 нед. и соответствует 94,3% от планируемой.

Трастузумаб + FOLFOX/XELOX

Всего 20 больным проведено 146 циклов терапии. Медиана числа циклов лечения, проведенных 1 больному, – 7,5 (от 1 до 12 циклов). Причинами завершения терапии были: прогрессирование болезни – у 3 больных (15,0%), плановое решение (в связи с завершением полного курса лечения) – у 14 (70,0%) пациентов, 3 больным (15,0%) на момент обработки данных продолжается активное лечение.

12 пациентов (60%) получили терапию в режиме FOLFOX, 8 больных (40%) – в режиме XELOX. Интенсивность дозы оксалиплатина колебалась в пределах 88–100%, в среднем составила 94 мг/м², что соответствует 98% от запланированной дозы. Интенсивность дозы струйного 5-ФУ варьировала от 0 до 100%, что эквивалентно 378 мг/м² и соответствует 98,1% от планируемой. Интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ находилась в диапазоне от 83,3 до 100%, в среднем равнялась 2378 мг/м², что соответствует 99,0% от планируемой. Дозовая интенсивность капецитабина была от 80 до 100% и 90,7% от планируемой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности лечения

Непосредственная эффективность терапии оценена у 49 больных: у 30 больных 1-й группы и у 20 пациентов 2-й группы (табл. 2).

Объективный эффект был достигнут в 1-й группе – в 76,7% случаев, во 2-й группе – в 60% (p = 0,228), из них в 10% – полная регрессия опухоли. Стабилизация болезни составила 20,0% и 35,0% (p = 0,327) в 1-й и 2-й группах соот-

ветственно. Таким образом, контроль заболевания отмечен у 96,7% пациентов 1-й группы и у 95,0% (p = 1,0) – 2-й.

Медиана длительности частичной регрессии у пациентов 1-й группы составила 7,29 мес. [ДИ 95% 5,92–8,67] и 5,68 мес. [ДИ 95% 0,28–11,09] во 2-й группе (p = 0,761). Медиана длительности стабилизации болезни у больных 1-й группы была 8,87 мес. [ДИ 95% 0,88–16,86], 2-й – 11,06 мес. [ДИ 95% 4,19–17,82] (p = 0,194), без статистически значимых различий.

МВБП больных, получавших трастузумаб в комбинации с триплетами, составила 9,66 мес. [ДИ 95% с 7,80 мес. по 11,52 мес., n = 30], с дуплетами – 11,07 мес. [ДИ 95% с 7,46 мес. по 14,69 мес., n = 20] и статистически значимо не различались (p = 0,800; ОР = 0,908; 95% ДИ: 0,430–1,918) (рис. 1).

ВБП, как 6-, так и 12-месячная, в группах также статистически значимых различий не достигла и составила 63,6% и 23% для комбинации трастузумаба с триплетами и 60,0% и 20% для комбинации трастузумаба с дуплетами соответственно.

МОВ в обеих лечебных группах не достигнуты.

В 1-й группе 6-месячная общая выживаемость составила 76%, 12-месячная – 53,3%. В группе FOLFOX / XELOX + трастузумаб 6-месячная общая выживаемость составила 70%, 12-месячная – 40,0%. Статистически значимых различий не обнаружено.

При сравнительной оценке медиан ВБП при лечении трастузумабом в комбинации с различными режимами ХТ (табл. 3) статистически значимых различий также не выявлено (p = 0,921).

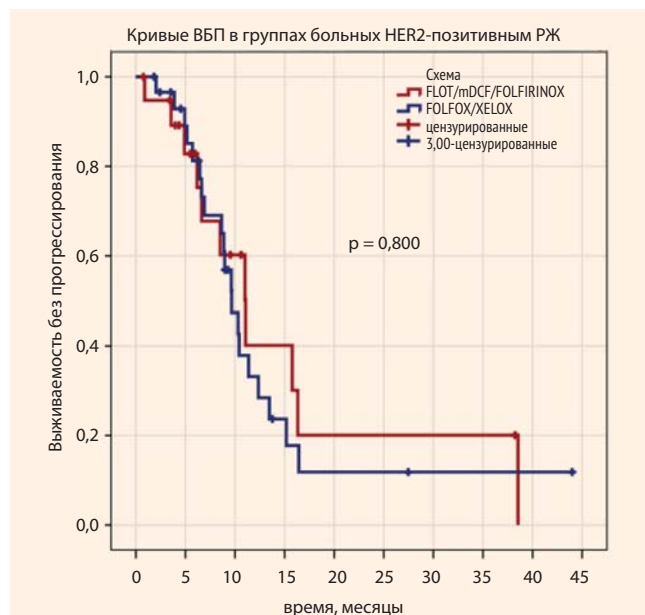
● **Таблица 2.** Эффективность лечения больных HER2-позитивным дРЖ

● **Table 2.** Efficacy of the treatment of patients with HER2-positive dGC

| Параметр эффективности | 1-я группа mDCF/ FLOT/ FOLFIRINOX + трастузумаб (n = 30) | 2-я группа FOLFOX / XELOX + трастузумаб (n = 20) | p |
|--|--|--|-------|
| Полная регрессия, n (%) | 0 (0) | 2 (10,0) | 0,155 |
| Частичная регрессия, n (%) | 23 (76,7) | 10 (50,0) | 0,071 |
| Объективный эффект, n (%) | 23 (76,7) | 12 (60,0) | 0,228 |
| Стабилизация болезни, n (%) | 6 (20,0) | 7 (35,0) | 0,327 |
| Контроль заболевания, n (%) | 29 (96,7) | 19 (95,0) | 1,0 |
| Прогрессирование, n (%) | 1 (3,3) | 1 (5,0) | 1,0 |
| Медиана длительности частичной регрессии, мес. | 7,29 (5,92–8,67) | 5,68 (0,28–11,09) | 0,761 |
| Медиана длительности стабилизации болезни, мес. | 8,87 (0,88–16,86) | 11,06 (4,19–17,82) | 0,194 |
| МВБП, мес. [95% ДИ] | 9,66 [7,8–11,52] | 11,07 [7,46–14,69] | 0,8 |
| 6-месячная ВБП, % | 63,6 | 60 | 0,548 |
| 12-месячная ВБП, % | 23 | 20 | 1,0 |
| МОВ, мес., 95% ДИ | не достигнута | не достигнута | |
| 6-месячная ОВ, % | 76 | 70 | 0,744 |
| 12-месячная ОВ, % | 53,3 | 40 | 0,399 |

● **Рисунок 1.** Трастузумаб + триплет (красная линия) или трастузумаб + дуплет (синяя линия). Кривые выживаемости больных дРЖ без прогрессирования болезни

● **Figure 1.** Trastuzumab + triplet (red line) or trastuzumab + doublet (blue line). Kaplan–Meier curves for patients with progression-free dGC



Следует отметить малочисленность исследуемых групп, что не позволяет нам сделать окончательные выводы (рис. 2).

Мы оценили пороговую прогностическую значимость длительности ВБП на 1-й линии терапии в отношении МОВ, пороговый уровень был рассчитан на основании данных, полученных при ROC-анализе, и оказался равен 7 мес. При ВБП менее 7 мес. МОВ больных составила 14,1 мес. (ДИ 95% 5,91–22,50), при ВБП на 1-й линии лечения более 7 мес. МОВ не достигнута (рис. 3).

Оценка токсичности лечения

Токсичность комбинации FOLFIRINOX + трастузумаб

Оценена токсичность терапии у 9 больных (табл. 4) на 75 курсах.

Гематологическая токсичность была представлена лейкопенией 1 степени у 4 больных (44,4%) и 2 степени – у 1 пациента (11,1%). Нейтропения 1–2 степени наблюда-

● **Таблица 3.** МВБП больных HER2-положительным дРЖ при комбинации трастузумаба с различными режимами ХТ

● **Table 3.** Median progression free survival for patients with HER2 positive dGC, who received trastuzumab combined with different chemotherapy regimens

| | FOLFIRINOX + трастузумаб (n = 9) | FLOT/mDCF + трастузумаб (n = 21) | XELOX/FOLFOX + трастузумаб (n = 20) |
|----------------------|--|--|---|
| МВБП, мес. 95% ДИ | 6,90 (4,122–9,677) | 10,42 (9,062–11,767) | 11,07 (7,487–14,687) |

p = 0,663 (FOLFIRINOX и FLOT/mDCF)

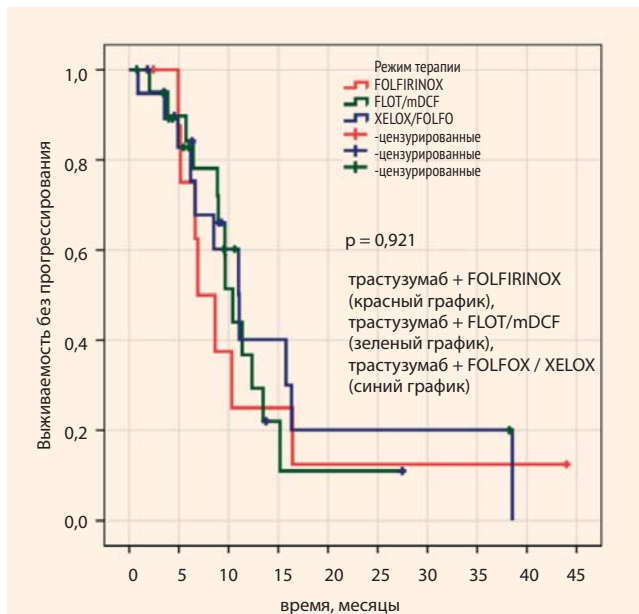
p = 0,767 (FOLFIRINOX и XELOX/FOLFOX)

p = 0,613 (FLOT/mDCF и XELOX/FOLFOX)

лась у 3 больных (33,2%), 3 степени – у 2 (22,2%) и 4 степени – у 4 пациентов (44,4%). У 2 пациентов (25%) зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении (у одного больного на 1 курсе, у второго пациента – на 8 курсе лечения), потребовавшие редукции доз иринотекана и 5-ФУ и применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) на последующих курсах ХТ.

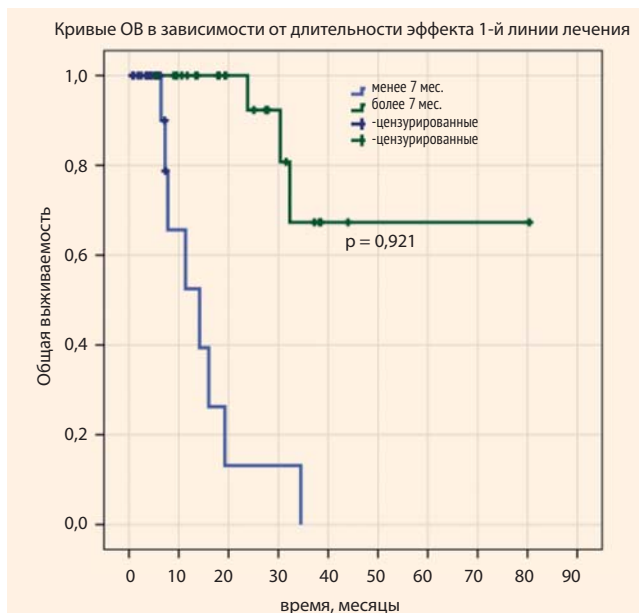
● **Рисунок 2.** Кривые ВБП больных HER2-положительным дРЖ при различных комбинациях трастузумаба с ХТ

● **Figure 2.** PFS curves for patients with HER2-positive dGC, who received various combinations of trastuzumab and CT



● **Рисунок 3.** Общая выживаемость больных HER2-положительным дРЖ в зависимости от длительности ВБП на 1-й линии лечения

● **Figure 3.** Overall survival of patients with HER2 positive dGC depending on the duration of PFS during first-line treatment



У больных дРЖ анемия зачастую является первым клиническим симптомом болезни и может быть связана как с хронической кровопотерей из опухолевой язвы, так и с токсико-анемическим синдромом. Анемия 1 степени перед началом лечения была зафиксирована у 1 больного (11,1%), 2 степени – у 2-х (22,2%), у 1 из них после 1 курса терапии было отмечено снижение уровня гемоглобина до 3 степени, потребовавшей гемотрансфузии 2 доз эритроцитарной взвеси. Тромбоцитопения 1 степени на фоне лечения была выявлена у 2 пациентов (22,2%) и 2 степени – в 1 случае (11,1%).

Негематологическая токсичность редко превышала 2 степень. Диарея 1–2 степени тяжести встречалась у 5 больных (55,5%), стоматит 1–2 степени – у 5 (55,6%), тошнота 1–2 степени – у 8 (88,8%), гепатотоксичность 1–2 степени – у 5 (55,6%), астения 1–2 степени отмечена у 8 пациентов (88,8%). Зафиксирован 1 случай (11,1%) диареи 4 степени, развившейся после 1 цикла терапии и потребовавшей редукции дозы иринотекана. У 2 пациентов (22,2%) после 8 цикла лечения выявлена гепатотоксичность 3 степени, в связи с чем 1 больному лечение было завершено досрочно, другому – очередной цикл был отложен на 7 дней. Значимого снижения фракции выброса левого желудочка (более 10%), как и симптомов сердечной недостаточности, не было выявлено ни у одного больного. Смертельных исходов, связанных с лечением, не было.

Токсичность комбинации FLOT/mDCF + трастузумаб

Токсичность лечения оценена у 19 больных (табл. 4) на 174 циклах ХТ.

Наиболее частым видом токсичности была гематологическая. Так, нейтропения 1–2 степени тяжести осложнила лечение у 5 больных (26,4%), нейтропения 3–4 степени наблюдалась в 12 случаях (63,1%). У 4 пациентов (21,1%) зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении, которые потребовали удлинения интервалов между курсами ХТ, редукции доз препаратов и назначения вторичной профилактики Г-КСФ. На момент включения в исследование нормальный уровень гемоглобина был у 12 (63,1%) человек, анемия 1 степени диагностирована у 6 больных (31,6%). Анемия 1–2 степени во время лечения наблюдалась у 12 больных (63,1%). Тромбоцитопения 1 степени была отмечена у 7 пациентов (36,0%).

Негематологическая токсичность в большинстве наблюдений не превышала 2 степени. Наиболее часто наблюдались следующие виды токсичности 1–2 степени: гепатотоксичность – у 6 больных (31,6%), тошнота – у 13 (68,4%), астения – у 12 (66,6%) и полинейропатия – у 10 (52,6%) пациентов.

Нежелательные явления 3 степени тяжести встречались в единичных случаях и были представлены отечным синдромом – у 1 пациента (5,3%), онихолизисом – у 1 больного (5,3%) и полинейропатией – у 2 больных (10,5%). Полинейропатия имела прогрессирующее течение, нарастала после окончания ХТ и трудно поддавалась коррекции.

● **Таблица 4.** Токсичность комбинации трастузумаба с химиотерапией в 1-й линии лечения больных HER2-позитивным дРЖ
● **Table 4.** Toxicity of trastuzumab combined with chemotherapy during first-line treatment of patients with HER2 positive dGC

| | FOLFIRINOX + траст (n = 9) | | FLOT/mDCF + траст (n = 19) | | FOLFOX/XELOX + траст (n = 20) | |
|---------------------------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|----------|
| | Степень тяжести, n (% больных) | | Степень тяжести, n (% больных) | | Степень тяжести, n (% больных) | |
| | Любая | III + IV | Любая | III + IV | Любая | III + IV |
| Гематологическая токсичность | | | | | | |
| Анемия | 5 (55,6) | 1 (11,1) | 12 (63,2) | 0 | 10 (50,0) | 0 |
| Лейкопения | 7 (77,7) | 0 | 6 (31,6) | 1 (5,3) | 4 (20) | |
| Нейтропения | 9 (100) | 6 (66,6) | 17 (89,5) | 12 (63,2) | 10 (50,0) | 1 (5,0) |
| Фебрильная нейтропения | 2 (22,2) | 2 (22,2) | 16 (88,9) | 4 (21,1) | | 1 (5,0) |
| Тромбоцитопения | 7 (77,8) | 0 | 7 (36,7) | 0 | 7 (35,0) | 0 |
| Негематологическая токсичность | | | | | | |
| Стоматит | 5 (55,6) | 0 | 5 (26,3) | 1 (5,3) | 2 (10,0) | 0 |
| Диарея | 6 (66,6) | 1 (11,1) | 7 (36,8) | 0 | 5 (25,0) | 0 |
| Тошнота | 6 (66,6%) | 0 | 13 (68,2) | 2 (10,5) | 11 (55) | 0 |
| Рвота | 5 (55,5) | 0 | 6 (31,6) | 0 | 1 (5,0) | 0 |
| Гепатотоксичность | 6 (66,6) | 2 (22,2) | 6 (31,6) | 0 | 7 (35) | 0 |
| Астения | 8 (88,9) | 0 | 13 (68,2) | 0 | 9 (45) | 0 |
| Синдром задержки жидкости | 0 | 0 | 6 (31,6) | 1 (5,3) | | |
| Полинейропатия | 7 (77,8) | 0 | 14 (73,7) | 2 (10,5) | 11 (55) | 0 |
| Кардиотоксичность | 0 | 0 | 1 (5,6) | 0 | 0 | 0 |
| Онихолизис | 0 | 0 | 3 (26,3) | 1 (5,3) | 0 | 0 |
| Аллергическая реакция | 1 (11,1) | 0 | 0 | 0 | 1 (5,0) | 0 |

Токсичность комбинации FOLFOX/XELOX + трастузумаб

Токсичность комбинации оценена у 20 больных (табл. 4) на 146 циклах ХТ. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая. Так, лейкопения 1–2 степени была зафиксирована у 4 пациентов (20,0%), нейтропения 1–2 степени отмечена у 9 пациентов (45,0%), 3 степени – у 1 (5,0%) больного. Зарегистрирован 1 эпизод фебрильной нейтропении (5,0%), послуживший причиной редукции доз.

Анемия 1–2 степени во время лечения наблюдалась у 10 больных (50,0 %), у 2 пациентов (10,0%) с исходной анемией 2 степени тяжести во время лечения отмечено повышение уровня гемоглобина до анемии 1 степени, у 2 (10,0%) отмечено разрешение анемии. Анемия не требовала редукции доз или увеличения интервалов между курсами ХТ ни у одного больного.

Тромбоцитопения 1 степени выявлена у 7 больных (35,0%), но была обратимой и не требовала удлинения межкурсовых интервалов.

Негематологическая токсичность не превышала 2 степени. Тошнота 1–2 степени встречалась у 11 больных (55,0%). Гепатотоксичность 1–2 степени наблюдалась у 7 пациентов (35,0%). В единичных случаях отмечена рвота 1 степени (5,0%) и аллергические реакции на первую инфузию трастузумаба (5,0%). Астения 1–2 степени была выявлена в 9 случаях (45,0%), полинейропатия 1–2 степени – у 11 больных (55,0%). Значимого (более 10% от исходного) снижения фракции выброса левого желудочка или признаков сердечной недостаточности не было выявлено ни у одного больного.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При HER2-позитивном ДРЖ трастузумаб с интенсивностью дозы 2 мг/кг остается стандартным и обязательным компонентом 1-й линии лечения. Попытка применить лапатиниб – тирозинкиназный ингибитор рецепторов HER2, равно как и попытки повысить эффективность трастузумаба путем эскалации дозы или комбинации его с пертузумабом, успехом не увенчались [5–7].

Комбинация трастузумаба с ХТ триплетами является эффективной и хорошо переносимой, обеспечивая больным МВБП в 9,7 мес., при стандартном сочетании трастузумаба с оксалиплатином и фторпиримидинами была достигнута МВБП в 11 мес., разница не является статистически значимой. В исследовании TOGA МВБП для комбинации трастузумаба с цисплатином и фторпиримидинами в численном выражении была меньше, составляя 6,7 мес., что может быть связано с большим объемом выборки, нельзя исключить также различие в производных платины: в TOGA – цисплатин, в нашем случае – оксалиплатин.

При сравнении результатов применения комбинации трастузумаба с триплетами или дуплетами обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в эффективности: ОЭ – 76,7 и 60,0%, контроль заболевания – 06,7 и 95%, одинаковая ВБП, как медиана, так и 6- и 12-месячная: 63,6 и 60%, 23% и 20% соответственно, одинаковая продолжительность частичной регрессии (7,3 и 5,3 мес.) и стабилизации болезни (8,9 и 11 мес.), 6-месячная выживаемость – 76 и 70% соответственно.

При равной эффективности применение триплетов сопровождается увеличением частоты тяжелых побочных эффектов ХТ (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным результатам, отсутствие статистически значимых различий в эффективности свидетельствует о нецелесообразности эскалации режима ХТ в комбинации с трастузумабом в первой линии лечения больных HER2-позитивным ДРЖ. Нам также не удалось выявить различий в эффективности комбинации трастузумаба с различными трехкомпонентными режимами ХТ. Для окончательного заключения необходимо рандомизированное исследование с увеличением объема выборки.

Возможным путем повышения эффективности первой линии лечения может быть поиск новых комбинаций трастузумаба с другими таргетными препаратами, ингибиторами контрольных точек, создание новых ингибиторов HER2-рецепторов.



Поступила/Received 05.06.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;0:1–31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at cancerjournal.com.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. [State of cancer care in Russia, 2017. Under the editorship of A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: Herzen Moscow Cancer Research Institute - Branch of National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018.] (In Russ).
3. Wagner A.D., Syn N.L.X., Moehler M., Grothe W. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8:CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub4.
4. 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.
5. Hecht J.R., Bang Y.J., Qin S., Chung H.C. et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGIC trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl): Abstract LBA4001.
6. Shah M.A., Xu R.H., Bang Y.J. et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2558–2567.
7. Taberner J., Hoff P.M., Shen L. et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1372–1384.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«КЛИФАР: ГОСРЕЕСТР»

позволяет проводить поиск более чем по 40 критериям в базах данных:

- ▶ Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- ▶ Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий реестры Армении, Белоруссии, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ▶ ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- ▶ Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- ▶ Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ
- ▶ Стандарты лечения

▶ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMA
- ВЗН (высокозатратные нозологии)

«КЛИФАР: ИМПОРТ-ЭКСПОРТ»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Конкурентный анализ
- ▶ Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм субстанций
- ▶ Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- ▶ Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- ▶ Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- ▶ Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- ▶ Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

Системный контроль церебральных метастазов у больной метастатическим HER2-положительным раком молочной железы

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.Ф. МЕНЬШИКОВА¹, М.А. ФРОЛОВА², М.Б. СТЕНИНА²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Меньшикова София Фатиховна – клинический ординатор кафедры онкологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (916) 771-65-66; e-mail: sophie.menshikova@gmail.com

Фролова Мона Александровна – к.м.н., научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 199-06-75; e-mail: drfrolova@yandex.ru

Стенина Марина Борисовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 170-98-21; e-mail: mstenina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Симптомное поражение центральной нервной системы (ЦНС) диагностируют у 10–16% больных метастатическим раком молочной железы (РМЖ). Половина всех случаев приходится на долю HER2-положительных подтипов. В настоящее время отсутствуют общепринятые алгоритмы в отношении сочетания и последовательности локального и системного лечения у данной категории больных. Согласно существующим рекомендациям, основным методом лечения метастатического поражения головного мозга является локальная терапия в различных вариантах. При исчерпании возможностей локального лечения больные HER2-положительным РМЖ с метастатическим поражением ЦНС могут получать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормональной терапией (при люминальных опухолях) или в самостоятельном виде. Трастузумаб плохо проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, но режимы лечения с включением трастузумаба увеличивают продолжительность жизни у больных HER2-положительным РМЖ с метастазами в ЦНС, в основном за счет контроля экстракраниальных очагов. Лапатиниб, напротив, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, а его комбинация с капецитабином позволяет добиться ответов у интенсивно предлеченных больных, особенно в случаях, когда единственным местом прогрессирования болезни является ЦНС.

Ключевые слова: рак молочной железы, трастузумаб, капецитабин, лапатиниб, метастазы в головной мозг

Для цитирования: Меньшикова С.Ф., Фролова М.А., Стенина М.Б. Системный контроль церебральных метастазов у больной метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. Клинический случай. *Медицинский совет*. 2019; 10: 129-134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-129-134>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Systemic control of cerebral metastases in a patient with HER2-positive metastatic breast cancer

CLINICAL CASE

Sofia F. MENSHIKOVA¹, Mona A. FROLOVA², Marina B. STENINA²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8, p. 2

² Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Menshikova S.F. – Resident Medical Practitioner, Chair for Oncology, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education «Sechenov First

Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (916) 771-65-66; e-mail: sophie.menshikova@gmail.com

Frolova Mona Aleksandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Institution «Blokhn Russian

Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 199-06-75; e-mail: drfrolova@yandex.ru

Stenina Marina Borisovna – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Institution

«Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 170-98-21; e-mail: mstenina@mail.ru

ABSTRACT

Symptomatic central nervous system (CNS) metastases are diagnosed in 10–16% of patients with metastatic breast cancer (BC). Half of all these cases are HER2-positive. At present, there are no generally accepted algorithms regarding the combination and sequence of local and systemic treatment options for these patients. According to current guidelines, different local management options remain one of the main treatment methods of brain metastases control. When local treatment is limited, patients with HER2-positive BC with CNS metastases can receive anti-HER2 therapy in combination with chemo- or hormonal therapy (for luminal tumors) or as single option. Trastuzumab poorly penetrates the blood-brain barrier, but trastuzumab-based treatment schedules increase the life expectancy in patients with HER2-positive BC with CNS metastases mainly due to control of extracranial metastases. Lapatinib, by contrast, penetrates the blood-brain barrier well, and its combination with capecitabine achieves response in heavily pretreated patients, especially in those who have central nervous system metastases as the only site of disease progression.

Keywords: breast cancer; trastuzumab; capecitabine; lapatinib; brain metastases

For citing: Menshikova S.F., Frolova M.A., Stenina M.B. Systemic control of cerebral metastases in a patient with HER2-positive metastatic breast cancer. Clinical case. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 129–134. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-129-134>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Рак молочной железы (PMЖ) занимает второе место среди всех злокачественных новообразований по частоте развития церебральных метастазов [1]. Симптомное поражение центральной нервной системы (ЦНС) диагностируют у 10–16% больных метастатическим PMЖ [2, 3], причем на долю HER2-положительных подтипов приходится до половины всех случаев [4].

Согласно существующим рекомендациям, больные HER2-положительным PMЖ с метастазами в ЦНС при исчерпании возможностей локальной терапии могут получать анти-HER2 терапию в сочетании с химио- или гормональной терапией (при люминальных опухолях) или в самостоятельном виде. У больных, которые получают локальное лечение по поводу метастатического поражения ЦНС (облучение всего головного мозга, стереотаксическая лучевая терапия), не следует менять анти-HER2-препараты при отсутствии прогрессирования со стороны экстракраниальных очагов [5, 6].

Трастузумаб – наиболее часто применяемый препарат у больных метастатическим HER2-положительным PMЖ. Он является моноклональным антителом и плохо проникает сквозь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что было доказано с помощью радиоактивных меток [7, 8]. Несмотря на это, химиотерапия с включением трастузумаба увеличивает продолжительность жизни у больных HER2-положительным PMЖ с метастатическим поражением ЦНС [9–11]. Эксперты считают, что выигрыш в выживаемости – это следствие эффективного контроля экстракраниальных проявлений болезни [12].

Лапатиниб – ингибитор тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста 1 и 2 типа (ErbB1 и HER2). В связи с небольшими размерами молекулы предполагается, что лапатиниб способен лучше проникать через ГЭБ. В ранних исследованиях у интенсивно предлеченных

больных монотерапия лапатинибом позволяла добиться объективных ответов (ОО) в 2,6–6% случаев [13, 14], а комбинация с капецитабином увеличивала этот показатель до 20–38% [14–18].

В подгрупповом анализе исследования III фазы, в котором изучали эффективность комбинации лапатиниба и капецитабина у больных метастатическим HER2-положительным PMЖ [19], было показано, что добавление лапатиниба к капецитабину снижает число случаев, когда ЦНС выступает в качестве первого места прогрессирования болезни (6% против 2%; $p = 0,045$) [20]. Впоследствии это послужило основой для клинического исследования CEREBEL, в котором изучали эффективность комбинаций капецитабина с трастузумабом или лапатинибом в отношении профилактики развития метастатического поражения ЦНС. Этот показатель оказался сопоставимым в сравниваемых группах (3% – в группе лапатиниба и 5% – в группе трастузумаба, $p = 0,36$). Исследование было прекращено досрочно по причине того, что медиана времени без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) оказалась выше в группе трастузумаба, вероятнее всего, за счет более эффективного контроля экстракраниальных проявлений болезни [21]. Первичная конечная точка – частота развития церебральных метастазов – не была достигнута.

Ряд небольших исследований демонстрирует, что комбинация лапатиниба с капецитабином – эффективный метод лечения метастатического поражения ЦНС, позволяющий в отдельных случаях отсрочить локальное лечение у больных, не получавших его ранее. Например, в исследовании II фазы LANDSCAPE приняли участие 45 больных с церебральными метастазами, которые получали капецитабин 2000 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й дни (с интервалом 7 дней) и лапатиниб 1250 мг/сут внутрь ежедневно. Ни одна из пациенток не получала ранее локаль-

ное лечение по поводу метастазов в ЦНС, однако порядка 69% больных получали в прошлом трастузумаб по поводу метастатической болезни, около 22% больных получили две и более линий химиотерапии. Медиана времени наблюдения составила 21 мес. У 29 из 44 (66%) больных был зарегистрированный частичный ответ, 6-месячная ОВ составила 91%, медиана ВБП составила 5,5 мес., у 32 (78%) больных первой локализацией прогрессирования была ЦНС [18].

Shawy et al. [22] провели похожее исследование. В нем принял участие 21 больной, у 16 из которых в анамнезе было облучение всего головного мозга, у 5 – не было. Все больные получали ранее трастузумаб адъювантно или по поводу метастатической болезни; лапатиниб или капецитабин не получал никто. Частота ОО со стороны метастазов в ЦНС составила 31% (5/16) у больных, которые ранее получали облучение всего головного мозга, и 40% (2/5) – у больных, которые не получали ранее лучевую терапию. Медиана ВБП составила 5,5 мес., медиана продолжительности жизни – 11 мес. Эти данные свидетельствуют о том, что лапатиниб в комбинации с капецитабином – возможный метод лекарственного контроля метастатического поражения ЦНС при HER2-положительном РМЖ.

В настоящий момент лапатиниб изучают в качестве радиосенсибилизирующего препарата при облучении всего головного мозга. По данным исследований I–II фаз лапатиниб в комбинации с облучением всего головного мозга (37,5 и 30 Гр) позволяет добиться ОО со стороны ЦНС в 70–80% случаев, медиана продолжительности жизни в этих случаях составляет 18–19 мес. [23, 24].

В нашей клинике также есть пример успешного лечения пациентки с метастатическим HER2-положительным РМЖ, у которой нам удалось добиться длительного контроля над очагами в ЦНС.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка О., 40 лет, в феврале 2010 г. был диагностирован рак правой молочной железы. По данным маммографии в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определялось узловое образование 3,5 × 4,0 см, в правой аксиллярной области лимфоузлы до 1,5 см, в правой подмышечной области – лимфоузлы 0,7 см, в правой надключичной области – лимфоузлы 0,6 см, которые, однако, не были цитологически верифицированы. По данным радиоизотопного исследования был выявлен очаг повышенного накопления радиофармпрепарата в области заднего отрезка 8-го правого ребра, по данным ПЭТ – патологические очаги активности в отрезке 8 ребра, Th8, левом крестцово-подвздошном сочленении. Гистологически – инфильтративный протоковый рак 2 степени злокачественности, рецепторы эстрогенов – 7 баллов, рецепторы прогестерона – 5 баллов, HER2 – 2+ (FISH-реакция положительная). Клиническая стадия – T4NxM1. Клинически значимой сопутствующей патологии не было выявлено. На момент обращения пациентка находилась в пременопаузе. Показатели клинического и

биохимического анализов крови без клинически значимых отклонений.

С апреля по сентябрь 2010 г. пациентка получала химиотерапию 1-й линии по схеме доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. + золедроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 3 мес. Всего было проведено 8 курсов с частичной регрессией первичного очага и нарастанием пластического компонента в метастазах в костях по данным контрольного обследования. После этого было назначено поддерживающее лечение трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 нед., тамоксифеном 20 мг/сут ежедневно и золедроновой кислотой 4 мг в/в 1 раз в 3 мес.

В декабре 2010 г. у пациентки появился асцит, а также опухолевое поражение яичников. В январе 2011 г. выполнена двусторонняя тубовариэктомия, гистологически верифицирован метастаз инфильтративного протокового РМЖ в одном из яичников. ИГХ-исследование не проводилось. Тем не менее было принято решение не трактовать процесс в яичниках как прогрессирование болезни, поскольку в одном яичнике не нашли признаков опухолевого процесса, микрометастазы в другом яичнике могли быть и до начала лечения. Остальные метастатические очаги были без динамики. Продолжена терапия трастузумабом, тамоксифеном и золедроновой кислотой в прежних дозах.

В июне 2011 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии правой молочной железы (РОД 3 Гр, СОД 45 Гр) в сочетании с локальным облучением опухоли (РОД 3 Гр, СОД 45 Гр) – суммарно 60 Гр, крестца (РОД 4 Гр, СОД 24 Гр), метастаза в левом крестцово-подвздошном сочленении (РОД 4 гр, СОД 8 Гр) – суммарно 32 Гр. По данным контрольного обследования был зарегистрирован частичный эффект, субъективно пациентка отмечала регрессию беспокоивших ранее болей в области крестца. Была продолжена терапия трастузумабом, тамоксифеном и золедроновой кислотой.

В ноябре 2012 г. было выявлено прогрессирование в виде появления метастазов в легких, шейно-надключичных лимфоузлах (доказаны цитологически: метастазы РМЖ), головном мозге (в левой височно-затылочной области, 1,5 см в диаметре) на фоне жалоб на резкое снижение остроты зрения. Трастузумаб и тамоксифен были отменены. С декабря 2012 г. начата терапия капецитабином 2000 мг/м²/сут в 1–14-й дни каждые 3 нед. и лапатинибом 1250 мг/сут ежедневно. Продолжала получать золедроновую кислоту. На этом фоне зарегистрирована смешанная динамика: увеличился опухолевый узел в молочной железе с 1,4 до 2,5 см, стал определяться новый литический очаг в боковом отрезке 8 ребра, при этом уменьшились очаги в легких (наибольший – с 0,7 до 0,2 см) и в головном мозге (уменьшился с 1,5 до 1,0 см). Продолжено лечение по прежней схеме: капецитабин, лапатиниб, золедроновая кислота. Отмечено нарастание явлений ладонно-подошвенного синдрома в рамках 1–2 ст.

Через 6 мес. (в мае 2013 г.) отмечено увеличение размеров очага в головном мозге до 1,5 см без клинически

выраженной неврологической симптоматики. Остальные проявления болезни – без признаков прогрессирования. В июле 2013 г. проведена стереотаксическая лучевая терапия очага в головном мозге на роботизированном линейном ускорителе CyberKnife, к очагу подведено 24 Гр. Продолжено лечение капецитабином и лапатинибом в прежних дозах.

В июле 2013 г. было отмечено увеличение размеров очага в головном мозге до 1,8 см, что могло быть отражением как постлучевого некроза, так и продолженного роста метастаза. Продолжено лечение по прежней схеме. При следующем контроле в ноябре 2013 г. выявлено уменьшение размеров очага до 1,5 см. Через 6 мес. (в мае 2014 г.) было выявлено увеличение размеров имевшегося ранее очага в головном мозге до 2,2 см без признаков явной неврологической симптоматики. Со стороны других метастатических очагов – без признаков прогрессирования. Лекарственная терапия (капецитабин и лапатиниб) была продолжена с редукцией дозы капецитабина до 1500 мг/м²/сут в связи с ладонно-подошвенным синдромом 2–3 ст. Через 1 год было отмечено уменьшение размеров очага в головном мозге, его размеры составляли около 1,0 см. Прочие метастатические очаги – без признаков прогрессирования.

В январе 2016 г. было выявлено прогрессирование экстракраниальных проявлений болезни за счет появления множественных новых метастазов в костях, увеличения размеров метастазов в легких. Лапатиниб и капецитабин были отменены, назначена терапия 3-й линии винорелбином 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни и трастузумабом 8 мг/кг нагрузочная доза, далее 6 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. Продолжила получать золедроновую кислоту 4 мг в/в 1 раз в 3 мес. Через 3 мес., в марте 2016 г., было выявлено увеличение двух очагов в левом легком, которые продолжали незначительно расти вплоть до сентября 2018 г. на фоне продолжающейся лекарственной

терапии винорелбином и трастузумабом. В октябре 2018 г. проведена лучевая терапия этих очагов в легких (РОД 7–7,5 Гр, СОД 35–37,5 Гр), после чего к схеме лечения винорелбином и трастузумабом был добавлен лапатиниб в дозе 750 мг/сут ежедневно. В ноябре 2018 г. появились жалобы на боли в нижней челюсти слева. Был верифицирован остеонекроз фронтальных отделов и левой половины тела нижней челюсти, в связи с чем была отменена золедроновая кислота. На момент последнего контрольного обследования в марте 2019 г. все метастатические очаги стабильны, размер очага в головном мозге составляет 1,4 см. В настоящий момент пациентка получает химиотерапию винорелбином, трастузумабом и лапатинибом в прежних дозах. Переносит удовлетворительно.

Таким образом, данный клинический случай лечения больной первично метастатическим HER2-положительным РМЖ является примером рационального сочетания системных и локальных методов лечения. В течение почти 2,5 года проявления болезни удавалось контролировать с помощью комбинации трастузумаба с тамоксифеном (т. е. без химиотерапии). Комбинация лапатиниба и капецитабина в сочетании с локальными (лучевыми) методами лечения позволила длительно (в течение более 3 лет) контролировать экстракраниальные метастазы и очаг в головном мозге. Двойная анти-HER2 блокада трастузумабом и лапатинибом в сочетании с винорелбином осуществляет контроль заболевания на протяжении последних 6 мес. В общей сложности лечение пациентки с первично метастатическим HER2-положительным РМЖ продолжается 9 лет, в т. ч. в течение 7 лет присутствует метастатическое поражение головного мозга. Максимальное использование терапевтических возможностей каждого из использованных препаратов позволило к этому сроку лечения сохранить в резерве высокоэффективные лекарственные средства (анти-HER2, химиотерапевтические, эндокринные).



Поступила/Received 25.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vignea F.D., Lai P., Sawaya R.E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22:2865–72.
- Tsukada Y., Fouad A., Pickren J.W., Lane W.W. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer.* 1983;52:2349–54.
- Evans A.J., James J.J., Cornford E.J., Chan S.Y., Burrell H.C., Pinder S.E. et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004;16:345–9.
- Duchnowska R., Loibl S., Jassem J. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treatment Reviews.* 2018;67:71–77.
- Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюлядин С. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2018;8:113–144. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T. Yu., Tyulyandin S. A. et al. Practical recommendations for the treatment of invasive breast cancer. *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2.* 2018;8:113–144.] (In Russ.)
- Rohatgi N., Munshi A., Bajpai P. et al. Practical consensus recommendations on Her2 +ve breast cancer with solitary brain mets. *South Asian J Cancer.* 2018;7(2):118–122.
- Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G., Brouwers A.H., Jager P.L., de Jong J.R. et al. Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(5):586–92.
- Tamura K., Kurihara H., Yonemori K., Tsuda H., Suzuki J., Kono Y. et al. 64Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(11):1869–75.
- Brufsky A.M., Mayer M., Rugo H.S., Kaufman P.A., Tan-Chiu E., Tripathy D. et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from register. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4834–43.
- Bartsch R., Rottenfusser A., Wenzel C., Dieckmann K., Pluschnig U., Altortaj G. et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J NeuroOncol.* 2007;85(3):311–7.
- Yap Y.S., Cornelio G.H., Devi B.C., Khorprasert C., Kim S.B., Kim T.Y. et al. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1075–82.
- Park B.B., Uhm J.E., Cho E.Y., Choi Y.L., Ji S.H., Nam D.H. et al. Prognostic factor analysis in patients with brain metastases from breast cancer: how can we improve the treatment outcomes? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(4):627–33.
- Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C., Younger J., Come S.E., Ewend M. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human

СИНЕРГИЗМ В СТРЕМЛЕНИИ ПРОДЛИТЬ ЖИЗНЬ

пациентам с HER2+ pPMЖ

Тайверб® + капецитабин¹

Тайверб® + летрозол¹

Тайверб® + трастузумаб¹
вертикальная двойная блокада



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТАЙВЕРБ®

Примечание для врачей. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по применению.

Лаплатиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг.

Регистрационный номер: ЛСР-000782/08

Показания: Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2): в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксаны, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы. Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2): в комбинации с трастузумабом у пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов, с прогрессированием на фоне или после терапии трастузумабом в комбинации с химиотерапией, применявшейся по поводу метастатического рака молочной железы. Метастатический гормонозависимый рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu (ErbB2): в комбинации с ингибитором ароматазы у пациенток в постменопаузе. Нет данных относительно эффективности этой комбинации по сравнению с трастузумабом в комбинации с ингибитором ароматазы или химиотерапией для данной популяции пациентов. **Способ применения и дозы:** Лаплатиниб в комбинации с капецитабином: 1250 мг 1 р/д в сочетании с капецитабином 2000 мг/м²/день в 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла терапии Лаплатиниб в комбинации с трастузумабом: 1000 мг 1 р/д, в сочетании с трастузумабом 4 мг/кг, в виде внутривенной нагрузочной дозы, затем 2 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю. Лаплатиниб в комбинации с ингибитором ароматазы: 1500 мг 1 р/д, летрозол 2,5 мг 1 р/д. В случае возникновения нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, снижение дозы или отмена лечения. **Особые группы пациентов: Дети:** Нет данных. **Пожилые (>65 лет):** Недостаточно данных о применении лаплатиниба у пациентов старше 65 лет. В целом различий по безопасности или эффективности в зависимости от возраста не наблюдалось. **Нарушение функции почек:** Маловероятно, что будет требоваться коррекция режима дозирования. **Тяжелое нарушение функции печени:** Применять с осторожностью и/или в сниженной дозе. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к лаплатинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения).

Специальные указания и меры предосторожности: Кардиотоксичность: В случае риска снижения функции левого желудочка следует применять с осторожностью. Исходная оценка ФВЛЖ и мониторинг в ходе лечения. ФВЛЖ должен быть в пределах нормальных значений, установленных данным учреждением, до начала лечения. Применять с осторожностью у пациентов, у которых имеется или возможно удлинение интервала QTc. **Интерстициальная болезнь легких и пневмонит:** Мониторинг симптомов, указывающих на интерстициальное заболевание легких/пневмонит. **Гепатотоксичность:** Мониторинг показателей функции печени до начала лечения, каждые 4-6 недель в ходе лечения, а также по клиническим показаниям. Снижение дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции печени в анамнезе. Отмена у пациентов, у которых развивается тяжелая гепатотоксичность. Повторное лечение лаплатинибом не допустимо. **Диарея:** Рекомендуется выявление на ранних этапах и своевременное начало лечения. Если диарея сохраняется на протяжении более 24 часов, при этом отмечается лихорадка или нейтропения 3-4 степени, лечение следует прервать или прекратить. **Тяжелые кожные реакции:** Сообщалось о развитии тяжелых кожных реакций. При подозрении на многоформную эритему, либо жизнеугрожающие реакции, например синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, лечение следует прекратить.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом: Следует пользоваться адекватными методами контрацепции и избегать беременности во время терапии лаплатинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания. **Беременность:** применение препарата противопоказано. Грудное вскармливание: применение препарата противопоказано. **Нежелательные реакции: Монотерапия:** Очень частые (≥10%): анорексия, диарея, которая может привести к дегидратации, тошнота, рвота, кожная сыпь, слабость. Частые (1 - 10%): снижение фракции выброса левого желудочка, поражение ногтей, включая паронихию. Нечастые (0,1 - 1%): интерстициальная болезнь легких/пневмонит, гипербилирубинемия, гепатотоксичность. Редкие (0,01 - 0,1%): реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию. **Дополнительные нежелательные реакции при применении лаплатиниба в комбинации с Капецитабином:** Очень частые (≥10%): диспепсия, сухость кожи, стоматит, запор, боль в животе, синдром ладонно-подошвенной эритематозной сыпи, воспаление слизистой оболочки полости рта, боль в конечностях, боль в спине, бессонница. Частые (1 - 10%): головная боль. **Летрозолом:** Очень частые (≥10%): носовое кровотечение, алоpecia, сухость кожи. **Нежелательные реакции из спонтанных сообщений (частота неизвестна):** Желудочковая аритмия/желудочковая тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT по данным электрокардиографии (ЭКГ). Тяжелые нежелательные явления со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. **Взаимодействие:** Требуется осторожность при комбинации с ингибиторами и индукторами CYP3A4 (кетоназолом, итраконазолом или грейфрутовым соком, рифампицином, карбамазепином или фенитоином). У пациентов, ранее получавших ингибитор протонной помпы (эзомепразол). Вступает в конкурентное взаимодействие с препаратами для приема внутрь, имеющими узкое терапевтическое окно, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C8 Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы, С паклитакселем. С иринотеканом. С доцетакселем, что увеличивает частоту развития доцетаксель-индуцированной нейтропении. Нельзя исключить, что лаплатиниб повлияет на фармакокинетику субстратов белка резистентности рака молочной железы (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина). Взаимодействие с пищей, принимать по меньшей мере за час до или через час после еды.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тайверб

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



ООО «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

1156026/Tyverb/All/05.19/0

Тайверб®
лаплатиниб

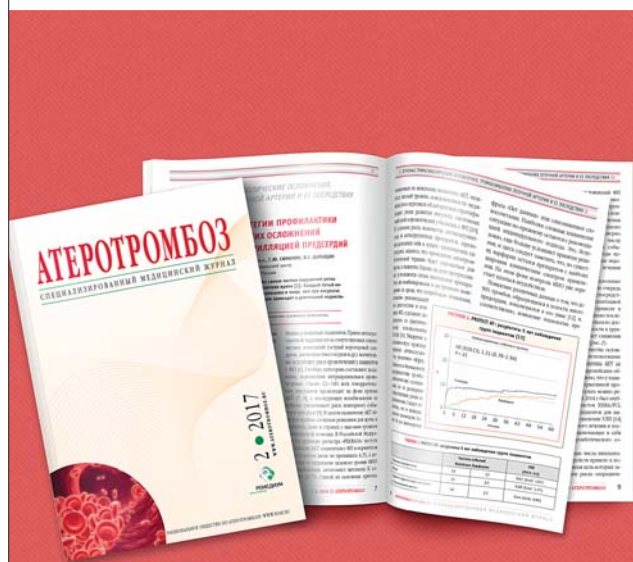
- epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(12):1993–9.
14. Lin N.U., Dieras V., Paul D., Llossignol D., Christodoulou C., Stemmler H.J. et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(4):1452–9.
 15. Sutherland S., Ashley S., Miles D., Chan S., Wardley A., Davidson N. et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience. *Br J Cancer*. 2010;102(6):995–1002.
 16. Metro G., Foglietta J., Russillo M., Stocchi L., Vidiri A., Giannarelli D. et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol*. 2011;22(3):625–30.
 17. Lin N.U., Eierman W., Greil R., Campone M., Kaufman B., Stepleski K. et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neuro-Oncol*. 2011;105(3):613–20.
 18. Bachelot T., Romieu G., Campone M., Dieras V., Cropet C., Dalenc F. et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):64–71.
 19. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733–2743.
 20. Cameron D., Casey M., Press M., Lindquist D., Pienkowski T., Romieu C.G. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3):533–43.
 21. Pivot X., Manikhas A., Zurawski B., Chmielowska E., Karaszewska B., Allerton R. et al. CEREBEL (EGF111438): a phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(14):1564–73.
 22. Shawky H., Tawfik H. All-oral combination of lapatinib and capecitabine in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer: phase II study. *J Egypt Natl Cancer Inst*. 2014;26:187–94.
 23. Lin N.U., Freedman R.A., Ramakrishna N., Younger J., Storniolo A.M., Bellon J.R. et al. A phase I study of lapatinib with whole brain radiotherapy in patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:405–14.
 24. Christodoulou C., Kalogera-Fountzila A., Karavasilis V., Kouvatsos G., Papandreou C.N. et al. Lapatinib with whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast and non-small cell lung cancer: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *J Neurooncol*. 2017;134:443–51.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



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



ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

МОСКВА / 23-27 сентября/ 2019

- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-регистру
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастерклассы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торако-абдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

Организаторы



ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



МНИОИ им. П.А.Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России



Научно-исследовательский институт
урологии им. Н.А. Лопаткина
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Медицинский радиологический
научный центр им. А.Ф. Цыба
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Ассоциация организаторов
здравоохранения
в онкологии

По вопросам участия обращайтесь: Юлия Протасова, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146
E-mail: info@forum-forlife.ru

► www.forum-forlife.ru

Клинический пример повышения эффективности паклитаксела во 2-й линии лечения

ПУТЕМ ЕГО КОМБИНАЦИИ С РАМУЦИРУМАБОМ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Т.А.ТИТОВА, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Титова Татьяна Александровна – врач отделения химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант третьего года обучения; тел.: +7(915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Артамонова Елена Владимировна – д.м.н.; заведующая отделением химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Бесова Наталья Сергеевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Низкая эффективность цитостатической терапии при мРЖ привела к активному изучению роли молекулярных мишеней в канцерогенезе РЖ. Рамуцирумаб – единственный ингибитор неоангиогенеза, продемонстрировавший свою противоопухолевую активность при мРЖ как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом. Клинический случай демонстрирует пример длительного (26+ месяцев) ответа на терапию паклитакселом после его комбинации с рамуцирумабом при приемлемом профиле токсичности, который позволил сохранить качество жизни и социальную активность пациента.

Ключевые слова: рак желудка, рамуцирумаб, вторая линия лечения, ангиогенез

Для цитирования: Титова Т.А., Артамонова Е.В., Бесова Н.С. Клинический пример повышения эффективности паклитаксела во 2-й линии лечения путем его комбинации с рамуцирумабом при диссеминированном раке желудка. *Медицинский совет*. 2019; 10: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-136-140>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical example of enhancing efficacy of paclitaxel by combining it with ramuchirumabin

IN THE SECOND-LINE CHEMOTHERAPY OF DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Tatiana A. TITOVA, Elena V. ARTAMONOVA, Natalia S. BESOVA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Titova Tatiana Aleksandrovna – Physician, Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Artamonova Elena Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.); Head of Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Besova Natalia Sergeevna – Cand. of Sci. (Med.); Head of Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

ABSTRACT

The low efficacy of cytostatic therapy in mGC led to an active study of the role of molecular targets in the carcinogenesis of GC. Ramucirumab is the only neoangiogenesis inhibitor, which demonstrated its antitumor activity both as monotherapy and in combination with paclitaxel in patients with mGC. A clinical case demonstrated an example of a long-term (26+ months) response to paclitaxel therapy after it was combined with ramucirumab with an acceptable toxicity profile, which allowed a patient to participate in social activities and maintain quality of life.

Keywords: gastric cancer, ramucirumab, second line treatment, angiogenesis

For citing: Titova T.A., Artamonova E.V., Besova N.S. Clinical example of enhancing efficacy of paclitaxel by combining it with ramuchirumabin in the second-line chemotherapy of disseminated gastric cancer. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-136-140>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-ю позицию среди причин смерти онкологических больных [1]. В мире около 45% впервые диагностированного РЖ является местнораспространенным и/или метастатическим (мРЖ), в Российской Федерации РЖ на III стадии выявляется в 23,6% случаев, на IV стадии – в 40,3% случаев [2].

Низкая продолжительность жизни больных и недостаточная эффективность цитостатической терапии при мРЖ привела к активному поиску молекулярных мишеней, воздействие на которые способствовало бы улучшению результатов лечения. Однако ингибирование сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора фактора роста фибробластов, PIK3CA и PARP не повысило результативность терапии, так как ни один из препаратов-блокаторов этих сигнальных путей не показал значимой противоопухолевой активности. Единственным эффективным препаратом таргетной терапии оказался блокатор HER2-рецепторов трастузумаб, комбинация которого с химиотерапией при HER2-позитивном мРЖ позволила увеличить медиану общей выживаемости (МОВ) больных с 11,1 до 13,8 мес. [3].

Неоангиогенез играет важную роль в росте и метастазировании РЖ. Высокий уровень VEGF-A в крови больных мРЖ ассоциируется с агрессивным течением болезни, устойчивостью к цитостатической терапии и короткой продолжительностью жизни больных.

Рамуцирумаб является антителом, связывающимся с рецептором сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR 2) на поверхности эндотелиоцитов. Связь рамуцирумаба с VEGFR 2 предотвращает его взаимодействие с лигандами VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D, что приводит к ингибированию пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, следовательно, к нарушению процесса неоангиогенеза в опухолевой ткани.

Рамуцирумаб – единственный ингибитор неоангиогенеза, продемонстрировавший свою противоопухолевую активность при мРЖ как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом. В исследовании III фазы RAINBOW показано, что добавление рамуцирумаба к паклитакселу во второй линии лечения мРЖ увеличивает МОВ больных в сравнении с монотерапией паклитакселом с 7,36 мес. (95% ДИ 6,3–8,4) до 9,63 мес. (95% CI 8,6–10,8) ($p < 0,017$; OR = 0,807; 95% ДИ: 0,678–0,962). Частота развития клинически значимой токсичности режимов сопоставима: в группе паклитаксела побочные эффекты стали причиной прекращения лечения у 11,3% больных, в группе рамуцирумаба с паклитакселом – в 11,8% случаев [4]. Таким образом, комбинация паклитаксела с рамуцирумабом позволила не только увеличить продолжительность жизни больных мРЖ, но и сохранить качество жизни.

Клиническое наблюдение

В мае 2011 г. больной Z. 59 лет обратился в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ.

Из анамнеза было известно, что 02.03.2011 г. в Свердловском областном онкологическом диспансере по поводу РЖ пациенту была выполнена гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода, хвоста поджелудочной железы, резекция ножек и участка диафрагмы в связи с ее метастатическим поражением, спленэктомия, лимфодиссекция в объеме Д2. Послеоперационный период осложнился острым деструктивным панкреатитом, купированным консервативно. Для решения вопроса о дальнейшей лечебной тактике пациент был направлен в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ.

При пересмотре гистологических препаратов под №17139/2011 был подтвержден диагноз высокодифференцированной аденокарциномы желудка с инвазией всех его слоев, ростом в клетчатку и ножки диафрагмы, а также метастатическая природа очагов на диафрагме. При иммуногистохимическом исследовании экспрессии HER2/neu на опухолевых клетках не обнаружено (с-erbB-2 Oncoprotein, Dako, A0485, уровень экспрессии 0).

По данным компьютерной томографии (КТ) от 16.05.2011 г., в паренхиме обоих легких определялись множественные метастазы различной величины до 5–6 мм, в нижних долях обоих легких отмечались прикорневые участки диффузного уплотнения паренхимы за счет множественных мелких узелков – лимфангит. В области средостения и в прикорневых областях выявлялись множественные лимфатические узлы до 1,0 см, вероятно, метастатической природы. Печень была без явных метастатических изменений. Свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости не было.

На основании полученных данных больному был установлен диагноз: высокодифференцированная HER2-негативная аденокарцинома кардиоэзофагеального перехода с инвазией диафрагмы, множественные метастазы в обоих легких, опухолевый лимфангит в нижних долях обоих легких, метастазы по брюшине.

На момент обращения в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина больной предъявлял жалобы на слабость 2-й степени, жидкий стул 2–3 раза в день. ECOG статус 1.

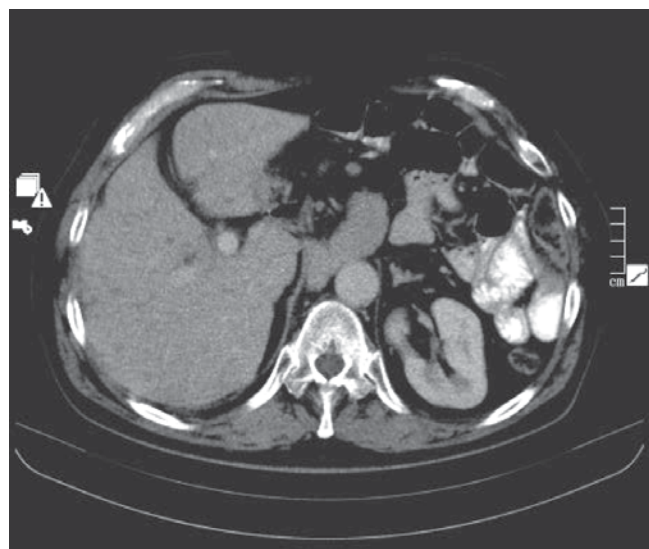
Тактика лечения была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме: учитывая распространенность процесса, общее состояние, наличие острого панкреатита в послеоперационном периоде, пациенту показана химиотерапия 1-й линии по схеме FOLFOX-4.

С мая 2011 г. по сентябрь 2011 г. больному проведено 12 циклов химиотерапии по схеме FOLFOX-4. Лечение перенес без клинически значимой токсичности. При контрольной КТ грудной клетки от 11.07.2011 г. и 22.09.2011 г. картина описанных ранее изменений в легких, области средостения и плевральных полостях оставалась без динамики.

Таким образом, максимальным достигнутым эффектом лечения была стабилизация болезни.

С октября 2011 г. по декабрь 2016 г. пациент получал поддерживающую терапию капецитабином по 2500 мг/м²/сут с 1 по 14 дни каждого 21-дневного цикла без клинически значимой токсичности.

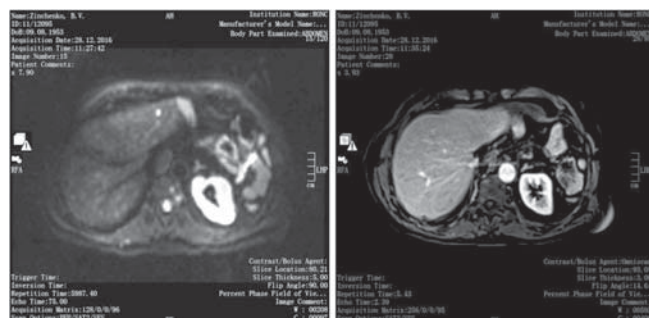
- **Рисунок 1.** КТ брюшной полости от 12.12.2016 г.
- **Figure 1.** Abdominal CT scan of December 12, 2016



При контрольном КТ от 12.12.2016 г.: картина описанных ранее изменений в легких, области средостения и плевральных полостях оставалась без динамики, но отмечено появление множественных до 1 см очагов в обеих долях печени (рис. 1). Опухолевые маркеры РЭА и СА-19.9 оставались в пределах референсных значений.

Для уточнения генеза очаговых изменений в паренхиме печени 28.12.2016 г. больному выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) печени, при которой был подтвержден метастатический характер очагов (рис. 2).

- **Рисунок 2.** МРТ брюшной полости от 28.12.2016 г.
- **Figure 2.** Abdominal MRI scan of December 28, 2016

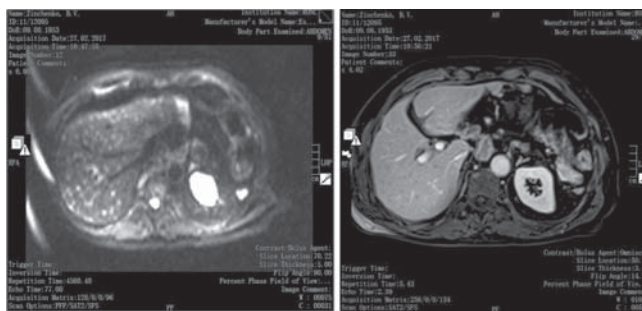


Учитывая прогрессирование болезни на фоне терапии фторпиримидинами, распространенность метастатического процесса и удовлетворительное общее состояние больного, расцененное как ECOG = 0, пациенту была рекомендована вторая линия химиотерапии по схеме: паклитаксел по 80 мг/м² в 1, 8, 15 дни каждые 28 дней.

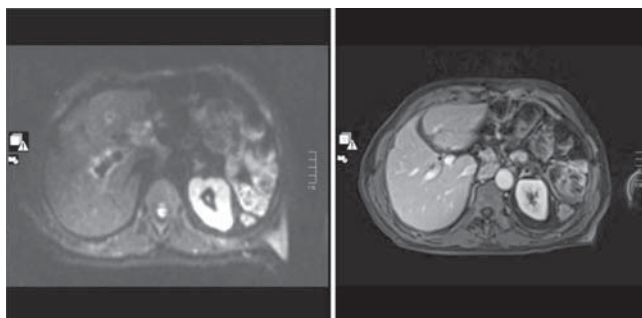
С 09.01.2017 г. по 25.02.2017 г. было проведено 2 цикла лечения, после которых при контрольной МРТ от 27.02.2017 г. была отмечена отрицательная динамика в виде появления новых мелких метастазов в печени (рис. 3).

Тактика дальнейшего лечения обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме: учитывая низкую чувстви-

- **Рисунок 3.** МРТ печени от 27.02.2017 г.
- **Figure 3.** Liver MRI scan of February 27, 2017



- **Рисунок 4.** МРТ печени от 27.07.2017 г.: частичная регрессия метастазов
- **Figure 4.** Liver MRI scan of July 27, 2017: partial regression of metastases



тельность заболевания к цитостатической терапии, ограниченные резервы лечения, удовлетворительное общее состояние больного (ECOG = 0), рекомендована модификация режима: паклитаксел по 80 мг/м² в/в кап. в 1, 8, 15 дни в комбинации с рамуцирумабом по 8 мг/кг в/в кап. в 1 и 15 дни каждые 28 дней до прогрессирования болезни или до непереносимой токсичности.

При обследовании больного после 4 циклов терапии, по данным МРТ от 27.07.2017 г., была выявлена выраженная положительная динамика – очаги в печени практически перестали определяться, сохранялись единичные образования до 1 см в диаметре (рис. 4). В соответствии с критериями RECIST 1.1 была зарегистрирована частичная регрессия опухоли: уменьшение размеров метастазов в печени на 80%. В связи с достигнутым эффектом было рекомендовано продолжение лечения по прежней схеме.

С 01.03.2017 г. по 25.04.2019 г. больному проведено 25 циклов лекарственной терапии 2-й линии паклитакселем в комбинации с рамуцирумабом с подтверждением и сохранением достигнутого эффекта лечения (рис. 5).

По данным МРТ от 12.02.2019 г. в печени сохраняются единичные метастатические очаги без динамики.

Переносимость режима была удовлетворительной.

Первые 20 циклов терапии были проведены в полных дозах. Из побочных эффектов были зарегистрированы носовые кровотечения 1–2-й степени, полинейропатия 1-й степени, нейтропения 2-й степени и протеинурия 1-й степени. Побочные явления были контролируемыми и не влияли существенно на качество жизни пациента.

● **Таблица.** Отношение рисков, полученное при сравнении общей выживаемости больных мРЖ на различных режимах терапии 2-й линии

● **Table.** Hazard ratios obtained by comparing the overall survival of patients with MGC who received different therapeutic schemes of second-line treatment

| | Отношение рисков (Доверительный интервал 95%) | | | | |
|---------------------------|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | BSC* | Доцетаксел | Паклитаксел | Иринотекан | FOLFIRI |
| Паклитаксел + рамудирумаб | 0,34 (0,17–0,71) | 0,51 (0,23–1,13) | 0,81 (0,68–0,96) | 0,71 (0,52–0,99) | 0,86 (0,45–1,65) |

BSC – оптимальная симптоматическая терапия

На 21-м цикле лечения была отмечена нейтропения 3-й степени, требующая увеличения межкурсовых интервалов, в связи с чем была выполнена редукция разовой дозы паклитаксела до 70 мг/м².

В настоящее время лечение продолжено.

Длительность частичной регрессии опухоли на терапии 3-й линии рамудирумабом с паклитакселом составляет 26+ месяцев, выживаемость без прогрессирования – 28+ месяцев.

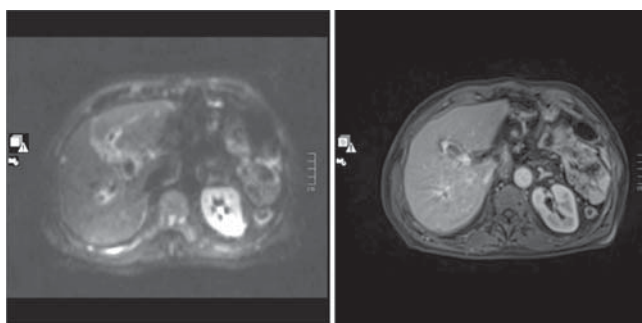
ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор второй линии терапии мРЖ зависит от общего состояния больного, функционального возраста, социальной адаптации больного, распространенности опухолевого процесса и сохраняющейся токсичности от предшествующих курсов химиотерапии.

На основании результатов, полученных в исследовании RAINBOW, комбинация паклитаксела с рамудирумабом была рекомендована в качестве стандарта второй линии лечения больных мРЖ. Режим обладает высокой

● **Рисунок 5.** МРТ печени от 12.02.2017 г. – сохранение частичной регрессии метастазов

● **Figure 5.** Liver MRI scan of February 12, 2017 – preservation of partial regression of metastases

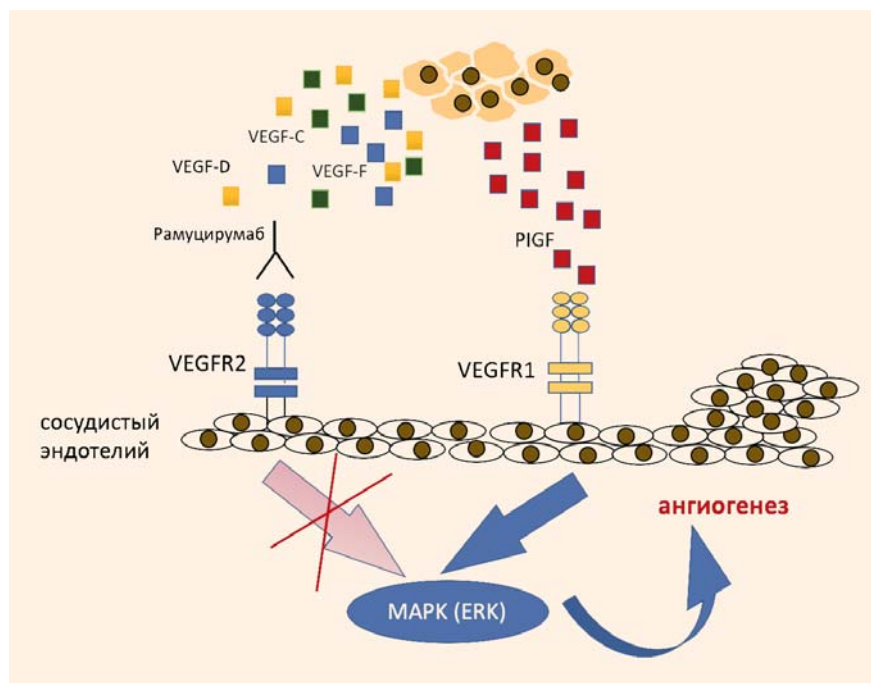


эффективностью и приемлемой токсичностью, но требует от пациента дисциплины и соблюдения графика лечения.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможность повышения эффективности паклитаксела во второй линии лечения мРЖ путем его комбинации с рамудирумабом. Результаты метаанализа 2017 г. показали, что именно комбинация паклитаксела с рамудирумабом при сравнении с другими режимами 2-й линии лечения позволяет максимально снизить риск смерти у больных мРЖ (табл.) [5].

● **Рисунок 6.** Механизм развития резистентности к рамудирумабу при высоком уровне PIGF в плазме крови больных

● **Figure 6.** The mechanism of resistance to ramucirumab in patients with high plasma PIGF levels



Пока еще не определены биомаркеры, позволяющие выделить когорту пациентов мРЖ, отвечающую на терапию рамудирумабом. Согласно результатам исследования Natsume M. с соавт. [6], при лечении рамудирумабом у больных с высоким уровнем плацентарного фактора роста (PIGF) статистически значимо ниже как МВБП [169 дней против 56 (p = 0,016)], так и МОВ [422 дня против 243 (p=0,046)]. Возможной причиной резистентности мРЖ с высоким уровнем PIGF к терапии рамудирумабом может являться высокая аффинность PIGF к рецептору VEGFR-1, что приводит к активации MAPK/ ERK сигнального пути (рис. 6).

В нескольких публикациях была проведена попытка выделения клиничко-морфологических факторов, влияющих на эффективность рамуцирумаба в монотерапии или в комбинации с паклитакселом у больных МРЖ. С низкой эффективностью рамуцирумаба статистически значимо ассоциировались такие факторы, как наличие неудаленной первичной опухоли, перитонеальная диссеминация, асцит, наличие трех и более зон отдаленного метастазирования, снижение массы тела более чем на 10% в течение 3 месяцев, предшествовавших началу терапии рамуцирумабом, низкая дифференцировка опухоли и про-

грессирование болезни в течение первых 6 месяцев от начала 1-й линии лечения [7]. Что касается нашего пациента, то ни одного клиничко-морфологического фактора неблагоприятного прогноза у него выявлено не было.

Данный клинический случай демонстрирует пример длительного ответа высокодифференцированной HER2-негативной аденокарциномы желудка без неблагоприятных прогностических факторов на терапию паклитакселом в результате его комбинации с рамуцирумабом при приемлемой токсичности, позволяющей больному сохранять качество жизни и социальную активность.

Поступила/Received 23.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2018;0:1-31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at cancerjournal.com.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [The state of cancer care in Russia, 2016. Under the editorship of A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: Herzen Moscow Cancer Research Institute – a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia, 2017.] (In Russ).
3. 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.
4. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.-C., Bodoky G., Shimada Y., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1224–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
5. Büyükkaramikli N.C., Blommestein H.M., Riemsma R. et al. Ramucirumab for Treating Advanced Gastric Cancer or Gastro-
6. Oesophageal Junction Adenocarcinoma Previously Treated with Chemotherapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2017 Dec;35(12):1211–1221. doi: 10.1007/s40273-017-0528y.
7. Makoto Natsume, Takaya Shimura, Hiroyasu Iwasaki, Yusuke Okuda et al. Placental growth factor is a predictive biomarker for ramucirumab treatment in advanced gastric cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03817-2>.
8. Fuchs C.S., Muro K., Tomasek J., et al. 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.



www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

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

ГК «Ремедиум» уже 20 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

КЛИФАР-ГОСЗАКУПКИ



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- ▶ Поиск более чем по 80 информационным показателям
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- ▶ Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- ▶ Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- ▶ Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- ▶ Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- ▶ Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25 • cliphar@remedium.ru • www.cliphar.ru
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

Клинический опыт эффективного использования паллиативной таргетной терапии

У ПАЦИЕНТКИ С EGFR-ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО

Л.М. КОГОНИЯ, Е.В. МАРКАРОВА, Г.А. СТАШУК, М.М. БЯХОВА, М.М. АХМЕТОВ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Информация об авторах:

Когония Лали Михайловна – д.м.н., профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36; e-mail: lali51@yandex.ru

Маркарова Екатерина Васильевна – к.м.н., врач-онколог хирургического отделения консультативно-диагностического центра, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ассистент кафедры онкологии и торакаль-

ной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36; e-mail: katemarkarova@mail.ru

Сташук Галина Александровна – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; главный научный сотрудник рентгенологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследователь-

ский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36; e-mail: stashukmoniki@mail.ru

Бяхова Мария Михайловна – к.м.н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36; e-mail: biakhovamm@mail.ru

Ахметов Мажекен Максutowич – к.м.н., доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(495) 631-73-36

РЕЗЮМЕ

Представлен опыт эффективного использования блокатора EGFR II поколения в паллиативной таргетной терапии EGFR-отрицательной аденокарциномы легкого. Применение препарата афатиниб в 5-й линии паллиативной терапии EGFR-отрицательной аденокарциномы легкого позволило достичь выраженной положительной динамики в легких, улучшить качество жизни пациентки.

Ключевые слова: рак легкого, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого, мутация EGFR, химиотерапия, таргетная терапия, эффективность, качество жизни, побочные явления

Для цитирования: Когония Л.М., Маркарова Е.В., Сташук Г.А., Бяхова М.М., Ахметов М.М. Клинический опыт эффективного использования паллиативной таргетной терапии у пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легкого. *Медицинский совет*. 2019; 10: 142-145. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-142-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical experience of effective use of palliative targeted therapy

IN A PATIENT WITH EGFR-NEGATIVE LUNG ADENOCARCINOMA

Lali M. KOGONIA, Ekaterina V. MARKAROVA, Galina A. STASHUK, Maria M. BYAKOVA, Mazheken M. AKHMETOV

State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»: 129110, Russia, Moscow, Schepkina, 61/2, Bldg. 1, Administrative entrance

Author credentials:

Kogonia Lali Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel.: +7(495) 631-73-36; e-mail: lali51@yandex.ru

Markarova Ekaterina Vasilievna – Dr. of Sci. (Med.), Oncologist of Surgery Department, Diagnostic Center, Professor of Chair for Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; Teaching Assistant of Chair for Oncology

and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel.: +7(495) 631-73-36; e-mail: katemarkarova@mail.ru
Stashuk Galina Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Radiodiagnosis, Faculty of Continuing Medical

Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute». Principal Researcher of Radiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»;

tel.: +7(495) 631-73-36; e-mail: stashukmoniki@mail.ru)
Byakhova Maria Mikhailovna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Anatomic Pathology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel.: +7(495)

631-73-36; e-mail: biakhovamm@mail.ru
Akhmetov Mazheken Maksutovich – Cand. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»; tel.: +7(495) 631-73-36

ABSTRACT

The article describes the experience in effective use of the second-generation EGFR II blocker in palliative target therapy of EGFR-negative lung adenocarcinoma. The use of afatinib in the fifth-line palliative therapy of EGFR-negative lung adenocarcinoma allowed us to achieve a significant positive response to therapy in the lungs and improve the patient's quality of life.

Keywords: lung cancer, adenocarcinoma, non-small cell lung cancer, EGFR mutation, chemotherapy, targeted therapy, efficacy, quality of life, side effects

For citing: Kogonia L.M., Markarova E.V., Stashuk G.A., Byakova M.M., Akhmetov M.M. Clinical experience of effective use of palliative targeted therapy in a patient with EGFR-negative lung adenocarcinoma. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 142-145. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-142-145>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является самой распространенной формой рака легкого, составляя около 80% всех случаев заболевания [1, 3]. Основным гистоморфологическим типом НМРЛ является аденокарцинома, на долю которой приходится 40% случаев рака легкого.

В последние 20 лет обнаружение мутации гена (делеция в 19 экзоне – Del19 и точечная замена в 21 экзоне – L858R) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), встречающейся у 9–20% больных НМРЛ в европейской популяции и у 25–40% в азиатской, позволило диагностировать опухоли легкого, пролиферативная активность которых зависит от EGFR-сигнального пути [4, 6]. EGFR сверхэкспрессирует в 80% случаев НМРЛ, и его мутации считаются важными факторами развития НМРЛ. Активация EGFR инициирует фосфорилирование внутренней части рецепторов тирозинкиназы, а затем приводит к пролиферации клеток и подавлению апоптоза посредством активации внутриклеточного пути. У пациентов с мутациями в гене EGFR значительно увеличена чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы [2, 6]. Активирующие мутации гена EGFR у пациентов с аденокарциномой легкого в РФ отмечаются в 13% случаев [5].

Однако, несмотря на достижения последних лет в диагностике и лечении, 5-летняя выживаемость больных с аденокарциномой легких все еще остается низкой [1, 7]. Поэтому существует значительная потребность в поиске новых терапевтических подходов для лечения аденокарциномы легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представляем описание клинического случая ведения пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легких. Учитывая неэффективность 4 линий предшествующей химиотерапии, пациентке была рекомендована терапия афатинибом в качестве 5-й линии лечения.

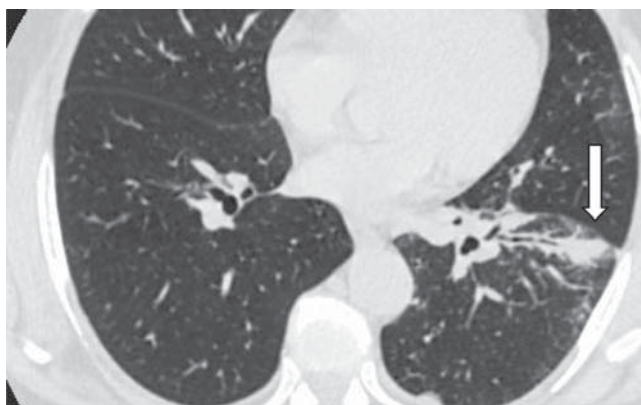
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Из анамнеза известно, что с 03.2015 г. больная стала предъявлять жалобы на сухой кашель, тупую боль в левой половине грудной клетки, повышенное потоотделение, резкую слабость, сниженный аппетит, похудение на 4 кг за 2 месяца. Через 2 месяца с момента появления первых жалоб больная обратилась в Коломенский противотуберкулезный диспансер МО, поликлинику по месту жительства (04.2015–05.2015 г.), где при МСКТ и КТ ОГК было выявлено очагово-инфильтративное образование нижней доли левого легкого с диссеминацией в окружающую ткань нижней и верхней долей левого легкого (рис. 1).

09.06.2015 г. больная с ECOG 1–2 была госпитализирована в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где 22.06.15 г. была выполнена атипичная резекция нижней доли левого легкого: на операции выявлена диссемина-

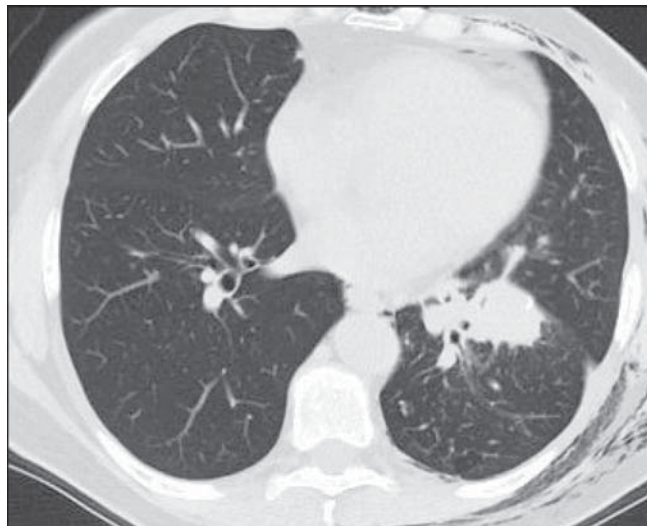
● **Рисунок 1.** Очагово-инфильтративное образование нижней доли левого легкого с диссеминацией в окружающую ткань нижней и верхней долей левого легкого

● **Figure 1.** Focal-infiltrating mass in the left lower lobe with dissemination into the surrounding tissue of the left lower and upper lobes



● **Рисунок 2.** Продолженный рост периферической опухоли с распространением инфильтрации на корень легкого, по ходу междолевой плевры, мтс в легочную ткань

● **Figure 2.** Continued growth of a peripheral tumour with extension of infiltration to the root of the lung, along the interlobar pleura, metastases into the lung tissue



ция в нижней доле левого легкого, по париетальной плевре, по диафрагме (канцероматоз). Гистоморфологическое исследование и данные ИГХ-исследования №28477/84: аденокарцинома. Также было выполнено исследование на EGFR-мутацию: результат отрицательный.

Через месяц после операции, 21.07.2015 г., больной выполнено контрольное КТ-исследование органов грудной клетки, где было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде продолженного роста периферической опухоли с распространением инфильтрации на корень легкого, по ходу междолевой плевры, обнаружены метастазы (мтс) в легочную ткань (рис. 2).

С учетом анамнеза заболевания, распространенной стадии опухолевого процесса, гистоморфологической формы и данных ИГХ больной по месту жительства было назначено 6 курсов паллиативной ХТ по схеме ЕР (с 07.2015 г. по 12.2015 г.). В результате проведенных 6 курсов ХТ, согласно данным контрольных КТ-исследований органов грудной клетки (от 10.2015 г. и 12.2015 г.), появилась положительная динамика изменений в прикорневой зоне нижней доли легкого и по ходу междолевой плевры. «Свежих» очаговых изменений в легочной ткани не было выявлено.

Позднее, при скинтиграфии костей скелета от 12.02.2016 г. были выявлены бессимптомные очаги поражения в 8, 9-м грудных и 3-м поясничном позвонках, в 4-м ребре слева, по поводу чего пациентке с 03.2016 г. проводилась терапия бисфосфонатами (Зомета). Процесс в костях был расценен как прогрессирование опухолевого процесса, поэтому с 03.2016 г. по 10.2016 г. больной было проведено с удовлетворительной переносимостью 6 курсов 2-й линии паллиативной ХТ по схеме: Пеметрексед + Карбоплатин.

В ноябре 2016 г. состояние больной значительно ухудшилось: в большей степени стала беспокоить слабость,

появилась одышка при любой физической нагрузке. В связи с резким ухудшением состояния пациентке с 11.2016 г. по 02.2017 г. было проведено 4 курса 3-й линии паллиативной ХТ: доцетаксел + цисплатин. В процессе ХТ наблюдались побочные явления в виде многократной рвоты, падения АД, в связи с чем пациентка отказалась от дальнейшего ее проведения.

Через 4 месяца при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки (22.06.2017 г.) выявлено прогрессирование в виде милиарной диссеминации (рис. 3).

С 07.2017 г. по 10.2017 г. больной было проведено 3 курса 4-й линии паллиативной монокимиотерапии (МХТ) гемцитабином, но без эффекта. При контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки от 25.10.2017 г. зафиксировано дальнейшее прогрессирование процесса.

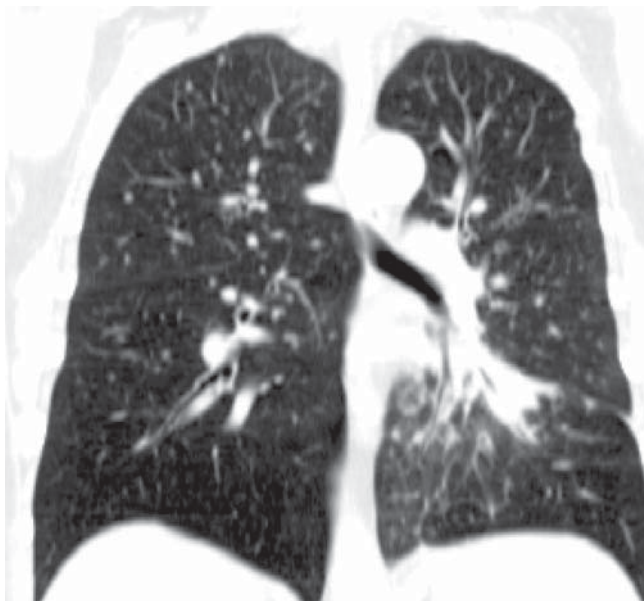
С учетом гистоморфологической структуры опухоли, многократных неэффективных курсов ХТ с 11.2017 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского была начата терапия **афатинибом («терапия отчаяния»)** в дозе 40 мг/сут с сугубо паллиативной целью.

Через 2 месяца от начала приема афатиниба больная отметила выраженную положительную динамику в общем состоянии и самочувствии: улучшился аппетит, прибавила в весе 5 кг, больная стала более активна, самостоятельно совершает длительные прогулки, полностью обслуживает себя. ECOG-0.

Через 4 месяца от начала приема афатиниба при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки выявлена выраженная положительная динамика за счет значительного уменьшения образования (более чем на 70%) в прикорневой зоне левого легкого (в S-8-9), практически перестали определяться мелкие очаги как в легочной ткани, так и плевральные утолщения (в сравнении с преды-

● **Рисунок 3.** Состояние после резекции левого легкого. Продолженный рост опухоли, прогрессирование – легочная диссеминация

● **Figure 3.** Status post left lung resection. Continued tumor growth, progression - pulmonary dissemination



дущим КТ-исследованием от 25.10.2017 г.); если при исследовании от 25.10.2017 г. было выявлено более 100 очагов, то при настоящем исследовании достоверно отмечено 10 (рис. 4). Метастазы в кости скелета были без динамики.

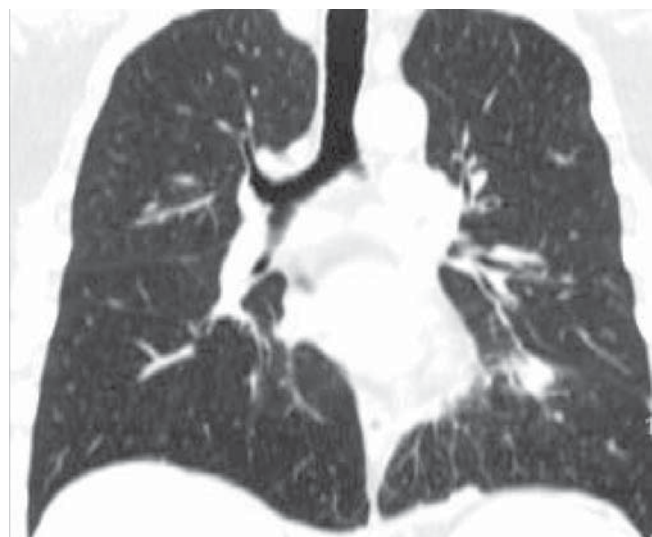
Учитывая достигнутую положительную динамику на фоне терапии афатинибом, лечение продолжили в той же дозе.

Еще через 4 месяца (всего 8 месяцев приема афатиниба) при контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки (06.2018 г.) выявлена стабилизация достигнутого положительного эффекта (рис. 5).

В процессе терапии афатинибом отмечались побочные явления в виде папулезной сыпи на коже лица и верхних конечностей, которая появилась через 10 дней от начала приема препарата. Вышеуказанные явления разрешились самостоятельно через 4 недели от начала терапии афатинибом и специальной лекарственной коррекции не потребовали.

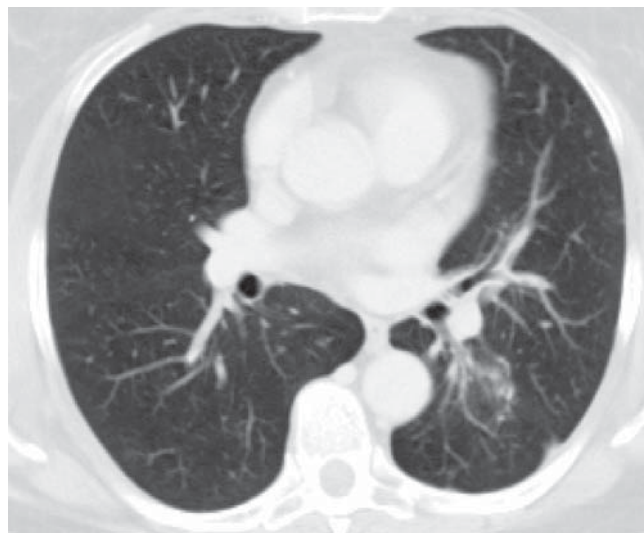
● **Рисунок 4.** Выраженная положительная динамика (27.02.2018 г.) изменений в легочной ткани и плевре в сравнении с исследованиями от 25.10.2017 г.

● **Figure 4.** Significant positive response to the therapy (February 27, 2018) in the form of changes in the lung tissue and pleura as compared with the examinations of October 25, 2017



● **Рисунок 5.** Состояние после комбинированного лечения по поводу диссеминированной формы аденокарциномы, удержание достигнутого положительного эффекта на фоне приема в течение 8 месяцев афатиниба

● **Figure 5.** Status post combination treatment of disseminated adenocarcinoma, retention of the achieved positive effect under pressure of therapy with afatinib for 8 months



Пациентка принимала афатиниб с выраженным объективным и субъективным эффектом 13 месяцев (с 11.2017 г. по 12.2018 г.).

Далее, после перенесенной вирусной инфекции, при контрольном КТ-исследовании от 12.2018 г. зафиксировано прогрессирование заболевания.

Таким образом, был достигнут субъективный и объективный эффект у пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легкого после 4 линий безуспешной ХТ. Только эффективное применение МХТ афатинибом в течение 13 месяцев позволило улучшить качество жизни больной на длительное время. Даже при наличии отрицательной мутации EGFR у пациентов, рефрактерных к предшествующей ХТ, возможно использование ингибитора EGFR II поколения (афатиниба) в качестве одной из опций терапии. MC

Поступила/Received 21.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- de Jong J.S., van Diest P.J. et al. Expression of growth factors, growth-inhibiting factors and their receptors in invasive breast cancer: correlation with proliferation and angiogenesis. *Jour Patholog.* 1998;184:53-57.
- Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J. EGFR mutation in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:169-81.
- Woodburn J.R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 1999;82:241-250.
- World Cancer Report 2014 <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (as of October 10, 2016).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia, 2016. M.: Herzen Moscow Cancer Research Institute— branch of National Medical Radiology Research Center of the Ministry of Health of RF, 2017.] (In Russ).
- Когония Л.М., Маркарова Е.В., Сташук Г.А., Бяхова М.М. Улучшение качества жизни пациентки старческого возраста с немелкоклеточным раком легких на фоне проведения таргетной терапии препаратом – блокатором EGFR-мутации второго поколения. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2018;2:30-33. [Kogonia L.M., Markarova E.V., Stashuk G.A., Byakhova M.M. Improving the quality of life of an elderly patient with non-small cell lung cancer on the background of targeted therapy with a second-generation EGFR mutation blocker. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsia.* 2018;2:30-33.]
- Когония Л.М., Маркарова Е.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в CAO и C3AO. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2012;электронная версия 3(25), 5. [Kogonia L.M., Markarova E.V. Analysis of the incidence of malignant neoplasms in the Northern Administrative District and North-Western Administrative District. *Sotsialnye Aspekty Zdoroviya Naseleniya.* 2012;electronic version 3(25), 5.] (In Russ).

Кабазитаксел в лечении кастрационно-резистентного рака: КАК НАЙТИ БАЛАНС ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ?

М.И. ВОЛКОВА, Я.В. ГРИДНЕВА, А.С. ОЛЬШАНСКАЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Волкова Мария Игоревна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения урологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(965) 300-58-32; e-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Гриднева Яна Владимировна – к.м.н., научный сотрудник отделения урологии

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 628-86-73; e-mail: gridnevyana@mail.ru

Ольшанская Анна Сергеевна – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

аспирант кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(916) 496-92-36; e-mail: anny9191@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

РЕЗЮМЕ

Кабазитаксел – противоопухолевое средство из группы таксанов третьего поколения, продемонстрировавшее эффективность при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ), рефрактерном к доцетакселу. Данная статья посвящена критическому анализу исследований результатов применения кабазитаксела у этой категории пациентов и ключевым аспектам управления токсичностью, связанной с лечением. Также проанализированы возможные сценарии использования кабазитаксела в последовательной терапии мКРРПЖ, включающей ингибиторы андрогенного сигнала и системную радиотерапию.

Ключевые слова: метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рефрактерность, доцетаксел, кабазитаксел, токсичность

Для цитирования: Волкова М.И., Гриднева Я.В., Ольшанская А.С. Кабазитаксел в лечении кастрационно-резистентного рака: как найти баланс эффективности и безопасности? *Медицинский совет*. 2019; 10: 146-154. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-146-154>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cabazitaxel in the treatment of castration-resistant cancer: HITTING THE BALANCE OF EFFICACY AND SAFETY

Maria I. VOLKOVA, Yana V. GRIDNEVA, Anna S. OLSHANSKAYA

Federal State Budgetary Institution «Bloklin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Volkova Maria Igorevna – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Urology, Federal State Budgetary Institution «Bloklin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(965) 300-58-32; e-mail: mivolkova6@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Gridneva Yana Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Urology,

Federal State Budgetary Institution «Bloklin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(903) 628-86-73; e-mail: gridnevyana@mail.ru

Olshanskaya Anna Sergeevna – Federal State Budgetary Institution «Bloklin Russian Cancer Research Center» of the Moscow Department of Health; postgraduate student, Chair for Oncology,

Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(916) 496-92-36; e-mail: anny9191@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>

ABSTRACT

Cabazitaxel, an antineoplastic agent from the third generation taxan group, has demonstrated efficacy in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) refractory to docetaxel. This article is devoted to a critical analysis of studies on the

use of cabazitaxel in this category of patients and key aspects of management of treatment-related toxicity. The authors also reviewed possible scenarios for the use of cabazitaxel in the sequential therapy of mCRPC, including androgen receptor signalling inhibitors and systemic radiotherapy.

Keywords: metastatic castration-resistant prostate cancer, refractoriness, docetaxel, cabazitaxel, toxicity

For citing: Volkova M.I., Gridneva Ya.V., Olshanskaya A.S. Cabazitaxel in the treatment of castration-resistant cancer: hitting the balance of efficacy and safety. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 146-154. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-146-154>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Рак предстательной железы – распространенная злокачественная опухоль, занимающая 1-е место по уровню заболеваемости и ее приросту среди новообразований мочеполовой системы. Около 60% всех впервые выявленных случаев рака предстательной железы в Российской Федерации приходится на потенциально излечимые клинически-локализованные формы заболевания. Однако у трети пациентов, подвергнутых радикальному лечению ранних стадий рака предстательной железы, в дальнейшем развиваются рецидивы. Еще у 40% больных обнаруживаются распространенные формы заболевания уже на этапе первичной диагностики [1].

Рак предстательной железы – андроген-зависимая опухоль. Стандартный подход к лечению распространенного рака предстательной железы – андроген-депривационная терапия (АДТ), закономерным исходом которой является развитие кастрационно-резистентной формы болезни. Необходимо отметить, что 10% больных первично рефрактерны к кастрации. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) характеризуется биологическими особенностями, существенно отличающимися от гормонально-чувствительной аденокарциномы предстательной железы, и ассоциирован с агрессивным течением. В последние годы выделено два основных механизма развития КРРПЖ: дерегуляция апоптоза клеток аденокарциномы предстательной железы [2] и нарушения цепи передачи андрогенного сигнала, включающие интракринный синтез тестостерона, гиперэкспрессию андрогенных рецепторов (АР) и различные мутации генов АР, ведущие к появлению АР, лишенных лиганд-связывающего домена (сплайс-вариант АР, AR-V7), а также АР, стимулируемых нестероидными молекулами (кросс-сигналинг) [3].

До недавнего времени единственной лечебной опцией, позволяющей добиться снижения уровня простатического специфического антигена (ПСА) и интенсивности боли, но не влияющей на общую выживаемость (ОВ) у больных метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ), являлась комбинация митоксантрона и преднизолона. В 2004 г. новым стандартом лечения этой группы пациентов стал доцетаксел в сочетании с преднизолоном, обеспечивший достоверное преимущество ОВ по сравнению с митоксантроном и преднизолоном в двух рандомизированных исследованиях – TAX 327 и SWOG 9916 [4, 5, 38]. В течение последующих 6 лет арсенал лекарственных агентов, увеличивающих ОВ при мКРРПЖ, пополнился противо-

опухолевой вакциной (сипулиуцел-Т, не зарегистрированный в РФ), ингибиторами андрогенного сигнала (ИАС) (абиратерон, энзалутамид), системной радиотерапией (радий-223) и кабазитакселем. Данные лекарственные агенты назначаются в последовательности, определяемой лечащим врачом, поскольку не существует высокого уровня доказательств относительно преимущества той или иной очередности применения лекарственных препаратов [6–8].

В данном обзоре обсуждаются результаты завершенных исследований и освещаются вопросы практического применения кабазитаксела при мКРРПЖ.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАБАЗИТАКСЕЛА

Основным механизмом действия химиотерапевтических средств из группы таксанов является индукция апоптоза путем деполимеризации микротрубочек. Помимо этого, таксаны способны снижать уровень транслкации АР в ядро и уменьшать транскрипцию белков АР [9]. Доцетаксел, полусинтетический таксан, входит в стандарты 1-й линии терапии мКРРПЖ, однако в среднем через 6 месяцев у большинства пациентов развивается резистентность к проводимому лечению, которую связывают с гиперэкспрессией гликопротеина Р [10]. Кабазитаксел – единственный цитостатик с доказанной эффективностью при доцетаксел-резистентном мКРРПЖ. В преклинических исследованиях на клеточных линиях мультирезистентных раков мышей и человека была продемонстрирована более высокая цитотоксичность кабазитаксела по сравнению с доцетакселем. Кабазитаксел плохо связывается с аденозинтрифосфат-зависимым транспортным гликопротеином Р, отвечающим за выведение лекарственных агентов из клетки. Это позволяет препарату накапливаться внутриклеточно в более высоких концентрациях, чем доцетаксел, и может являться причиной более высокой цитотоксичности кабазитаксела [11, 12].

КАБАЗИТАКСЕЛ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (КИ)

Кабазитаксел (XRP6258) изучался в КИ I фазы, включившей 25 больных диссеминированными злокачественными опухолями, получивших предшествующее лечение, в том числе 8 пациентов с мКРРПЖ. Ранее таксаны получало 32% участников КИ. Доза кабазитаксела повышалась

с 10 мг/м² до максимальной переносимой дозы 25 мг/м². Дозолимитирующей токсичностью являлась нейтропения. Частичный ответ был достигнут у 4 больных, из которых у 2 был МКРППЖ [11].

На основании полученных данных было инициировано международное исследование III фазы TROPIC (2007) [13], включившее 755 больных МКРППЖ с прогрессирующим во время или после химиотерапии доцетакселом по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) или ПСА-прогрессированием. Пациентов рандомизировали на терапию кабазитакселом (25 мг/м²) и преднизолоном (10 мг/сут) или митоксантроном (12 мг/м²) и преднизолоном (10 мг/сут); лечебные циклы повторялись каждые 3 недели. Первичной целью КИ являлась ОВ. Группы больных были хорошо сбалансированы. У 50% пациентов диагностированы измеряемые опухолевые очаги, у 25% – висцеральные метастазы. После включения первых 59 пациентов критерии включения претерпели изменения и были исключены пациенты, получившие кумулятивную дозу доцетаксела < 225 мг/м² на основании обновления рекомендаций по применению доцетаксела, свидетельствующих о необходимости проведения терапии в течение не менее 12 недель до принятия решения о смене вида лечения. При медиане наблюдения 12,8 месяца медиана ОВ в популяции «по намерению лечить» составила 15,1 месяца в группе кабазитаксела и 12,7 месяца в группе митоксантрона, что соответствовало снижению риска смерти на 30% ($p < 0,0001$). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) также была значимо выше у больных, рандомизированных в группу кабазитаксела, по сравнению с пациентами группы контроля (2,8 vs 1,4 месяца соответственно, $p < 0,0001$). Подгрупповой анализ продемонстрировал, что у пациентов с измеряемыми опухолевыми очагами частота объективного ответа на лечение (14,4% vs 4,4%, $p = 0,0005$) и ПСА-ответа (39,2% vs 17,8%, $p = 0,0002$) была существенно выше на фоне терапии кабазитакселом по сравнению с митоксантроном. На основании полученных результатов кабазитаксел был разрешен к применению при МКРППЖ (2010).

Эффективность кабазитаксела при резистентности к доцетакселу подтверждает следующий *клинический случай*.

Пациент Б., 68 лет, обратился к онкологу в июне 2012 г. с жалобами на боль в спине и повышением уровня ПСА до 147 нг/мл. При обследовании выявлен рак предстательной железы cT3aN1M1b, метастазы в тазовые лимфатические узлы, множественные метастазы в кости. Диагноз верифицирован: «аденокарцинома 4 + 4 = 8 баллов по шкале Глисона». Больному назначена АДТ агонистами релизинг-гормона лютеинизирующего гормона, позволившая снизить ПСА до надир, составившего 0,5 нг/мл, и ликвидировавшая болевой синдром, а также проведена дистанционная лучевая терапия на область простаты до суммарной очаговой дозы (СОД) 70 Гр и лимфоузлов таза до СОД 46 Гр. Через 5 месяцев, в декабре 2012 г., на фоне кастрационных значений тестостерона сыворотки крови зарегистрирован быстрый рост ПСА, уровень которого достиг 756 нг/мл к январю 2013 г. и 1177 нг/мл – к фев-

ралю 2013 г., а также появление интенсивной боли в костях. В связи с регистрацией кастрационной резистентности пациенту рекомендована химиотерапия доцетакселом, проведено 3 курса лечения в стандартном режиме (доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут). Однако на фоне химиотерапии ПСА увеличился до 1740 нг/мл, интенсивность болевого синдрома нарастала. При скintiграфии костей скелета отмечено повышение накопления радиофармпрепарата в костях черепа, таза во всех отделах позвоночника, лопатках, грудине, ребрах, ключицах, длинных трубчатых костях. В связи с рефрактерностью к доцетакселу назначен кабазитаксел (25 мг/м² 1 раз в 3 недели в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут). Проведено 10 циклов терапии. После 2-го цикла лечения отмечено снижение интенсивности болевого синдрома, отменены ненаркотические анальгетики. Несмотря на то что надир ПСА составил 1177 нг/мл, клинический эффект терапии кабазитакселом сохранялся в течение последующих 8 циклов лечения. Токсичности > 2-й степени тяжести не зарегистрировано. После завершения 10-го цикла лечения отмечен быстрый рост ПСА до 3600 нг/мл, появилась боль в костях. Проводилась симптоматическая терапия. Через 3 месяца больной умер от прогрессирования опухолевого процесса.

В КИ TROPIC фебрильная нейтропения чаще регистрировалась в группе кабазитаксела, чем в группе контроля (8% vs 1%). Наиболее распространенные негематологические нежелательные явления (НЯ), ассоциированные с терапией кабазитакселом, включали диарею (47%) и слабость (37%); частота нейропатий оказалась невысокой (14%). В группе кабазитаксела зарегистрировано 18 смертей, связанных с терапией, в группе митоксантрона – 9. Самой частой причиной смерти был нейтропенический сепсис (7/18 смертей). Следует отметить, что в протоколе не разрешалось применение колониестимулирующих факторов (КСФ) с 1-го цикла терапии, а лечение нейтропении должно было проводиться по существующим стандартам. На фоне терапии кабазитакселом зарегистрировано 5 смертей от сердечно-сосудистых осложнений; в группе митоксантрона фатальных кардиальных НЯ не отмечено. Медиана количества циклов терапии кабазитакселом составила 6, митоксантроном – 4. Редукция дозы чаще требовалась в группе кабазитаксела [13]. В дальнейшем при использовании кабазитаксела в программах раннего доступа частоту фебрильных нейтропений, зарегистрированную в КИ TROPIC, удалось снизить. В немецком исследовании German Compassionate use Programme ($n = 111$) 17,1% пациентов получили гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ), при этом частота фебрильных нейтропений составила 1,8%, 4 больных умерли от инфекционных или гематологических осложнений [14]. Английская программа раннего доступа United Kingdom Early Access Programme (UK EAP) включила 112 пациентов с МКРППЖ, резистентным к доцетакселу, которым назначали кабазитаксел; первичная Г-КСФ-профилактика назначалась в соответствии с рекомендациями Американского общества клинических онкологов (ASCO)

и применялась у 79,5% больных на этапе индукции и у 84,8% пациентов – после старта терапии кабазитакселом. Нейтропенический сепсис был зарегистрирован в 6,3% случаев у больных, не получивших Г-КСФ. Смерть у 4 пациентов наступила из-за инфекционных осложнений. Кардиологических НЯ 3–4-й степени тяжести не отмечено [15]. В подгрупповом анализе обеих вышеописанных программ независимыми факторами риска нейтропении являлись возраст > 75 лет и исходное количество нейтрофилов < 4000/мм³. Профилактическое назначение Г-КСФ снижало вероятность развития нейтропении [16].

Возможность длительного безопасного и эффективно-го применения кабазитаксела благодаря раннему назначению Г-КСФ иллюстрирует следующий *клинический случай*.

Пациент Ж. 73 лет обратился к онкологу по поводу повышения уровня ПСА до 252 нг/мл. При обследовании диагностирован рак предстательной железы cT2cN0M0 (аденокарцинома, 3 + 3 = 6 баллов по шкале Глисона). В феврале 2004 г. больному выполнена радикальная простатэктомия (гистологически подтверждена аденокарцинома 3 + 3 = 6 по шкале Глисона, pT3bN0R0), однако после хирургического вмешательства уровень ПСА составил 22 нг/мл, и пациенту назначена АДТ (двухсторонняя орхиэктомия), на фоне которой уровень ПСА снизился до < 4 нг/мл. В ноябре 2010 г., спустя 81 месяц после начала лечения, отмечено повышение ПСА до 57 нг/мл, выявлены метастазы в забрюшинные лимфатические узлы (наибольший опухолево-измененный узел 25 мм в диаметре). В связи с развитием кастрационной резистентности больному назначена химиотерапия доцетакселом в стандартном дозовом режиме (75 мг/м² 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут). Проведено 9 циклов лечения, НЯ 3–4-й степени тяжести не зарегистрированы. Надир ПСА на фоне терапии доцетакселом составил 43 нг/мл. После 9-го цикла терапии доцетакселом зарегистрирован рост ПСА до 390 нг/мл, увеличение существующих метастазов в забрюшинные лимфатические узлы (наибольший опухолево-измененный узел 27 x 23 мм). Пациенту назначена химиотерапия второй линии кабазитакселом в стандартном дозовом режиме (25 мг/м² 1 раз в 3 недели в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут). Проведено 10 циклов лечения с назначением Г-КСФ с 1-го цикла терапии; НЯ 3–4-й степени тяжести не зарегистрировано. Надир ПСА на фоне лечения достигнут после 3-го цикла терапии и составил 50 нг/мл, забрюшинные лимфатические узлы уменьшились (наибольший лимфоузел 25 x 13 мм). После завершения 10-го цикла больной оставлен под динамическим наблюдением. При контрольном обследовании через 22 месяца после окончания терапии признаков прогрессирования заболевания у пациента не выявлено.

С целью снижения токсичности терапии кабазитакселом по требованию американского Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) было инициировано рандомизированное КИ III фазы PROSELICA, сравнившее кабазитаксел в дозах 20 мг/м²

(K20) и 25 мг/м² (K25) у 1200 больных мКРРПЖ, ранее получавших доцетаксел. КИ было спланировано с целью доказать, что сниженная доза кабазитаксела не ухудшает результаты лечения. Медиана количества лечебных циклов в группах составила 6 (K20) и 7 (K25) из 10 запланированных соответственно при большей частоте редукций дозы в группе, получавшей препарат в дозировке 25 мг/м². Терапия кабазитакселом 20 мг/м² была ассоциирована с меньшей частотой НЯ 3–4-й степени тяжести и уменьшением летальности, обусловленной токсичностью, по сравнению с K25. Доза кабазитаксела 25 мг/м² была ассоциирована с более высокой частотой ПСА-ответов (42,9% vs 29,5%, $p < 0,001$) и радиологических ответов (23,4% vs 18,5%, $p = 0,1924$), но не приводила к увеличению ВБП (3,5 vs 2,9 месяца, HR = 1,099) и ОВ (14,5 vs 13,4 месяца, HR = 1,024) по сравнению с дозировкой 20 мг/м². Тем не менее подгрупповой анализ показал, что у пациентов, ранее получавших ИАС (энзалутамид или абиратерон), наблюдалась тенденция к лучшему исходу в когорте K25, чем K20 [17].

Альтернативный дозовый режим кабазитаксела изучался у 66 больных мКРРПЖ, резистентным к доцетакселу, не являющихся кандидатами для проведения терапии полными дозами препарата. Критериями включения являлись: низкий соматический статус, соответствующий градации > 2 по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), редукция дозы доцетаксела из-за фебрильной нейтропении в анамнезе или облучение > 25% резервов костного мозга, проведенное ранее. Наличие костных метастазов диагностировано у 87% пациентов. Режим лечения подразумевал проведение 5 циклов терапии кабазитакселом в дозе 10 мг/м² 1 раз в 4 недели. Лечение переносилось пациентами удовлетворительно. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени тяжести были астения (10,6%), анемия (6%), тромбоцитопения (4,5%) и нейтропения (3%). случаев фебрильной нейтропении или диареи 4-й степени тяжести зарегистрировано не было. Снижение уровня ПСА на 50% наблюдалось у 32,7% больных. Медиана ОВ составила 14,2 месяца, что делает этот режим приемлемым вариантом для пациентов с низким соматическим статусом.

КАБАЗИТАКСЕЛ В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ мКРРПЖ

Стандартов последовательной терапии мКРРПЖ не существует в связи с отсутствием проспективных прямых сравнительных исследований. Препарат выбора при развитии резистентности к доцетакселу не определен. Непрямое сравнение результатов различных КИ имеет существенные ограничения в связи с различиями дизайнов, препаратов, применявшихся в группах сравнения, и характеристик пациентов. Единственным инструментом для определения клинической тактики последовательного назначения различных препаратов является проведение крупных ретроспективных анализов.

Несмотря на существование биологических и клинических оснований для применения кабазитаксела после

доцетаксела, информация об оптимальной последовательности применения химиотерапии и других лекарственных агентов, зарегистрированных для лечения мКРРПЖ, основанная на понимании механизмов резистентности к лечению, отсутствует. In vivo продемонстрировано существование перекрестной рефрактерности к абиратерону и доцетакселу; подобных данных относительно кабазитаксела не получено [18].

Кабазитаксел после ингибиторов андрогенного сигнала

Данные некоторых небольших исследований свидетельствуют о сохранении противоопухолевой активности кабазитаксела после ИАС. В КИ PROSELICA больные, ранее получавшие энзалутамид и абиратерон, имели большую частоту ПСА-ответов и объективных ответов при использовании кабазитаксела в дозе 25 мг/м² по сравнению с 20 мг/м² при равной ОВ [19]. Пожалуй, к настоящему времени это наиболее релевантные данные об эффективности кабазитаксела после ИАС.

В нескольких ретроспективных исследованиях получены свидетельства эффективности кабазитаксела после абиратерона. В многоцентровом ретроспективном израильском исследовании, включившем больных, которые входили в программу раннего доступа к абиратерону после доцетаксела, 24 пациента в дальнейшем получали кабазитаксел, в среднем 4 цикла. Большинству пациентов назначали Г-КСФ на этапе индукции химиотерапии. Снижение ПСА на более чем 50% от исходного уровня наблюдалось у 31% пациентов, объективный ответ по критериям RECIST – у 13% пациентов; медиана ОВ составила 8,2 месяца от начала приема кабазитаксела [20].

В одноцентровом ретроспективном исследовании Royal Marsden Hospital 32 из 59 больных мКРРПЖ, рефрактерным к доцетакселу, получали кабазитаксел (в среднем 6 циклов) после абиратерона (n = 2), энзалутамида (n = 4) или обоих препаратов (n = 5). Медиана ОВ составила 15,8 месяца, что согласуется с данными КИ TROPIC. Отсутствие ответа на ранее проводившуюся терапию абиратероном и энзалутамидом не влияло на эффективность кабазитаксела [21].

Во франко-канадском исследовании 79 пациентов с мКРРПЖ получили в среднем 6 циклов кабазитаксела 25 мг/м² после доцетаксела (в среднем 8 циклов) и абиратерона (в среднем 4,8 месяца). Частота ПСА-ответа составила 35%, медиана ОВ – 10,9 месяца [22].

В ретроспективной серии Oncology Practice Network США (n = 113) 77 больных мКРРПЖ последовательно получили доцетаксел, кабазитаксел и абиратерон (Д→К→А), а 36 – доцетаксел, абиратерон и кабазитаксел (Д→А→К). Медиана количества циклов терапии кабазитакселом и медиана ОВ была выше в группе «Д→К→А» по сравнению с «Д→А→К» (6 vs 4, p < 0,001 и 18,2 vs 11,8 месяца соответственно, p = 0,0023). Авторы предполагают, что увеличение количества лечебных циклов могло привести к преимуществу ОВ [23].

Влияние предшествующего лечения ИАС на эффективность химиотерапии 2-й линии оценивалось в голландском КИ II фазы, сравнивавшем кабазитаксел 25 мг/м² с

преднизолоном в комбинации или без будесонида в качестве потенциального средства профилактики диареи (n = 114). Сорок четыре пациента после применявшегося в первой линии химиотерапии доцетаксела получали энзалутамид (n = 3), абиратерон (n = 39) или оба препарата (n = 3) до кабазитаксела; остальные 70 больных сразу переходили к кабазитакселу. Частота ПСА-ответа (34% vs 40%) и медиана ОВ (13 vs 14 месяцев) не различались в подгруппах пациентов, получавших и не получавших ИАС до химиотерапии второй линии [24]. Эти ретроспективные исследования подтверждают, что механизм развития резистентности к ИАС и таксанам различен.

В КИ TAXYNERGY включали больных мКРРПЖ, ранее получавших ИАС (44,4%), лучевую терапию или иммунотерапию, и рандомизировали в соотношении 2:1 на химиотерапию доцетакселом или кабазитакселом с оценкой эффекта через 12 недель. При снижении ПСА на < 30% от исходного уровня производилось раннее переключение на альтернативный препарат из группы таксанов. Первичной конечной точкой было улучшение частоты ПСА-ответа со снижением уровня маркера > 50% по сравнению с результатами КИ TAX327 (45,4%). К концу исследования 55,6% пациентов достигли снижения ПСА > 50%. Частота ПСА-ответа у пациентов, ранее получавших ИАС, была ниже (44%), чем у больных, не получавших гормонотерапию (68%). Пятнадцать из 63 пациентов перешли на терапию альтернативным таксаном через 12 недель из-за снижения ПСА < 30%, 7 (46,7%) из них в дальнейшем достигли снижения ПСА > 50%. Медиана ОВ не была достигнута. На наш взгляд, необходимо дальнейшее изучение раннего переключения таксанов при мКРРПЖ, особенно у пациентов, которые не получали терапию ИАС [25].

Кабазитаксел до ингибиторов андрогенного сигнала

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность ИАС после кабазитаксела. В многоцентровом ретроспективном исследовании CAST больные мКРРПЖ, резистентным к доцетакселу, последовательно получали кабазитаксел и абиратерон (К→А; n = 23) или абиратерон и кабазитаксел (А→К; n = 69). Медиана количества проведенных циклов терапии кабазитакселом была выше в группе, получавшей К→А, по сравнению с А→К (7,3 vs 4,6; p < 0,001). Медиана ОВ не зависела от последовательности назначения препаратов (19,1 vs 17,0 месяца соответственно). Частота фебрильной нейтропении составила 9,5% в группе, получавшей К→А, по сравнению 14,5% у больных, которым назначали А→К [26].

В ретроспективное итальянское исследование вошли данные 476 больных мКРРПЖ, рефрактерным к доцетакселу, последовательно получавших ИАС и кабазитаксел (ИАС→К), кабазитаксел и ИАС (К→ИАС) или ИАС и альтернативный ИАС. Медиана ОВ в группах составила 12,9, 14,2 и 8,8 месяца соответственно (p = 0,01). Полученные данные свидетельствуют о возможном преимуществе выживаемости при использовании химиотерапии второй линии в последовательном лечении мКРРПЖ и улучшении прогноза при использовании кабазитаксела до ИАС [27].

Сходные результаты, свидетельствующие о возможном преимуществе назначения кабазитаксела во второй линии лечения, получены при ретроспективном анализе данных базы FLAC, включившей 574 больных МКРРПЖ, резистентным к доцетакселу (Д). Пациенты были сгруппированы в три когорты в зависимости от последовательности назначения кабазитаксела (К) и ИАС: 1) К→ИАС (n = 266), 2) ИАС→К (n = 183), 3) Д→К (n = 124). Медиана ОВ с момента старта терапией доцетакселом в группах составила 40,1, 37,1 и 30,1 месяца соответственно [28].

ПОВТОРНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ КАБАЗИТАКСЕЛА

Информация о повторном назначении кабазитаксела у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом и хорошим ответом на данный вид терапии в анамнезе ограничена. В ретроспективном исследовании Thibault С. (2017) проанализированы данные 70 больных МКРРПЖ, повторно получивших кабазитаксел после доцетаксела, кабазитаксела и ИАС (в 74% случаев – до кабазитаксела), в среднем через 8,6 месяца после окончания терапии кабазитакселом. Кабазитаксел назначался в дозе 25 мг/м² (58%), 20 мг/м² (27%) и 16 мг/м² (14,3%). Показания к применению Г-КСФ имелись у 47% больных. Медиана ВБП составила 7,8 месяца, медиана ОВ – 13,4 месяца от начала повторного назначения кабазитаксела. Токсичность 3–4-й степени тяжести была зарегистрирована в 18% наблюдений, эпизодов фебрильной нейтропении не было [29].

КАБАЗИТАКСЕЛ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Кабазитаксел изучался в первой линии терапии МКРРПЖ в рандомизированном КИ III фазы FIRSTANA (n = 1168), сравнивавшем кабазитаксел в дозах 25 мг/м², 20 мг/м² и доцетаксел в стандартном режиме. Гипотеза исследования предполагала значимое увеличение ОВ при использовании кабазитаксела. Однако достоверных различий как ОВ, так и ВБП у больных, получавших кабазитаксел в любом дозовом режиме или доцетаксел, выявлено не было. Увеличение интервалов между циклами и редукции дозы, а также фебрильная нейтропения, инфекция, диарея и гематурия чаще регистрировались в группе, получавшей кабазитаксел в дозе 25 мг/м². Периферическая нейропатия, стоматит, отеки, алоpecia и изменения ногтей были более выражены в группе доцетаксела по сравнению с группами кабазитаксела. Полученные данные подтвердили состоятельность доцетаксела как препарата выбора для проведения химиотерапии 1-й линии при МКРРПЖ [30].

КАБАЗИТАКСЕЛ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ АГЕНТАМИ

Проведен ряд исследований, направленных на увеличение противоопухолевой активности кабазитаксела путем введения в схему лечения второго агента с другим механизмом действия. Рандомизированное исследова-

ние III фазы AFFINITY (n = 635), сравнивавшее кабазитаксел в комбинации с ингибитором кластерина кертизеном (OGX-011) и только кабазитаксел, оказалось отрицательным: медиана ОВ в группах не различалась (14,2 vs 13,4 месяца соответственно; p = 0,529) [31].

Кабазитаксел изучался в комбинации с карбоплатином у пациентов с МКРРПЖ. Целью исследования являлось получение доказательств о преимуществе комбинации при агрессивном варианте рака предстательной железы (AVPC). AVPC диагностировался на основании позитивного мутационного статуса (как минимум две мутации в p53, Rb1 и/или PTEN) или клинических признаков агрессивной опухоли (наличие мелкоочечного компонента, висцеральных метастазов, литического поражения костей, большого объема опухоли или метастазов в лимфоузлы при ПСА < 10). Сто шестьдесят мужчин были рандомизированы на терапию кабазитакселом (25 мг/м²) с или без карбоплатина (AUC 4) каждые 3 недели. Комбинированная терапия была ассоциирована с достоверным увеличением ВБП с 4,6 до 7,0 месяца (p = 0,004). Преимущество выживаемости было максимальным при AVPC: медиана ВБП составила 8 месяцев у больных, получавших комбинированную терапию, и 4,5 месяца у пациентов, рандомизированных на лечение кабазитакселом (p = 0,0036) [32]. Планируется КИ III фазы.

Результаты КИ I/II фазы по применению комбинации кабазитаксела (25 мг/м² 1 раз в 3 недели) с абиратероном (1000 мг/сут) после доцетаксела обнадеживают: частота ПСА-ответа достигла 46,2%, что выше, чем в регистрационных исследованиях кабазитаксела (39%) и абиратерона (29%). Профиль безопасности комбинации приемлемый [33]. Продолжается изучение кабазитаксела в комбинации с ИАС абиратероном и энзалутамидом.

БИОМАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Существуют данные о позитивном влиянии продолжительности эффективной АДТ > 12 месяцев на частоту ПСА-ответа и ВБП больных, получающих ИАС как до, так и после химиотерапии. При этом корреляции длительности ответа на кастрацию с эффективностью терапии доцетакселом и кабазитакселом не выявлено [34]. В связи с этим рекомендации RUSSCO подразумевают использование времени эффективной АДТ в качестве критерия селекции кандидатов для химиотерапии или ИАС [8].

В ретроспективном анализе исследования TROPIC нейтропения 3-й степени тяжести, а также низкий показатель соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR < 3) являлись факторами благоприятного прогноза ОВ: медиана ОВ у пациентов с обоими благоприятными факторами составила 19,2 месяца по сравнению с 12,9 месяца у пациентов без позитивных прогностических признаков. У меньшинства пациентов, получавших G-CSF после 1-го цикла в TROPIC, не наблюдалось влияния на выживаемость. Авторы анализа предполагают, что индивидуальный подход к дозированию кабазитаксела, основанный на нейтропении, может улучшить результаты лечения пациентов [35].

Возможным негативным предиктором ответа на терапию ИАС является наличие сплайс-вариантов AR (AR-V7) в циркулирующих опухолевых клетках (CTC) у больных мКРПЖ [36]. Определяемый AR-V7 в CTC 37 пациентов, получавших таксаны, не коррелировал с ответом на лечение [37].

В исследовании TAXYNERGY изучалась зависимость эффективности терапии препаратами из группы таксанов от содержания AR в клеточном ядре (ARNL) CTC. Снижение доли ARNL коррелировало с частотой снижения ПСА $\geq 50\%$ ($p = 0,009$), что подтверждает гипотезу о влиянии нарушения транспорта AR в ядро на противоопухолевое действие таксанов. Можно предположить, что сохранение ARNL во время химиотерапии таксанами может служить маркером резистентности к проводимому лечению [25].

СЕЛЕКЦИЯ БОЛЬНЫХ ДЛЯ ТЕРАПИИ КАБАЗИТАКСЕЛОМ

На основании данных, приведенных выше, кабазитаксел следует расценивать как эффективную лечебную опцию для больных мКРПЖ, рефрактерным к доцетакселу. Препарат сохраняет противоопухолевую активность у пациентов, получавших ИАС. Профилактика НЯ, прежде всего нейтропений, является важной составляющей лечения. Назначение Г-КСФ с 1-го цикла терапии кабазитакселем может быть рекомендовано мужчинам старше 75 лет с исходным абсолютным количеством нейтрофилов $< 4000/\text{мм}^3$. Использование кабазитаксела в меньшей дозе ($20 \text{ мг}/\text{м}^2$) не снижает ОВ. Наилучшие результаты достигаются у больных с низким NLR. Повторное назна-

чение кабазитаксела пациентам, ранее имевшим хороший ответ на лечение, способно увеличить продолжительность жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних лет появился ряд препаратов с различным механизмом действия, увеличивающих ОВ больных мКРПЖ, в том числе при развитии резистентности к доцетакселу. Одним из них является химиотерапевтический препарат из группы таксанов кабазитаксел, доказавший свою эффективность при доцетаксел-резистентном мКРПЖ в рандомизированных КИ III фазы TROPIC и FIRSTANA. В регистрационном исследовании TROPIC терапия кабазитакселем оказалась ассоциированной с высокой частотой тяжелых нейтропений, однако дальнейшие исследования доказали возможность снижения риска развития нейтропенических НЯ, включая фебрильную нейтропению и ассоциированную с нейтропенией инфекцию, путем раннего назначения Г-КСФ. В исследовании PROSELICA показано, что редукция дозы препарата с 25 до $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ снижает токсичность без ущерба ОВ. Однако надо принимать во внимание, что у пациентов, ранее получавших ИАС, прогноз при использовании стандартной дозировки кабазитаксела лучше. Это свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к выбору дозового режима химиотерапии второй линии. Продолжаются исследования комбинаций кабазитаксела с ИАС, которые потенциально могут улучшить результаты лечения мКРПЖ.



Поступила/Received 15.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena – filial FGBU NMIRTS Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.).
2. Halkidou K., Gnanapragasam V.J., Mehta P.B. et al. Expression of Tip60, an androgen receptor coactivator, and its role in prostate cancer development. *Oncogene*. 2003;22(16):2466–77.
3. Grossmann M.E., Huang H., Tindall D.J. Androgen receptor signaling in androgenrefractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;21;93(22):1687–97.
4. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N., et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–12.
5. Berthold D.R., Pond G.R., Soban F., de Wit R., Eisenberger M., Tannock I.F. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242–5.
6. EAU guidelines 2019. Available at: <http://uroweb.org/guidelines>.
7. NCCN guidelines version 1.2019 Prostatecancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
8. Носов Д. А., Гладков О. А., Королева И. А., Матвеев В. Б., Митин Тимур, Попов А. М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2018; 8:458–470. [Nosov D. A., Gladkov O. A., Koroleva I. A., Matveev V. B., Mitin Timur, Popov A. M. Practical guidelines for the drug therapy of prostate cancer. *Zlokachestvennye Opukholy: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO #3s2*. 2018; 8:458–470] (In Russ.).
9. Hurwitz M. Chemotherapy in prostate cancer. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(10):44.
10. Locke J.A., Guns E.S., Lubik A.A. et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2008;68:6407–15.
11. Mita A.C., Denis L.J., Rowinsky E.K., et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as a 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;15(2):723–730.
12. de Morree E., van Soest R., Aghai A., et al. Understanding taxanes in prostate cancer; importance of intratumoral drug accumulation. *Prostate*. 2016;76(10):927–936.
13. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–1154.
14. Heidenreich A., Scholz H.J., Rogenhofer S., et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol*. 2013;63(6):977–982.
15. Bahl A., Masson S., Malik Z., et al. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int*. 2015;116(6):880–887.
16. Heidenreich A., Bracarda S., Mason M., et al; European Investigators. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer*. 2014;50(6):1090–1099.
17. Bono J.S.D., Hardy-Bessard A.-C., Kim C.-S., et al. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel (C) $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ (C20) versus $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ (C25) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (D). *J Clin Oncol*. 2016;34:5008.
18. van Soest R.J., de Morree E.S., Kweldam C.F., et al. Targeting the androgen receptor confers in



Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного
рака предстательной железы (мКРРПЖ)

ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС ПОКА ЕСТЬ ВРЕМЯ

ДЖЕВТАНА® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ
РИСК СМЕРТИ НА 30%^{1*}

Доказанная эффективность,
в том числе при резистентности к доцетакселу и ААТ^{1-3**}



ААТ – антиандрогенная терапия. 1. De Bono et al. Lancet. 2010; 367: 1147–1154. 2. Pezaro et al. European Urology 2014; 66 (3): 459–465. 3. Saad et al. Can Urol Assoc J. 2016; 10 (3–4): 102–109. * При применении в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы и прогрессирующим заболеванием на фоне предшествующей терапии доцетакселом в сравнении с группой пациентов, получавших преднизолон в комбинации с митоксантроном. ** При назначении кабазитаксела пациентам с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы после прогрессирования заболевания на фоне доцетаксела и/или антиандрогенных препаратов

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джевтана®.

Регистрационный номер: ЛП-001500. **Торговое название:** ДЖЕВТАНА®, МНН: кабазитаксел. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** В 1 флаконе с концентратом содержится: действующее вещество: кабазитаксела ацетонный сольват (в пересчете на кабазитаксел) – 60,00 мг, вспомогательное вещество: полисорбат-80 (pH 3,5) – 1,56 г. **Показания к применению:** Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном). **Противопоказания:** указания анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата, (полисорбат-80); количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мм³; тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови > 3х ВГН); одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами; детский и подростковый возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м² площади поверхности тела, которая вводится путем однократной внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана®. Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Джевтана® проводится премедикация. **Побочное действие:** Очень часто встречающимися (≥ 10 %) нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести были анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатию), пирексия, одышка, дисгевзия, кашель, алоpecia. Часто встречающимися (≥ 5 %) НР ≥ 3 степени тяжести при применении препарата Джевтана® были нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения. **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем). **Условия отпуска:** отпускается по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Реклама

SARU.CAB.17.09.1367

Представительство АО «Санофи-авентис групп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME

- vivo cross-resistance between enzalutamide and docetaxel, but not cabazitaxel, in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(6):981–985.
19. de Bono J., Hardy-Bessard A.C., Kim C.S. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus cabazitaxel 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (PROSELICA). ASCO Annual Meeting, 2016.
 20. Sella A., Sella T., Peer A., et al. Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(6):428–432.
 21. Pezaro C.J., Omlin A.G., Altavilla A., et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol*. 2014;66(3):459–465.
 22. Al Nakouzi 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(2):228–235.
 23. Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D., et al. Sequencing of cabazitaxel and abiraterone acetate after docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer: treatment patterns and clinical outcomes in multicenter community-based US oncology practices. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):309–318.
 24. van Soest R.J., Nieuweboer A.J.M., de Morré E.S., et al; Dutch Uro-Oncology Study group (DUOS). The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2562–2569.
 25. Antonarakis E.S., Tagawa S.T., Galletti G., et al; TAXYNERGY Investigators. Randomized, non-comparative, phase II trial of early switch from docetaxel to cabazitaxel or vice versa, with integrated biomarker analysis, in men with chemotherapy-naïve, metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. Epub 2017 Jun 20.
 26. Wissing M.D., Coenen J.L., van den Berg P., et al. CAST: a retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E760–E772.
 27. Caffo O., Bria E., Giorgi U.D., et al. Outcomes of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) treated with different new agents (NAs) sequence in post-docetaxel (DOC) setting: final analysis from a multicenter Italian study. *J Clin Oncol*. 2017;35:Abstract5030.
 28. Delanoy N., Angelergues A., Efstathiou E., et al. Sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): updated results of the FLAC International Database. *J Clin Oncol*. 2017;35: Abstract267.
 29. Thibault C., Eymard J.-C., Hardy-Bessard A.-C., et al. Efficacy of cabazitaxel (CABA) rechallenge in heavily-treated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2017;35:Abstract5033.
 30. Oudard S., Fizazi K., Sengeløv L., et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized Phase III trial – FIRSTANA. *J Clin Oncol*. In press 2017.
 31. Fiazi K., Hotte S.J., Saad F., et al. Final overall survival (OS) from the AFFINITY phase 3 trial of custirsen and cabazitaxel/prednisone in men with previously treated metastatic castrate resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1–36.
 32. Louhanepessy R., van Rijssen M., van der Noort V., Bergman A.M. Show More Combination of carboplatin (AUC4) and cabazitaxel (25 mg/m²) in mCRPC patients not or no longer responding to cabazitaxel monotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 February 20;36(6_suppl):371–371.doi: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.371.
 33. Massard C., Mateo J., Lloriot Y., et al. Phase I/II trial of cabazitaxel plus abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel and abiraterone. *Ann Oncol*. 2017;28(1):90–95.
 34. Lloriot Y., Massard C., Albiges L. et al. Personalizing treatment in patients with castration-resistant prostate cancer: A study of predictive factors for secondary endocrine therapies activity. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl 5; abstr 213).
 35. Meisel A., von Felten S., Vogt D.R., et al. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. *Eur J Cancer*. 2016;56:93–100.
 36. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028–1038.
 37. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):582–591.
 38. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1513–20.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2019 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:

РМВС-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

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/900-19 | | | | |
|---|---|--|-----------------|------------|
| № | Наименование товара | Ед. измерения | Кол-во | Цена, руб. |
| 1 | Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 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: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» 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



Исследование экономической эффективности комбинированного метода терапии Октреотид-депо + дексаметазон

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. МИШУГИН¹, И.Г. РУСАКОВ¹, И.В. НОВИКОВА¹, А.А. ГРИЦКЕВИЧ²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»: 111539, Россия, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Информация об авторах:

Мишугин Сергей Владимирович – к.м.н., заведующий 2-м онкологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (915) 345-92-44; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

Русаков Игорь Георгиевич – д.м.н. профессор, 2-е онкологическое отделение Государственного бюджетного учрежде-

ния здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (915) 345-92-44; e-mail: igorrusakov@mail.ru

Новикова Инна Валерьевна – врач-онколог, 2-е онкологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохра-

нения города Москвы;

тел.: +7 (915) 345-92-44;

e-mail: inna.novikova.md@gmail.com

Грицкевич Александр Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (915) 345-92-44; e-mail: grekaa@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из серьезных медицинских проблем мужского населения. Наиболее сложным представляется лечение метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ), который служит основной причиной смертности от РПЖ. В процессе лечения РПЖ неизбежно приобретает черты рефрактерности к кастрации, характеризующиеся ростом ПСА и клиническими признаками прогрессирования. Октреотид-депо, представитель синтетического аналога соматостатина пролонгированного действия, оказывает лечебное действие у больных КРРПЖ с положительным суммарным ответом в виде снижения или стабилизации уровня ПСА, при этом препарат имеет благоприятный профиль безопасности и легко переносится больными. В статье оценена экономическая выгода препарата Октреотид-депо. Анализ «затраты – эффективность» показал его высокую клинико-экономическую эффективность. Назначение после установления КРРПЖ в первую очередь препарата Октреотид-депо позволит отодвинуть сроки начала химиотерапии доцетакселом или гормональной терапии 2-й линии на 7–8 мес. и сэкономить до 17% средств в первый год лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, аналоги соматостатина, октреотид, абиратерон, доцетаксел, медиана безрецидивной выживаемости, клиническая эффективность, фармакоэкономика, анализ затрат, анализ «затраты – эффективность»

Для цитирования: Мишугин С.В., Русаков И.Г., Новикова И.В., Грицкевич А.А. Исследование экономической эффективности комбинированного метода терапии Октреотид-депо + дексаметазон при лечении пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Медицинский совет*. 2019; 10: 156-162. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-156-162>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of the economic efficiency of the combined method of Octreotide-depo + dexamethasone therapy IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Sergey V. MISHUGIN¹, Igor G. RUSAKOV¹, Inna V. NOVIKOVA¹, Alexander A. GRITSKEVICH²

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department»: 111539, Russia, Moscow, Veshnyakovskaya Str., 23

² Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya Str., 27

Author credentials:

Mishugin Sergey Vladimirovich – Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Oncology Department of the State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department»; tel.: +7 (915) 345-92-44; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

Rusakov Igor Georgievich – Dr. of Sci. (Med.), 2nd Oncology Department of the

State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department»; tel.: +7 (915) 345-92-44; e-mail: igorrusakov@mail.ru
Novikova Inna Valeryevna – oncologist, 2nd Oncology Department of the State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow «D.D. Pletnev City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare

Department»; tel.: +7 (915) 345-92-44; e-mail: inna.novikova.md@gmail.com

Gritskevich Alexander Anatolievich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (915) 345-92-44; e-mail: grekaa@mail.ru

ABSTRACT

Prostate cancer (PC) is one of the major health problems of the male population. The most difficult is the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), which is the main cause of mortality from PC. In the course of treatment of PC, it inevitably becomes refractory to castration, characterized by the growth of PSA and clinical signs of progression. Octreotide-depo, a representative of the synthetic analogue of somatostatin of prolonged action, has a therapeutic effect in patients with CRPC with a positive total response in the form of a decrease or stabilization of the PSA level, the drug has a favorable safety profile and is easily tolerated by patients. The economic benefit of Octreotide-depo is estimated in the article. Cost-effectiveness analysis has shown its high clinical and economic efficiency. After the establishment of CRPC, first of all, the preparation Octreotide-depo will allow to postpone the start of chemotherapy with docetaxel or hormonal therapy of the 2nd line by 7–8 months and save up to 17% of funds in the first year of treatment.

Keywords: prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, analogues of somatostatin, octreotide, abiraterone, docetaxel, median of relapse-free survival, clinical efficiency, pharmacoeconomics, cost analysis, cost-benefit analysis

For citing: Mishugin S.V., Rusakov I.G., Novikova I.V., Gritskevich A.A. Study of the economic efficiency of the combined method of Octreotide-depo + dexamethasone therapy in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 156-162. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-156-162>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В России темпы роста заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) являются одними из самых высоких среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Если за период 2006–2016 гг. среднегодовой темп прироста заболеваемости у мужского населения по всем ЗНО составил 0,44%, а общий темп прироста за эти 10 лет – 4,53%, то по РПЖ эти показатели были равны 5,89% и 87,11% соответственно [1, 2]. Наиболее сложной клинической проблемой является лечение метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ), который служит основной причиной смертности от РПЖ [3, 4]. В процессе лечения РПЖ неизбежно приобретает черты рефрактерности к кастрации, несмотря на кастрационный уровень тестостерона в сыворотке крови (менее 50 нг/дл) [4, 12]. Согласно практическим рекомендациям, целесообразно назначение химиотерапии (ХТ) или гормонотерапии (ГТ) в качестве второй линии на фоне продолжающейся андрогенной депривации (АД) [4, 12, 15, 17].

В качестве первой линии ХТ назначают доцетаксел в дозе 75 мг/м² в/в в комбинации с преднизолоном 10 мг/сут на фоне продолжающейся АД. При прогрессировании после доцетаксела возможно назначение кабацитаксела, энзалутамида или абиратерона [5]. В качестве второй линии ГТ возможно использование абиратерона в дозе

1000 мг/сут в комбинации с пероральным приемом преднизолона 10 мг/сут на фоне продолжения АД [5, 13]. Создание четкой схемы лечения КРРПЖ осложняется перекрестной резистентностью [5, 12, 14–17].

В ряде исследований подтверждены предположения об усилении нейроэндокринной дифференцировки при помощи соматостатина. АД вместе с аналогами соматостатина (Октреотидом-депо) и дексаметазоном позволяет добиться ответа или стабилизации процесса при КРРПЖ более чем у половины больных [6–8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования заключается в проведении сравнительного фармакоэкономического анализа различных схем лечения КРРПЖ с применением ХТ доцетакселом, ГТ абиратероном, с включением в них аналога соматостатина пролонгированного действия – препарата Октреотид-депо.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**Анализ эффективности**

В ретроспективное исследование было включено 184 пациента ГКБ им. Д.Д. Плетнева, с января 2011 г. по декабрь 2016 г. получавших лечение октреотидом в комбинации с

● **Таблица 1.** Динамика уровня ПСА

● **Table 1.** Dynamics of PSA level

| Динамика ПСА | Октреотид-депо 20 мг (n = 74) | Октреотид-депо 30 мг (n = 110) |
|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Снижение ПСА ≥ 50% | 30 (40,5%) | 56 (50,9%) |
| Снижение ПСА ≥ 80% | 8 (10,8%) | 10 (9%) |
| Стабилизация ПСА | 16 (21,6%) | 22 (20%) |
| Суммарный эффект | 54 (72,9%) | 88 (80%) |

дексаметазоном в различных линиях терапии на фоне хирургической или медикаментозной кастрации. Основным критерием эффективности была выбрана медиана безрецидивной выживаемости после каждой терапии КРРПЖ.

Анализ затрат

Расчет показателя «затраты – эффективность» производился по формуле [9]:

$$CER = (DC + IC) / Ef,$$

где *CER* – соотношение «затраты – эффективность»; *DC* – прямые затраты; *IC* – не прямые затраты; *Ef* – критерий эффективности лечения.

Анализ «затраты – эффективность» проводился для сравнения соотношения совокупных затрат на лечение пациентов с КРРПЖ и эффективности при использовании трех видов терапии: доцетаксела, абиратерона и Октреотида-депо [9–11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая эффективность

Октреотид-депо

В группе больных, получавших Октреотид-депо в дозе 20 мг, количество курсов варьировало от 2 до 12 (среднее число – $6,2 \pm 3,3$). Во 2-й группе пациентов, получавших октреотид пролонгированного действия в дозировке 30 мг, количество циклов составляло от 3 до 13 (среднее число – $7,7 \pm 3,4$). Снижение уровня ПСА ≥ 50% от исходного уровня в 1-й группе отмечено у 30 (40,5%), во 2-й группе – у 56 (50,9%) больных. Стабилизация заболевания отмечена у 16 (21,6%) пациентов в 1-й группе и у 22 (20%) во 2-й группе (табл. 1).

Количество пациентов, не нуждавшихся в анальгетиках на фоне проводимой терапии, в трех группах увеличилось на 11,9%. Среднее число курсов терапии октреотидом составило $7 \pm 2,9$ (2–16). Медиана времени до общей прогрессии – 7,8 мес., до прогрессии по ПСА – 5,2 мес., до прогрессии по ПСА с клиническим прогрессирующим – 6,6 мес., до прогрессии по ПСА, клинического и радиологического прогрессирующего – 8,2 мес., до радиологического прогрессирующего – 7,9 мес. Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа (n = 84) после регистрации кастрационной резистентности получала октреотид, далее, после прогрессии, начиналось лечение доцетакселом; 2-я группа (n = 60) получала доцетаксел; 3-й группе пациентов (n = 16) проводилось лечение абиратероном после прогрессирующего заболевания на фоне октреотида; 4-я группа (n = 10) получала абиратерон и преднизолон.

Количество курсов доцетаксела варьировало от 5 до 13 у пациентов 1-й и 2-й групп. У большей части больных в 1-й группе, где терапия доцетакселом проводилась 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 доцетакселом в качестве первой линии снижение уровня ПСА на 50 и 80% произошло у 53,3 и 21,7%, стабилизация – у 11,7% (табл. 2).

Согласно полученным данным, безрецидивная выживаемость в группах с применением доцетаксела без предшествующей терапии октреотидом и после октреотида не имела статистически достоверных различий ($p > 0,05$) и для обеих групп достигла 7 мес.

Общее количество месяцев терапии абиратероном до отмены лечения было от 6 до 18. Средневзвешенное число курсов терапии абиратероном между группами различалось не существенно, среднее значение составило $8,3 \pm 1,9$ (6–18).

В 3-й и 4-й группах снижение ПСА на 50% было зафиксировано у 31,25 и 40% больных соответственно, а снижение на 80% и более – в 18,75 и 20% случаев. Стабилизация уровня ПСА в группе, где абиратерон принимался после Октреотида-депо, отмечена у 5 больных (31,25%), а в группе, где абиратерон выступал в качестве первой линии терапии КРРПЖ, – у 3 (30%).

При сравнении продолжительности безрецидивного периода в 3-й и 4-й группах также не было обнаружено достоверных статистических различий ($p > 0,05$); медиана

● **Таблица 2.** Динамика уровня ПСА

● **Table 2.** Dynamics of PSA level

| Динамика ПСА | Доцетаксел + преднизолон после Октреотид-депо (n = 84) | Доцетаксел + преднизолон (n = 60) | Абиратерон + преднизолон после Октреотид-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%) |
| Суммарный эффект | 69 (82,2%) | 52 (86,6%) | 13 (81,25%) | 9 (90%) |

● **Таблица 3.** Перечень медицинских услуг, предоставляемых на амбулаторном уровне при КРРПЖ, и их тарифы
 ● **Table 3.** List of medical services provided at the outpatient level under the CRPC and their tariffs

| Медицинская услуга | Частота предоставления | Кратность применения | | | Средние тарифы по РФ, руб. |
|--|------------------------|----------------------|------------|----------------|----------------------------|
| | | Доцетаксел | Абиратерон | Октреотид-депо | |
| Длительность одного курса, дней | | 21 | 30 (месяц) | 28 | |
| Прием (осмотр, консультация) врача-онколога | 1 | 1 | 0,5 | 0,5 | 503,7 |
| Исследование уровня простатспецифического антигена в крови | 0,9 | 1 | 0,5 | 0,5 | 288,3 |
| Общий (клинический) анализ крови развернутый | 1 | 1 | 0,5 | 0,5 | 255,9 |
| Анализ крови биохимический общетерапевтический | 1 | 1 | 0,5 | 0,5 | 416,2 |
| Ультразвуковое исследование органов брюшной полости | 0,9 | 1 | 0,5 | 0,5 | 474,2 |
| Сцинтиграфия костей | 0,8 | 0,3 | 0,15 | 0,15 | 3 259,8 |

выживаемости до прогрессирования в обеих группах равнялась 8 мес.

Явления миелотоксичности возникали только при ХТ таксанами и не наблюдались при применении абиратерона ацетата и октреотида.

Из 178 больных, которым была начата ХТ, только 12 больным сразу были назначены Г-КСФ. После 4–6-го курса доцетаксела все больные нуждались в сопроводительной терапии. Из 166 больных у 11 развилась фебрильная нейтропения, у 3 отмечалось присоединение инфекции. Явления тромбоцитопении были у 18 больных, но не требовали никакой коррекции. Тяжелая тромбоцитопения <100 000/мкл отмечена у 5 больных. Кровотечения, сочетающиеся с тромбоцитопенией <50 000/мкл и тяжелой анемией (гемоглобин <8 г/дл), констатировались у 3 пациентов. Анемия различной степени выраженности отмечалась у 22 больных, тяжелая анемия в сочетании с тромбоцитопенией констатирована у 3 из них. Больным с 1–2-й степенью анемии проводилась терапия препаратами железа, 1 больному вводился препарат из группы эритропоэтинов.

Анализ затрат

В расчете общей стоимости лечения КРРПЖ учитывались прямые медицинские затраты [9, 10]. Прямые медицинские и непрямые затраты не учитывались: более 80% пациентов с КРРПЖ составляют мужчины пенсионного возраста (средний возраст пациента с КРРПЖ – 68 лет), что не влечет экономических потерь валового регионального продукта (ВРП) и издержек Фонда социального страхования (ФСС). Анализ амбулаторной помощи основывался на Стандарте специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях предстательной железы, утвержденном приказом Минздрава России от 01.07.2015 № 401ан. Медицинские услуги, которые были учтены в стоимости амбулаторного лечения с учетом частоты предоставления и кратности применения, представлены в *таблице 3*.

Средняя стоимость амбулаторной помощи по всем регионам РФ с учетом частоты предоставления медицинских услуг составила 3645 руб. на 1 пациента за 1 курс терапии доцетакселом и 1322 руб. на терапии абиратероном и Октреотидом-депо.

Лекарственная терапия

Ввиду того, что изучаемые препараты включены в перечень ЖНВЛП и их ценообразование регулируется государством, для расчета стоимости терапии использовались данные по ценам из государственного реестра предельных отпускных цен. Предельная цена без НДС и с учетом НДС (10%) на лекарственные препараты, используемые в терапии КРРПЖ, указана в *таблице 4*.

Средняя стоимость курса терапии анализируемыми препаратами представлена в *таблице 5*. Стоимость терапии доцетакселом рассчитывалась исходя из инструкции по медицинскому применению и клинических рекомендаций – 75 мг/м² площади тела пациента [5]. Средний объем препарата, необходимый для инфузии, был рассчитан по максимально возможному диапазону площади тела (1,6–2 м²). Стоимость терапии доцетакселом включала в себя стоимость преднизолона в дозировке, обозначенной клиническими рекомендациями, – 10 мг/сут. При расчете стоимости курса ХТ доцетакселом учитывалась стоимость премедикации дексаметазоном внутрь в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 ч до начала введения Таксотера, что составило 37,1 руб. Также учитывались затраты на раствор для приготовления инфузии (декстроза 5% или натрий хлорид 0,9%), которые в среднем составили 26,7 (диапазон 24,2–29,7) руб. на 1 прием препарата.

В случае с абиратероном за 1 курс терапии условно взят 1 мес. приема препарата. Стоимость терапии с использованием абиратерона также включает стоимость преднизолона в дозировке 10 мг/сут.

Терапия с применением Октреотида-депо была рассчитана как в дозировке 20 мг, так и в дозировке 30 мг в связи с тем, что многим пациентам назначается сразу 30 мг препарата в качестве начальной дозы. Также в стоимость терапии Октреотидом-депо была включена стоимость приема дексаметазона по схеме: 4 мг/сут первые 4 нед., 2 мг/сут последующие 2 нед. и 1 мг/сут до полного прекращения терапии Октреотидом-депо.

Соответственно, терапия абиратероном является самой дорогостоящей, а терапия Октреотидом-депо – самой низкзатратной.

● **Таблица 4.** Предельные отпускные цены на препараты, используемые в терапии КРРПЖ

● **Table 4.** Marginal selling prices of drugs used in CRPC therapy

| Международное непатентованное наименование | Торговое наименование лекарственного препарата | Лекарственная форма, дозировка, упаковка | Предельная цена без НДС, руб. | Цена с НДС, руб. |
|--|--|--|-------------------------------|------------------|
| Абиратерон | Зитига | Таблетки 250 мг, 120 шт. | 224 661 | 247 127 |
| Доцетаксел | Таксотер | Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг / 0,61 мл | 9577 | 10 534 |
| Доцетаксел | Таксотер | Концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 мг / 4 мл | 36 033 | 39 636 |
| Доцетаксел | Таксотер | Концентрат для приготовления раствора для инфузий 160 мг / 8 мл | 71 411 | 78 552 |
| Октреотид | Октреотид-депо | Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 10 мг | 21 638 | 23 802 |
| Октреотид | Октреотид-депо | Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 20 мг | 26 863 | 29 549 |
| Октреотид | Октреотид-депо | Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 30 мг | 39 388 | 43 326 |
| Преднизолон | Преднизолон | Таблетки 5 мг, 30 шт. | 23 | 25 |
| Преднизолон | Преднизолон | Таблетки 5 мг, 60 шт. | 21 | 23 |
| Преднизолон | Преднизолон | Таблетки 5 мг, 100 шт. | 52 | 57 |
| Дексаметазон | Дексаметазон | Таблетки 0,5 мг, 10 шт. | 24 | 26 |
| Дексаметазон | Дексаметазон | Таблетки 0,5 мг, 50 шт. | 24 | 26 |
| Дексаметазон | Дексаметазон | Таблетки 0,5 мг, 56 шт. | 29 | 32 |
| Дексаметазон | Дексаметазон | Таблетки 0,5 мг, 100 шт. | 48 | 53 |

● **Таблица 5.** Стоимость 1 курса лекарственной терапии КРРПЖ

● **Table 5.** Cost of 1 course of CRPC drug therapy

| Схема терапии | Длительность 1 курса, дней | Стоимость 1 курса, руб. |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Доцетаксел + преднизолон | 21 | 67 737 |
| Абиратерон + преднизолон | 30 | 224 691 |
| Октреотид-депо 20 мг + дексаметазон | 28 | 26 869 |
| Октреотид-депо 30 мг + дексаметазон | 28 | 39 394 |

Купирование нежелательных явлений

Согласно проведенному ретроспективному исследованию, 6,7% пациентов (из 178), принимавших доцетаксел, были сразу назначены Г-КСФ. Для расчета стоимости профилактической стимуляции лейкопоза был выбран оригинальный препарат Нейпоген с действующим веществом филграстим в дозировке 48 млн ЕД / 0,5 мл. Стоимость разового введения препарата равна 6581 руб. с учетом стоимости раствора для инфузий (декстроза 5%, 200 мл). Для расчетов затрат на купирование НПР были взяты данные по их частоте из вышеупомянутого исследования (табл. 6).

Стационарная помощь

Для анализа стоимости стационарной помощи были взяты тарифы клинико-статистических групп (КСГ) на круглосуточный стационар (КС) и на дневной стационар

(ДС). Расчетную стоимость затрат на стационар в зависимости от группы КСГ проводили по формуле: $C_{ст} = БС * Кз$, где $C_{ст}$ – стоимость стационарной помощи, руб.; $БС$ – базовая ставка, руб.; $Кз$ – коэффициент трудозатрат.

В результате сбора данных по региональным тарифам была определена средняя стоимость 1 законченного случая лечения НПР по Российской Федерации (табл. 7).

Стоимость купирования 1 случая НПР с учетом частоты наступления у пациентов, принимавших доцетаксел, представлена на рисунке 1.

Общая стоимость 1 курса и всей терапии (с учетом амбулаторной помощи и купирования НПР) представлена в таблице 8.

Один курс терапии абиратероном обходится дороже всего: в 3,5 раза дороже доцетаксела и в среднем в 8,3 раза

● **Таблица 6.** Доля пациентов с мКРРПЖ с гематологическими НПР при ХТ доцетакселом

● **Table 6.** Percentage of mCRPC patients with hematological ARDs in CT with docetaxel

| Вид миелотоксичности | Степень тяжести | | | |
|------------------------|-----------------|----|------|----|
| | I | II | III | IV |
| Анемия | 10,6% | | 1,7% | |
| Тромбоцитопения | 10,1% | | 2,8% | |
| Нейтропения | 87,4% | | 7,2% | |
| Фебрильная нейтропения | 6,6% | | | |

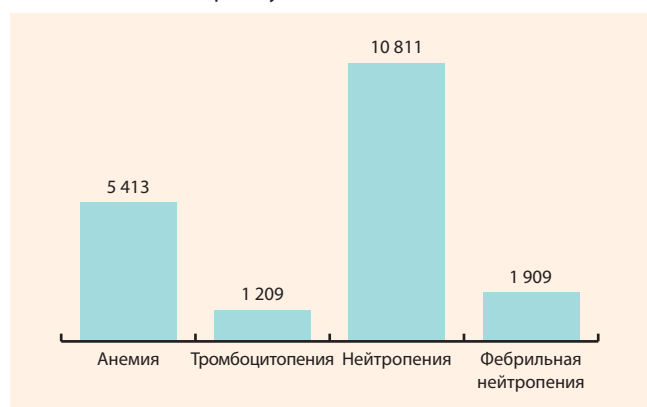
● **Таблица 7.** Стоимость стационарной помощи при лечении миелотоксичности

● **Table 7.** Cost of inpatient care for myelotoxicity

| НПР | МКБ-10 | № КСГ | | Стоимость, руб. | |
|------------------------|--------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| | | Дневной стационар | Круглосуточный стационар | Дневной стационар | Круглосуточный стационар |
| Анемия | D59 | 11 | 24 | 30 184 | 130 220 |
| Тромбоцитопения | D69 | 11 | 25 | 30 184 | 109 876 |
| Нейтропения | D70 | 10 | - | 11 428 | - |
| Фебрильная нейтропения | D70 | 10 | 158 | 11 428 | 75 579 |

● **Рисунок 1.** Стоимость купирования 1 случая НПР при химиотерапии с учетом частоты наступления, руб.

● **Figure 1.** Costs of 1 case of ARD during chemotherapy, taking into account the frequency of onset, RUB



● **Таблица 8.** Общая стоимость лечения КРРПЖ

● **Table 8.** Total cost of CRPC treatment

| Схема терапии | Общая стоимость одного курса терапии, руб. | Среднее число курсов | Общая стоимость терапии, руб. |
|-------------------------------------|--|----------------------|-------------------------------|
| Доцетаксел + преднизолон | 90 164 | 7,3 | 536 343 |
| Абиратерон + преднизолон | 226 013 | 8,3 | 1 875 910 |
| Октреотид-депо 20 мг + дексаметазон | 28 191 | 6,2 | 174 786 |
| Октреотид-депо 30 мг + дексаметазон | 40 716 | 7,7 | 313 514 |

дороже Октреотида-депо. Один курс доцетаксела стоит дороже курса Октреотида-депо в среднем в 2 раза. Самая продолжительная терапия – у абиратерона за счет наибольшей эффективности, однако это значительно увеличивает конечную стоимость лечения препаратом.

Анализ «затраты – эффективность»

За клиническую эффективность была взята медиана безрецидивной выживаемости, которая на фоне терапии доцетакселем составила 7 мес., абиратероном – 8 мес., а Октреотидом-депо независимо от дозировки – 7,8 мес.

На рисунке 2 приведены результаты анализа «затраты – эффективность», где представлен коэффициент CER

как соотношение совокупных затрат на лечение КРРПЖ и критерия эффективности – медианы безрецидивной выживаемости (МБВ).

В результате анализа «затраты – эффективность» коэффициент CER, рассчитанный по Октреотиду-депо, оказался в 2,5 раза ниже данного показателя по доцетакселу и в 7,5 раза ниже показателя по абиратерону. Это говорит о том, что затраты на лечение пациента с КРРПЖ меньше всего при использовании Октреотида-депо за счет более низкой стоимости препарата и высокой эффективности лечения.

Оценка стоимости общей терапии 1 пациента с КРРПЖ в течение 2 лет с момента наступления кастрационной резистентности проводилась по различным схемам лечения:

Схема 1: Октреотид-депо (7 курсов) + далее доцетаксел (7 курсов) + далее абиратерон (8 мес.).

Схема 2: Октреотид-депо (7 курсов) + далее абиратерон (8 мес.) + далее доцетаксел (7 курсов).

Схема 3: Доцетаксел (7 курсов) + далее Октреотид-депо (7 курсов) + далее абиратерон (8 мес.).

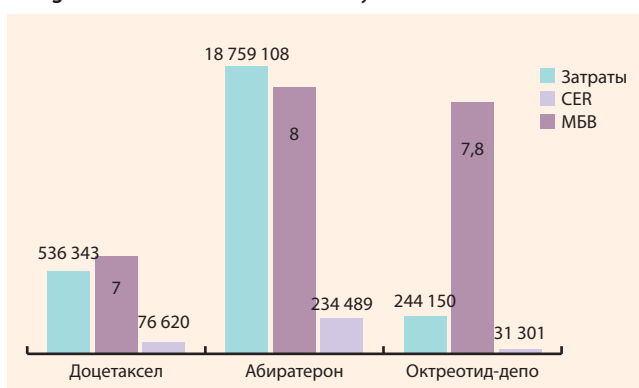
Схема 4: Доцетаксел (7 курсов) + далее абиратерон (8 мес.) + далее Октреотид-депо (7 курсов).

Расчет стоимости каждого года терапии показал, что схема с использованием сначала Октреотида-депо дает значительную экономию средств в 1-й год лечения (табл. 9).

Таким образом, применение Октреотида-депо перед ХТ или абиратероном позволит сэкономить до 17% средств в 1-й год терапии.

● **Рисунок 2.** Анализ «затраты – эффективность»

● **Figure 2.** Cost-effectiveness analysis



● **Таблица 9.** Стоимость лечения КРРПЖ
 ● **Table 9.** Cost of CRPC treatment

| Схемы: | Стоимость лечения, руб. | |
|---|-------------------------|-----------|
| | 1-й год | 2-й год |
| 1. Октреотид-депо + доцетаксел + абиратерон | 661 662 | 1 902 715 |
| 2. Октреотид-депо + абиратерон + доцетаксел | 1 371 242 | 1 193 136 |
| 3. Доцетаксел + Октреотид-депо + абиратерон | 699 792 | 1 864 585 |
| 4. Доцетаксел + абиратерон + Октреотид-депо | 1 645 162 | 919 215 |

ВЫВОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Октреотид-депо – высокоэффективный аналог соматостатина пролонгированного действия, способный оказывать лечебное действие у больных КРРПЖ с положительным суммарным ответом в виде сниже-

ния или стабилизации уровня ПСА у 72,9% пациентов при дозировке препарата 20 мг и у 80% при дозировке 30 мг.

2. Октреотид-депо имеет благоприятный профиль безопасности без нежелательных побочных реакций в виде гематологической токсичности.
3. Применение Октреотида-депо не приводит к развитию резистентности при применении последующих схем противоопухолевого лечения.
4. Стоимость 1 курса Октреотида-депо ниже стоимости курса доцетаксела в среднем в 2 раза, 1 мес. приема абиратерона – в 8,3 раза.
5. Анализ «затраты – эффективность» показал высокую клинико-экономическую эффективность Октреотида-депо при сравнении с доцетакселом и абиратероном.
6. При назначении после установления КРРПЖ в первую очередь Октреотида-депо появляется возможность отсрочить ХТ на 7–8 мес. или ГТ 2-й линии и сэкономить до 17% средств в 1-й год лечения.



Поступила/Received 12.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2018:1-250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant diseases in Russia in 2016 (morbidity and mortality). M.: P.A. Herzen Research Institute for Diseases and Mortality. 2018:1-250.] (In Russ).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2017: 1-236. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncological assistance to the population of Russia in 2016. M.: P.A. Herzen Research Institute of Oncology. 2017: 1-236.] (In Russ).
3. Геворкян А.Р. Роль амбулаторной урологической службы в своевременной диагностике рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;2. [Gevorkyan A.R. Role of outpatient urological service in timely diagnostics of prostate cancer. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2017;2.] (In Russ).
4. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Теплов А.А., Медведев В.Л., Русаков И.Г. Роль простатспецифического антигена в прогнозе гормоночувствительного рака предстательной железы. *Медицинский совет*. 2015;8:94-97. [Gritskevich A.A., Mishugin S.V., Teplov A.A., Medvedev V.L., Rusakov I.G. The role of the prostate-specific antigen in the prostate hormone sensitive cancer prognosis. *Medicinskij sovet*. 2015;8:94-97.] (In Russ).
5. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., Королева И.А., Матвеев В.Б., Русаков И.Г. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(2):343-352. [Nosov D.A., Vorobiev N.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A., Matveev V.B., Rusakov I.G. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennye opuholi*. 2016;4(2):343-352.] (In Russ).
6. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2012;1:73-76. [Rusakov I.G., Gritskevich A.A. Possibilities of analogues of somatostatin in treatment of castration-resistant prostate cancer. *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2012;1:73-76.] (In Russ).
7. Мишугин С.В., Грицкевич А.А., Мордовин А.А., Русаков И.Г. 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). *Медицинский совет*. 2017;14:82-87. [Mishugin S.V., Gritskevich A.A., Mordovin A.A., Rusakov I.G. Estimation of the influence of the use of the analogue of somatostatin with prolonged action of Oktreotide-depo on the subsequent hormonal and cytotoxic therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (m-CRPC). *Medicinskij sovet*. 2017;14:82-87.] (In Russ).
8. 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. [Kolesnikov G.P., Semkov A.S., Bystrov A.A., Naumova I.N. Somatostatin analogues in the treatment of castration-resistant prostate cancer - efficiency and tolerability. *Onkourologija*. 2016;3(12):96-101.] (In Russ).
9. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты – эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012;5(4):3-8. [Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Cost-effectiveness analysis methodology for pharmaco-economic research. *Farmakojekonomika*. 2012;5(4):3-8.] (In Russ).
10. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. и соавт. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. *ЦЭКМП*. 2016:1-20. [Omelyanovskiy V.V., Avksentieva M.V. and coauth. Methodological recommendations for comparative clinical and economic evaluation of the drug. *CEKMP*. 2016:1-20.] (In Russ).
11. Толкушин А.Г., Погудина Н.Л. Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата дегареликс для лечения гормонозависимого рака предстательной железы по сравнению с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. *Онкоурология*. 2018;14(1). [Tolkushin A.G., Pogudina N.L. Pharmacoeconomic research of degarelix drug application for treatment of hormone-dependent prostate cancer in comparison with analogues of gonadotropin-releasing hormone. *Onkourologija*. 2018;14(1).] (In Russ).
12. Zarif J.C. The importance of nonnuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*. 2016;28:348-356.
13. De Bono J.S., Oudard S., Orguradlu M. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2011;364:1995-2005.
14. Thompson D., Charnley N., Parikh O. Ensalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur. J. Cancer*. 2014;50:1040-1041.
15. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2010;363:411-422.
16. Parker C., Nilsson S., Henrich D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2013;369:213-223.
17. Al Nakousi 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.

№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

Реклама
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. Грицкевич «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 Вере́йская, 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

Онкофертильность у мужчин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина

С.А. КУЛЕВА¹, Д.Н. КУРОЧКИНА², Д.А. ЗВЯГИНЦЕВА¹, С.В. ИВАНОВА¹, Е.В. ЦЫРЛИНА¹¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68-А

Информация об авторах:

Кулева Светлана Александровна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Курочкина Дарья Николаевна – врач-онколог дневного стационара Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-

Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; e-mail: d.n.kurochkina@gmail.com

Звягинцева Дарья Андреевна – к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: 7615773@gmail.com

Иванова Светлана Вячеславовна – к.м.н., врач-детский онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения

злокачественных опухолей у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-10; e-mail: tabalinadoc@yandex.ru

Цырлина Евгения Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник научной лаборатории онкоэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(812) 439-95-55; e-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина, являясь высокозлокачественным заболеванием, на сегодняшний день приобрела свойство курабельного. В статье изложены основные принципы терапии детей с лимфомой Ходжкина, медленное закрепление позиций риска-адаптированного лечения. Появилась возможность полного излечения большей части больных, что сделало эту опухоль уникальной моделью для изучения отдаленных последствий онкологического лечения. После проведенного противоопухолевого лечения по поводу лимфомы Ходжкина у мальчиков может возникнуть тестикулярная недостаточность (вследствие воздействия цитостатиков), обструктивная азооспермия (как следствие лучевой терапии на область малого таза), гипогонадизм (вторичный – после попадания гипофиза в зону облучения, первичный – после облучения малого таза вследствие токсического воздействия цитостатиков). Чтобы уменьшить гонадотоксичность лечения, ведутся исследования с целью модификации химиотерапии в сторону снижения доз алкилирующих цитостатиков, снижения доз лучевой терапии без потери эффективности лечения. Независимо от причины возникновения диагностика мужского бесплодия включает сбор репродуктивного анамнеза, внешний осмотр половых органов, анализ эякулята, ультразвуковое исследование органов мошонки, оценку уровня гормонов (фолликулостимулирующий гормон, общий тестостерон, сывороточный тестостерон, лютеинизирующий гормон, пролактин, ингибин В, тиреотропный гормон).

Ключевые слова: мальчики, лимфома Ходжкина, гонадотоксичность, фертильность, алкилирующие препараты, лучевая терапия

Для цитирования: Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Звягинцева Д.А., Иванова С.В., Цырлина Е.В. Онкофертильность у мужчин, излеченных в детстве от лимфомы Ходжкина. *Медицинский совет*. 2019; 10: 164-171. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-164-171>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oncofertility in men

CURED OF HODGKIN'S LYMPHOMA AS A CHILD

Svetlana A. KULEVA¹, Daria N. KUROCHKINA², Daria A. ZVYAGINTSEVA¹, Svetlana V. IVANOVA¹, Yevgeniya V. TSYRLINA¹¹ Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya St., 68² State budgetary institution of public health «Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care (Oncological)»: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochnaya-2, Leningradskaya St., 68-A

Author credentials:

Kuleva Svetlana Alexandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors in Children, Leading Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Professor of the Educational and Methodological Department of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-10; e-mail: Kulevadoc@yandex.ru
Kurochkina Daria Nikolaevna – Oncologist of the day hospital of the State Budgetary Healthcare Institution «St. Petersburg

Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care (Oncological)»; e-mail: d.n.kurochkina@gmail.com
Zvyagintseva Daria Andreyevna – Cand. of Sci. (Med.), doctor - children's oncologist of the department of chemotherapy and combined treatment of malignant tumors in children of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-10; e-mail: 7615773@gmail.com
Ivanova Svetlana Vyacheslavovna – Cand. of Sci. (Med.), doctor - pediatric oncologist of the department of chemotherapy and combined treatment of malignant tumors

in children of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-10; e-mail: tabalinadoc@yandex.ru
Tsyrlina Yevgeniya Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncoendocrinology Research Laboratory of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(812) 439-95-55; e-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma, being a highly malignant disease, has now acquired the property of a curative one. The article describes the basic principles of therapy of children with Hodgkin's lymphoma, slow fixation of risk-adapted treatment positions. The possibility of complete cure of most patients appeared, which made this tumor a unique model for studying the remote consequences of cancer treatment. After the antitumor treatment of Hodgkin's lymphoma, boys may suffer from testicular insufficiency (due to cytostatics), obstructive azoospermia (as a consequence of radiation therapy in the pelvic area), hypogonadism (secondary - after exposure of the pituitary gland to radiation, primary - after exposure of the pelvis due to the toxic effects of cytostatics). In order to reduce the gonadotoxicity of treatment, studies are being conducted to modify chemotherapy in the direction of lowering the doses of alkylating cytostatics, reducing the doses of radiation therapy without losing the effectiveness of treatment. Regardless of the cause of male infertility diagnosis includes the collection of reproductive history, external examination of the genitals, analysis of ejaculate, ultrasound examination of the scrotum, assessment of hormone levels (follicle stimulating hormone, total testosterone, serum testosterone, luteinizing hormone, prolactin, inhibin B, thyroid stimulating hormone).

Keywords: boys, Hodgkin's lymphoma, gonadotoxicity, fertility, alkylating drugs, radiation therapy

For citing: Kuleva S.A., Kurochkina D.N., Zvyagintseva D.A., Ivanova S.V., Tsyrlina E.V. Oncofertility in men cured of Hodgkin's lymphoma as a child. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 164-171. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-164-171>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – высокозлокачественное заболевание лимфоидной ткани, поражающее все возрастные группы населения. Доля ЛХ составляет приблизительно 6% от всех детских злокачественных новообразований [1]. Уровень заболеваемости ЛХ зависит от возраста. Можно выделить два пика заболеваемости ЛХ: 15–20 лет и около 50 лет [2].

Существует взаимосвязь заболеваемости с полом и возрастом: в группе больных младше 5 лет гораздо чаще заболевают мальчики, отношение мальчик : девочка = 5,3, но уже в подростковом возрасте девочки заболевают несколько чаще: отношение мальчик : девочка = 0,8 [3].

Эффективность химиотерапии при ЛХ достаточно высока. Общая 5-летняя выживаемость больных при применении современных методов лечения достигает 98%. Лимфома Ходжкина стала первым онкологическим заболеванием, при котором выявилась возможность полного излечения большей части больных, что сделало эту опухоль уникальной моделью для изучения отдаленных последствий онкологического лечения [4, 5]. Данная когорта пациентов может прожить жизнь, сравнимую по длительности со сверстниками. Эти пациенты растут, получают образование, работают, создают семьи и, разуме-

ется, стараются реализовать себя в репродуктивной сфере, поэтому на первый план выходят вопросы качества жизни онкологических больных и отдаленные последствия противоопухолевой терапии [6].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

До начала XX в. лимфома Ходжкина была 100%-ным смертельным заболеванием. В 1896 г. В. Рентген открыл X-лучи, и уже в 1902 г. W.A. Pussey предпринял успешную попытку терапии лимфомы Ходжкина с применением X-лучей [7, 8]. С 1900-х гг. до примерно 60-х гг. XX в. лучевая терапия являлась самостоятельным методом лечения, и в случае I–II стадий, то есть в случае локализованного процесса, удавалось достичь неплохого результата. К примеру, в 1950 г. V. Peters опубликовала исследование, в котором 10-летняя выживаемость при I стадии при применении радикальной лучевой терапии достигала 79%. Однако при распространенном опухолевом процессе, к сожалению, подобных результатов с использованием только лучевой терапии получить не удалось [9].

Лучевая терапия как самостоятельный вид терапии ЛХ в настоящее время не применяется, она используется в качестве консолидирующего компонента. У детей облучают, прежде всего, зоны, где исходно находились bulky, – конгломераты лимфатических узлов более 10 сантиметров, а также при локальных стадиях – исходные зоны поражения.

В 1970 г. V. De Vita и соавт. опубликовали результаты лечения 43 пациентов в возрасте от 12 до 69 лет с использованием схемы MOPP ([M]ustargen (мустарген), [O]ncovin (онковин), [P]rocarbazine (прокарбазин), [P]rednisolone (преднизолон)) [10]. Результаты были ошеломляющими: после завершения 6 циклов терапии 81% пациентов достигли полной ремиссии. Несмотря на то, что, по сообщениям V. De Vita, 4-летней выживаемости без прогрессирования достигли лишь 47% пациентов, до начала 90-гг. XX в. схема MOPP широко применялась для терапии лимфомы Ходжкина как взрослых, так и детей [10].

В 1975 г. G. Bonadonna и соавт. опубликовали статью, в которой показали, что схема MOPP обладает схожей эффективностью со схемой ABVD ([A]driamycin (адриамицин), [B]leomycin (блеомицин), [V]inblastine (винбластин), [D]acarbazine (дакарбазин)), но при этом имеет гораздо менее выраженную токсичность [11]. Однако потребовалось около 20 лет, чтобы ABVD вытеснила MOPP из рутинной онкологической практики. Примечательно, что изначально G. Bonadonna предполагал, что разработанная им схема будет применяться не вместо MOPP, а в случае прогрессирования на схеме MOPP [11].

Комбинировать химиотерапию и лучевую терапию для лечения ЛХ впервые предложил L. Prosnitz и соавт. в 1976 г. В своем исследовании они показали, что при добавлении лучевой терапии на очаги поражения в процессе химиотерапии по схеме MOPP 5-летняя выживаемость пациентов, достигших полной ремиссии после завершения лечения, составляет 92% [12].

Интересно, что в первых исследованиях различных режимов терапии (химио- и лучевой терапии) больных лимфомой Ходжкина участвовали пациенты всех возрастных групп: от младенцев до пожилых людей.

Для лечения ЛХ у детей так же, как и у взрослых, применяется химиотерапия и облучение.

Идеальный подход в терапии лимфомы Ходжкина у детей заключается в разработке схем лечения, которые будут обеспечивать высокую скорость элиминации опухолевой ткани при уменьшении или удалении лекарственных агентов с выраженной токсичностью, в том числе отдаленной. Однако, несмотря на растущее понимание биологии рака и выявление молекулярных мишеней, специфичных для злокачественной клетки, концепция таргетной терапии, влияющей только на злокачественный клон и не повреждающей нормальные ткани, по-прежнему остается в клинической практике, скорее, исключением, чем правилом, и большинство излеченных от лимфомы Ходжкина в детстве, по-прежнему подвергаются риску отдаленной токсичности, включая гонадотоксичность [13].

Современным стандартом выбора лечебного режима ЛХ в детском возрасте является концепция риска-адаптированной терапии. Это вид онкологического лечения, при котором на выбор плана лечения влияют факторы, обусловленные болезнью, например стадия, число зон поражения, объем опухоли, В-симптомы, ранний ответ на химиотерапию. Кроме того, на планирование лечения также влияют возраст пациента, его пол и гистологический подтип опухоли [14, 15].

В зависимости от наличия факторов риска пациента можно отнести к прогностической группе, согласно которой выбирается режим лечения. Интенсивность лечебной программы варьирует в зависимости от прогностической группы. Так, в группе низкого риска интенсивность лечебной программы ниже, а следовательно, ниже и токсичность терапии.

Изначально прогностические факторы риска были разработаны для взрослых больных лимфомой Ходжкина и успешно использовались для принятия решений о терапевтической тактике [16]. Однако одни и те же факторы не могут быть применимы для детей и взрослых пациентов.

Различные кооперативные группы по изучению лимфомы Ходжкина у детей провели множество исследований, позволяющих выявить прогностические факторы, оказывающие значимое влияние на лечебную тактику, и разработали различные прогностические индексы для стратификации конкретного пациента в группу риска. Можно выделить общие факторы риска среди этих исследований: IIB, III, IV стадия, bulky, В-симптомы, экстранодальное поражение, МТИ (медиастино-торакальный индекс) $\geq 0,33$ [16–18].

Наиболее крупными кооперативными группами по изучению ЛХ у детей являются детская онкологическая группа (Pediatric Oncology Group – POG), группа детского рака – Children's Cancer Group (CCG), немецкая исследовательская группа изучения ЛХ (German-Austrian Hodgkin Study Group – GHSG) [19–22]. Кроме того, повсеместно в разных странах существуют небольшие группы по изучению лимфомы Ходжкина у детей, которые публикуют результаты локальных исследований. В России также проводится множество исследований, посвященных лечению лимфомы Ходжкина у детей, формируются протоколы терапии, однако в связи с тем, что эти результаты редко публикуются на английском языке, они мало известны за границей [23].

Среди всех этих исследований можно выделить общие черты. Как правило, пациенты распределяются в зависимости от количества факторов в группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования. Соответственно, терапия пациента группы высокого риска будет интенсивнее, а следовательно, токсичнее, нежели терапия пациента группы низкого риска.

При лечении лимфомы Ходжкина по современным стандартам у детей можно добиться очень высоких показателей выживаемости: общая 5-летняя выживаемость достигает 95%, в связи с чем стало возможно отследить отдаленную токсичность терапии. К отдаленным побоч-

ным явлениям относятся легочная токсичность (пульмониты, фиброзы), кардиотоксичность, возникновение вторых опухолей (среди них солидные опухоли, лейкозы), заболевания эндокринной системы (в частности, щитовидной железы), гонадотоксичность (и, как следствие, нарушения фертильности) [5, 13].

Все современные исследования в области терапии лимфомы Ходжкина у детей сосредоточены на попытках уменьшить отдаленную токсичность проводимого лечения, в частности снизить гонадотоксичность. Это обеспечивается попытками отказа от лучевой терапии, отказом от применения алкилирующих агентов (циклофосфамида, прокарбазина) в схемах химиотерапии, адаптировать лечение на основании объективного ответа на химиотерапию [24].

В исследовании DAL-HD-90 ([D]eutsche [A]rbeitsgemeinschaft für [L]eukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter – немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкоз у детей) показано, что этопозид может успешно заменить прокарбазин в схеме первой линии, при этом значительно снижается риск возникновения мужского бесплодия у пациентов с ранними стадиями лимфомы Ходжкина [19].

Важным с точки зрения уменьшения гонадной токсичности является исследование GPOH-HD-2002 ([G]erman Society of [P]ediatric [O]ncology and [H]ematology – [H]odgkin's [D]isease – немецкое общество детской онкологии и гематологии, направление – болезнь Ходжкина), проведенное немецким обществом детской гематологии и онкологии, в результате которого разработан новый режим COPDAC ([C]yclophosphamide (циклофосфамид), [O]ncovin (онковин), [P]rednisone (преднизолон), [D]acarbazine (дакарбазин)), в котором гонадотоксичный для мальчиков прокарбазин заменен на гораздо менее токсичный дакарбазин. В результате эффективность стандартных режимов OPBA-COPP (получали девочки) и OEPA-COPDAC (получали мальчики) для лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина схожа (5-летняя бессобытийная выживаемость в группе с распространенными стадиями у девочек составила 90,2%, для мальчиков 84,7%, $p = 0,12$), и режимы признаны взаимозаменяемыми [25].

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА МУЖСКУЮ РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Рост и созревание сперматозоидов происходит в герминативном эпителии. В процессе полового созревания в препубертатном периоде из гоноцитов формируются сперматогонии – стволовые клетки сперматогенеза, из которых, в свою очередь, в период полового созревания формируются сперматоциты, в процессе дифференцировки превращающиеся в сперматиды и далее – в сперматозоиды. Сперматогонии располагаются на базальной мембране семенного канальца. Выделяют сперматогонию двух типов: А-типа и В-типа. В свою очередь, среди сперматогониев А-типа выделяют Аб – бледные, которые при делении формируют сперматогонии В-типа, и Ат –

темные, которые можно назвать стволовыми. В норме сперматогонии Ат не делятся, митозы в них начинаются только после уменьшения общего числа сперматогониев, например под воздействием лучевой терапии. Клетки Сертоли, также располагаясь на базальной мембране семенного канальца, формируют микроокружение для сперматогониев. Размер ячеек обусловлен количеством находящихся там клеток Сертоли. Между семенными канатиками располагаются клетки Лейдига, продуцирующие под влиянием лютеинизирующего (ЛГ) гормона гипофиза тестостерона. Тестостерон влияет на формирование вторичных половых признаков, мышечную массу, костные структуры, процессы роста волос. Кроме того, на сперматогенез оказывает влияние еще один гормон гипофиза – фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), который стимулирует клетки Сертоли, таким образом, увеличивая продукцию спермы. В свою очередь, секреция ЛГ и ФСГ регулируется выработкой гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Тестостерон по механизму обратной связи подавляет секрецию ФСГ. Клетки Сертоли вырабатывают гормон ингибин В, подавляющий выработку ФСГ гипофизом.

Половое созревание наступает у мальчиков в возрасте от 9 до 13 лет. До этого момента в яичках находятся в основном незрелые клетки Сертоли, сперматогонии и клетки-предшественники клеток Лейдига с низким пролиферативным потенциалом.

Несмотря на это, однозначно ответить на вопрос, является ли препубертатный статус своеобразной защитой от токсического действия цитостатиков, невозможно. По результатам CCSS ([C]hildhood [C]ancer [S]urvivor [S]tudy – крупнейшее исследование, посвященное пациентам, излеченным от детских злокачественных опухолей), мальчики младше 4 лет на момент диагностики злокачественного процесса чаще испытывают проблемы с фертильностью во взрослом возрасте, чем те, кому диагноз был поставлен в возрасте 15–20 лет. Хотя в яичках мальчиков до наступления полового созревания отсутствует полноценный сперматогенез, есть данные о том, что цитостатики, применяемые в терапии лимфомы Ходжкина у этой группы пациентов, в дальнейшем оказывают отрицательное влияние на возможность иметь детей [26].

На сперматогенез отрицательно влияют цитостатики, повреждающие ДНК, – алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мустарген, ифосфамид, прокарбазин, бусульфан, мелфалан, производные нитрозомочевины (BCNU – кармустин и CCNU – ломустин), производные платины (например, цисплатин)), которые активно используются в терапии лимфомы Ходжкина [27].

Механизм повреждающего действия алкилирующих препаратов заключается в формировании внутри- и межмолекулярных сшивок ДНК, таким образом, нарушаются процессы передачи информации внутри клетки (транскрипция, трансляция и репликация), что ведет к изменению функционирования клетки и апоптозу [28]. Из этого следует, что цитостатики влияют на клетки, находящиеся в активной фазе деления, не разрушая клетки в фазе G0 митоза.

Кроме того, важную роль играет кумулятивная доза цитостатика. Циклофосфамид в суммарной дозе $\geq 6 \text{ г/м}^2$ вызывает азооспермию, а стойкие и необратимые нарушения сперматогенеза возникают при суммарной дозе от 7,5 до 9,5 г/м^2 . Суммарная доза прокарбазина $\geq 4 \text{ мг/м}^2$ вызывала также длительную азооспермию [29]. По данным CCSS, пациенты, получившие прокарбазин в суммарной дозе 4,2–58,6 мг/м^2 , имели проблемы с наступлениями беременностей у партнерш чаще, нежели те, кто прокарбазин никогда не получал. Суммарная доза мелфалана, вызывающая стойкую азооспермию у пациентов в репродуктивном возрасте, – более 140 мг/м^2 , бусульфана – более 600 мг/м^2 , цисплатина – более 500 мг/м^2 [29, 30].

Терапия доксорубицином, винбластином, цитозаром вызывает лишь временное сокращение числа сперматозоидов, не вызывая при этом азооспермии [31].

Схема MOPP приводит к азооспермии более чем у 80% после 3 курсов [32], при терапии же по схеме ABVD в течение 12 мес. восстановление сперматогенеза происходит у 90% пациентов [33]. Проведение высокодозной химиотерапии с использованием бусульфана, циклофосфамида и мелфалана в высоких дозах с последующей трансплантацией гематопозитических стволовых клеток приводит к стойкой азооспермии.

Половые клетки яичек крайне чувствительны к лучевой терапии. Причем степень повреждения напрямую зависит от полученной дозы. К сожалению, большая часть исследований, посвященных повреждающему действию излучения на ткань яичек, проведена на взрослых пациентах. Так, разовая доза в 0,1 Гр ведет к снижению концентрации сперматозоидов. Разовая доза в 2 Гр, воздействующая непосредственно на ткань яичек, приводит к значительному снижению количества сперматозоидов и сперматид, а доза в 6 Гр – к необратимым повреждениям сперматогенеза [13, 34]. До наступления пубертатного возраста радиочувствительность клеток Лейдига, вырабатывающих тестостерон, выше, чем после [35]. В препубертатном возрасте нарушение функции клеток Лейдига наступает уже при суммарной дозе более 20 Гр, тогда как после наступления половой зрелости эта доза будет выше [35].

Любопытно, что фракционированное облучение низкими дозами в течение длительного времени более токсично для герминативного эпителия, чем разовое, но в той же дозе [36].

По результатам исследования CCSS вероятность наступления беременности у партнерши достоверно снижается, если суммарная доза лучевой терапии на ткань яичек у мальчика превышает 7,5 Гр [37].

Восстановление сперматогенеза после лучевой терапии, как уже говорилось выше, происходит за счет деления сперматогониев Ат-типа. При этом после разовой дозы менее 1 Гр на восстановление сперматогенеза уходит 9–18 мес., при разовой дозе 2–3 Гр – около 30 мес., при разовой дозе более 4 Гр – более 5 лет, а при разовой дозе более 6 Гр повреждение ткани яичников необратимо и восстановления сперматогенеза не произойдет [38].

Максимальная доза облучения всего тела (применяемого перед трансплантацией костного мозга), после которого восстановилась фертильность, – 15,75 Гр, полученная в течение 7 дней [38].

При попадании гипофиза и гипоталамуса в зону облучения при проведении краниального облучения, может возникать вторичное бесплодие вследствие центрального гипогонадизма [39].

В случаях когда краниальное облучение проводится в возрасте младше 9 лет и в дозе более 18 Гр, высок риск преждевременного полового созревания [40].

Влияние современных иммунотерапевтических препаратов (брентуксимаб ведотин, пембролизумаб, ниволумаб) на фертильность у детей не изучено, что связано, вероятнее всего, с целью их применения: они используются как терапия спасения при неудачах высокодозной терапии и чаще всего не приводят к полному излечению больного, а направлены на замедление прогрессирования и продление жизни пациента. С 2012 г. немецкая исследовательская группа по изучению лимфомы Ходжкина проводит исследование по включению брентуксимаба в первую линию лечения распространенной лимфомы Ходжкина, однако, во-первых, это исследование не на детской популяции, а на взрослой (в данное исследование включены пациенты с 17 до 60 лет), а во-вторых, прошло недостаточно времени с момента завершения терапии этим пациентам (на момент публикации – 17 мес.), и еще невозможно отследить отдаленные эффекты терапии [41].

Побочные эффекты лечения лимфомы в детском возрасте (полихимиотерапия (ПХТ) и лучевая терапия (ЛТ)) выражаются не только в физических, но и в психологических проблемах (снижение качества жизни, слабость, усталость, нарушения памяти) [42, 43].

Помимо нарушения сперматогенеза, снижение фертильной функции у мальчиков может быть обусловлено механическим повреждением семявыносящих путей после хирургических вмешательств либо после лучевой терапии на область малого таза [39].

В литературе встречаются противоречивые данные о влиянии самого заболевания на сперматогенез. Часть исследований показали результаты о снижении качества спермы (возникновение олигоспермии, тератоспермии, астеноспермии) у 20–70% больных лимфомой Ходжкина, по сравнению со здоровой популяцией еще до начала противоопухолевой терапии [44]. Другие же показали, что, напротив, качество спермы больных ЛХ до начала лечения не отличается от здоровой популяции [45–47]. Что примечательно, во все эти публикации включались пациенты с 13 лет, но ни одно исследование не выделяет в своих результатах подростков в отдельную когорту.

Интересны результаты D. Marmot и соавт., опубликованные в 1986 г.: до начала противоопухолевого лечения снижение качества спермы (астеноспермия и олигоспермия) имели те пациенты с лимфомой Ходжкина, у которых наблюдалась лихорадка выше 38,5 °С. Исследователи связывают эти изменения не с опухолью, а с негативным влиянием высокой температуры на сперматогенез [48].

Исследование CCSS не выделяет в отдельную группу пациентов с лимфомой Ходжкина, однако сообщается, что мужчины, леченные в детском возрасте от злокачественных опухолей, значительно реже становились отцами, чем их никогда не болевшие сиблинги (относительный риск 0,77, $p = 0,007$) [37].

СПОСОБЫ СОХРАНЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ МАЛЬЧИКОВ

Чтобы уменьшить гонадотоксичность лечения, ведутся исследования с целью модификации химиотерапии в сторону снижения доз алкилирующих цитостатиков, снижения доз лучевой терапии без потери эффективности лечения [6, 39]. Подобные же исследования, как уже упоминалось выше, с 1975 г. проводит немецкая исследовательская группа по изучению лимфомы Ходжкина. В результате удалось исключить из схем лечения мальчиков гонадотоксичный прокарбазин и заменить его на дакарбазин [25].

Согласно рекомендациям Международного общества по сохранению фертильности (ISFP – [I]nternational [S]ociety of [F]ertility [P]reservation), все дети должны быть информированы об опциях сохранения фертильности вместе со своими родителями до начала противоопухолевой терапии [49]. Однако не все доктора обсуждают данную тему со своими пациентами. По результатам исследования R.A. Anderson и соавт., проведенного в Великобритании в 2008 г., в 47% случаев с пациентами и их родителями не обсуждалось влияние планируемой терапии на фертильную функцию. Среди основных причин, почему так происходило, врачи отмечают низкий риск повреждения половой функции при выбранной схеме, слишком юный возраст пациента, плохой прогноз для жизни, недостоверность существующих методик, отсутствие возможностей [50]. Независимо от планируемого протокола лечения, криоконсервацию спермы необходимо предлагать всем подросткам. Криоконсервация спермы – это хорошо зарекомендовавший себя метод сохранения фертильной функции до начала противоопухолевой терапии [49]. Это просто, дешево, неинвазивно и эффективно. По данным литературы, эффективность данной методики составляет до 56% [32]. Наиболее простым методом сбора спермы является мастурбация. Однако в случае с подростками есть дополнительные морально-этические трудности. Спермархе, как уже упоминалось выше, наступает примерно в 13–14 лет, и с этого времени качество спермы позволяет провести ее заморозку. Но сам процесс мастурбации для подростка может сопровождаться смущением. По результатам исследования G. Bahadur и соавт. (2002), эффективность мастурбации была выше в том случае, когда родители/няни/медсестры не сопровождали своих детей в банк спермы, не смогли собрать образцы спермы 29,7% тех, кого сопровождали, и лишь 8% тех, кого не сопровождали родственники и знакомые [51].

В случаях когда мастурбация не возможна, не исключена попытка электроэякуляции спермы. Процедура делается под общей анестезией, однако является экспе-

риментальной для детей [52]. Кроме того, возможно хирургическое извлечение спермы посредством пункции яичка, но процедура проводится только после достижения ребенком пубертатного возраста [53].

Образцы спермы, полученные таким образом, хранятся в замороженном виде в банках спермы. Для реализации отцовства применяются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Сперма, полученная путем мастурбации, подходит для всех видов ВРТ: внутриматочной инсеминации (ВМИ), экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). В случае малого количества семенного материала возможны лишь процедуры ЭКО и ИКСИ [53].

В настоящее время не существует стандартов по сохранению репродуктивной функции у мальчиков до наступления пубертатного возраста [49]. Опциями для таких детей может быть криоконсервация ткани яичек, однако методика все еще экспериментальная и применяется как часть клинических исследований. Суть данной методики заключается в заморозке при -80°C ткани яичек, содержащей сперматогонииальные стволовые клетки. Впоследствии размороженную ткань пересаживают в яички выросшего мальчика, и она начинает производить сперму. Второй вариант – пересадка размороженной ткани яичек мышам, с последующим ее созреванием и сбором биологического материала [49]. Эффективность данной процедуры на мышах высока, однако исследований на людях все еще недостаточно, чтобы методика стала стандартом, особенно у детей [54].

Для защиты ткани яичек при облучении малого таза должен применяться метод экранирования гонад [39].

Проводились исследования (но на взрослых пациентах), посвященные гормональному подавлению тестикулярной функции с использованием аналогов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона, однако они не доказали своей эффективности, поэтому в настоящее время данный метод не применяется [53].

СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ФЕРТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Среди причин мужского бесплодия выделяют следующие: тестикулярная недостаточность (необструктивная азооспермия), обструктивная азооспермия, генетические нарушения, ведущие к бесплодию, варикоцеле, гипогонадизм (первичный и вторичный), крипторхизм, инфекции добавочных мужских половых желез, идиопатическое бесплодие [55]. Как уже упоминалось выше, после проведенного противоопухолевого лечения по поводу лимфомы Ходжкина у мальчиков может возникнуть тестикулярная недостаточность (вследствие воздействия цитостатиков), обструктивная азооспермия (как следствие лучевой терапии на область малого таза), гипогонадизм (вторичный – после попадания гипофиза в зону облучения, первичный – после облучения малого таза вслед-

ствие токсического воздействия цитостатиков). Независимо от причины возникновения диагностика мужского бесплодия включает сбор репродуктивного анамнеза, внешний осмотр половых органов, анализ эякулята, ультразвуковое исследование органов мошонки, оценку уровня гормонов (фолликулостимулирующий гормон, общий тестостерон, сывороточный тестостерон, лютеинизирующий гормон, пролактин, ингибин В, тиреотропный гормон) [55].

Клинически нарушения функционирования герминативного эпителия проявляются не только в виде изменений в спермограмме, но и снижением синтеза половых гормонов. При этом характерно увеличение уровня ФСГ, снижение ингибина В и тестостерона. Именно уменьшение секреции тестостерона ведет к задержке полового созревания у подростков [56, 57]. При этом наиболее

точным маркером для оценки сперматогенеза является сочетание уровня ингибина В и фолликулостимулирующего гормона. Несмотря на тот факт, что у большинства мужчин с нарушенным сперматогенезом в крови обнаруживается нормальный уровень ФСГ, его повышение четко взаимосвязано с нарушением выработки спермы. Ингибин В точнее предсказывает нарушение сперматогенеза: у бесплодных мужчин, в отличие от мужчин с нормальной фертильностью, уровень ингибина В будет значительно снижен (либо вовсе не определяться в крови). Однако, учитывая стоимость (определение ингибина В значительно дороже определения ФСГ), целесообразно использовать именно ФСГ в качестве скринингового маркера сперматогенеза, и в случае изменения его уровня уже делать тест на уровень ингибина В.



Поступила/Received 23.12.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мерабшвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: Коста, 2006. 440 с. [Merabishvili V.M. Survival rate of oncological patients. St. Petersburg: Costa, 2006. 440 p.] (In Russ.)
2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014;1:7-12. [Men' T.H., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. *Onkopediatriya*. 2014;1:7-12.] (In Russ.)
3. Ларина Ю.В., Миненко С.В., Биачуев Э.Р., Пшонкин А.В., Хуажева Н.К., Птушкин В.В. Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. Проблема эффективности и токсичности. *Онкогематология*. 2014;1:11-18. [Larina Yu.V., Minenko S.V., Biychuev E.R., Pshonkin A.V., Khuazheva N.K., Ptushkin V.V. Treatment of common forms of Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. Problem of efficacy and toxicity. *Onkogematologiya*. 2014;1:11-18.] (In Russ.)
4. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. Возможности современной терапии первичных больных. *РМЖ*. 2004;19:1113. [Demina E.A. Hodgkin's lymphoma. Possibilities of modern therapy of primary patients. *RMZh*. 2004;19:1113.] (In Russ.)
5. Кулева С.А., Колыгин Б.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии у детей. *Вопр. онкол.* 2012;4:454-463. [Kuleva S.A., Kolygin B.A. Remote consequences of antitumor therapy in children. *Vopr. onkol.* 2012;4:454-463.] (In Russ.)
6. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии у детей. СПб., 2011. 184 с. [Kolygin B.A., Kuleva S.A. Consequences of antitumor therapy in children. St. Petersburg, 2011. 184 p.] (In Russ.)
7. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. *Клин. онкогематол.*, 2008;2:114-118. [Demina E.A. Hodgkin's lymphoma: from Thomas Hodgkin to the present day. *Klin. onkogematol.*, 2008;2:114-118.] (In Russ.)
8. Pusey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: a preliminary report. *JAMA*. 1902;38:166-169.
9. Peters V. A study of survival in Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am. J. Roent.* 1950;63:299-311.
10. De Vita V. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 1970;73:881-895.
11. Bonadonna G. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer*. 1975;36:252-259.
12. Prosnitz L.R. Consolidation radiotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease: is it dead? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;56:605-608.
13. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И. Гонадотоксичность терапии лимфомы Ходжкина у подростков и молодых мужчин: актуальность проблемы и пути решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2011;2:12-19. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I. Gonadotoxicity of Hodgkin's lymphoma therapy in teenagers and young men: relevance of the problem and solutions (literature review). *Onkogematologiya*. 2011;2:12-19.] (In Russ.)
14. Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Колыгин Б.А. Сравнительный анализ двух риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Вопр. онкол.* 2008;1:53-58. [Kuleva S.A., Anishkin M.Yu., Kolygin B.A. Comparative analysis of two risk-adapted programs used in therapy of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Vopr. onkol.* 2008;1:53-58.] (In Russ.)
15. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2016;91(4):434-442.
16. Smith R.S. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(10):2026-2033.
17. Weiner M.A. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1991;9(9):1591-1598.
18. Vecchi V. Treatment of pediatric Hodgkin's disease tailored to stage, mediastinal mass, and age. An Italian (AIEOP) multicenter study on 215 patients. *Cancer*. 1993;72(6):2049-2057.
19. Schellong G. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. *J. Clin. Oncol.* 1999;17(12):3736-3744.
20. Tebbi C.K., Mendenhall N., London W.B., Williams J.L., de Alarcon P.A., Chauvenet A.R. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr. Blood Cancer*. 2006;46(2):198-202.
21. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R., Massey V., McCarten K., Perkins S. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011;117(9):2596-2603.
22. Tebbi C.K., Mendenhall N.P., London W.B., Williams J.L., Hutchison R.E., Fitzgerald T.J. et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer*. 2012;59(7):1259-1265.
23. Кулева С.А., Анишкин М.Ю., Колыгин Б.А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05. *Детская онкология*. 2007;3:4-16. [Kuleva S.A., Anishkin M.Yu., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and teenagers: effectiveness of the risk-adapted protocol SPbHL-05. *Detskaya onkologiya*. 2007;3:4-16.] (In Russ.)
24. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M., Schwartz C.L., Castellanos M.E., Dieckmann K. et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(27):2975-2985.
25. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(23):3680-3686.
26. Wyns C., Curaba M., Vanabell B., Van Langendonck A., Donnez J. Options for fertility preservation in prepubertal boys. *Hum. Reprod. Update*. 2010;16(3):312-328.
27. Lee S.H., Shin C.H. Reduced male fertility in childhood cancer survivors. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013;18(4):168-172.

28. Kaaij M.A., Echten-Arends J., Simons A.H., Kluin-Nelemans H.C. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2010;28(4):168-179.
29. da Cunha M.F., Meistrich M.L., Fuller L.M., Cundiff J.H., Hagemeyer F.B., Velasquez W.S. et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *Clin. Oncol.* 1984;2(6):571-577.
30. Jacob A., Barker H., Goodman A., Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(3):277-279.
31. Meistrich M.L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013;100(5):1180-1186.
32. Dohle G.R. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *Int. J. Urol.* 2010;17(4):327-331.
33. Tal R., Botchan A., Hauser R., Yogev L., Paz G., Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. *Hum. Reprod.* 2000;15(9):1985-1988.
34. Kinsella T.J. Effects of radiation therapy and chemotherapy on testicular function. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989;302:157-171.
35. Shalet S.M., Tsatsoulis A., Whitehead E., Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J. Endocrinol.* 1989;120(1):161-165.
36. Apperley J.F., Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev.* 1995;9(2):93-116.
37. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(2):332-339.
38. Howell S.J., Shalet S.M. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005;34:12-17.
39. Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Лисянская А.С. Осложнения противоопухолевой терапии со стороны репродуктивной функции в результате лечения онкологических заболеваний у мальчиков. *Онкопедиатрия.* 2014;4:40-48. [Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Lisyanskaya A.S. Complications of antitumor therapy from the side of reproductive function as a result of treatment of oncological diseases in boys. *Onkopediatriya.* 2014;4:40-48.] (In Russ.)
40. Oberfield S.E., Soranno D., Nirenberg A., Heller G., Allen J.C., David R. et al. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1996;150(6):589-592.
41. Eichenauer D.A., Engert A. The evolving role of targeted drugs in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Expert Rev. Hematol.* 2017;10(9):775-782.
42. Johannsdottir I.M., Karlstad O., Loge J.H., Fosså S.D., Kiserud C., Skurtveit S. Prescriptions of Antidepressants to Survivors of Cancer in Childhood, Adolescence, and Young Adulthood: A Population-Based Study. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2017;6(1):120-126.
43. Rach A.M., Crabtree V.M., Brinkman T.M., Zeltzer L., Marchak J.G., Srivastava D. et al. Predictors of fatigue and poor sleep in adult survivors of childhood Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Cancer Surviv.* 2017;11(2):256-263.
44. Hallak J., Mahran A.M., Agarwal A. Characteristics of cryopreserved semen from men with lymphoma. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2000;17(10):591-594.
45. Marmor D., Elefant E., Dauchez C., Roux C. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment. *Cancer.* 1986;57(10):1986-1987.
46. Padron O.F., Sharma R.K., Thomas A.J., Agarwal A. Effects of cancer on spermatozoa quality after cryopreservation: a 12-year experience. *Fertil. Steril.* 1997;67(2):326-331.
47. Paoli D., Gallo M., Rizzo F., Spanò M., Leter G., Lombardo F. et al. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment. *Andrology.* 2015;3(1):122-128.
48. Marmor D., Elefant E., Dauchez C., Roux C. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment. *Cancer.* 1986;57(10):1986-1987.
49. Schmidt K.T., Andersen C.Y. ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *Assist. Reprod. Genet.* 2012;29(6):473-477.
50. Anderson R.A., Weddell A., Spoudeas H.A., Douglas C., Shalet S.M., Levitt G. et al. Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? *Hum. Reprod.* 2008;23(10):2246-2251.
51. Bahadur G. Cryobiology ethics of human reproduction. *Semin. Reprod. Med.* 2002;20(1):75-83.
52. Hovav Y., Dan-Goor M., Yaffe H., Almagor M. Electroejaculation before chemotherapy in adolescents and young men with cancer. *Fertil. Steril.* 2001;75(4):811-815.
53. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H., Patrizio P., Wallace W.H., Hagerty K. et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(18):2917-2931.
54. Frederickx V., Michiels E., Goossens E., De Block G., Van Steirteghem A.C., Tournaye H. Recovery, survival and functional evaluation by transplantation of frozen-thawed mouse germ cells. *Hum. Reprod.* 2004;19(4):948-953.
55. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception.* 2010;82(5):457-470.
56. Винокуров А.А., Варфоломеева С.Р., Тарусин Д.И., Абдуллаев Р.Т., Гретцов Е.М., Луценко И.Н. и др. Фертильность подростков и молодых мужчин, излеченных от лимфомы Ходжкина. *Злокачественные опухоли.* 2012;1:18-27. [Vinokurov A.A., Varfolomeeva S.R., Tarusin D.I., Abdullaev R.T., Grettsov E.M., Lutsenko I.N. et al. Fertility of teenagers and young men cured from Hodgkin's lymphoma. *Zlokachestvennyye opuholi.* 2012;1:18-27.] (In Russ.)
57. Krawczuk-Rybak M., Solarz E., Wysocka J., Matysiak M., Gadomski A., Kazanowska B. et al. Testicular function after treatment for acute lymphoblastic leukemia (all) in prepubertal and pubertal boys. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009;26(7):504-514.

Декскетопрофен – дополнительная возможность контроля хронического болевого синдрома

ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

И.А. КОРОЛЕВА

Частное учреждение «Образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»: 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Информация об авторе:

Королева Ирина Альбертовна – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования частного учреждения «Образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; тел.: +7(846) 321-21-21; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Хронический болевой синдром (ХБС) является самостоятельным заболеванием. Пациенты с диссеминированными злокачественными опухолями могут испытывать хроническую боль даже при успешной противоопухолевой терапии. Для контроля ХБС используют «лестницу обезболивания ВОЗ». Несмотря на адекватное обезболивание, пациенты могут испытывать прорывную боль. Клинические рекомендации предлагают использовать опиоиды для терапии прорывной боли. Декскетопрофен – нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) быстрого действия, высокоэффективен при болях в костях различного происхождения. Декскетопрофен может быть использован при инцидентной предсказуемой прорывной боли.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, прорывная боль, декскетопрофен

Для цитирования: Королева И.А. Декскетопрофен – дополнительная возможность контроля хронического болевого синдрома при злокачественных новообразованиях. *Медицинский совет*. 2019; 10: 172-178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-172-178>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Dexketoprofen: an additional opportunity to control chronic pain syndrome

IN MALIGNANT NEOPLASMS

Irina A. KOROLEVA

Private foundation of Educational establishment of Higher Education «Medical University «REAVIZ», 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia

Author credentials:

Koroleva Irina Albertovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Clinical Medicine of Postgraduate Education, Private Institution «Educational Organization of Higher Education» Medical University «Reaviz»; tel.: +7(846) 321-21-21; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

ABSTRACT

Chronic pain syndrome (CPS) is an independent disease. Patients with disseminated malignant tumors may experience chronic pain even with successful anticancer therapy. For the control of CPS use the WHO analgesic ladder. Despite adequate pain relief, patients may experience breakthrough pain. Clinical guidelines suggest the use of opioids for the treatment of breakthrough pain. Dexketoprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) of rapid action. The drug is highly effective for pain in the bones of various origins. Dexketoprofen can be used for incident predictable breakthrough pain.

Keywords: Chronic pain syndrome, breakthrough pain, dexketoprofen

For citing: Koroleva I.A. Dexketoprofen: an additional opportunity to control chronic pain syndrome in malignant neoplasms. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 172-178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-172-178>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Число больных злокачественными новообразованиями неуклонно растет. По прогнозу экспертов ВОЗ, онкологическая заболеваемость в мире увеличится к 2050 г. до 24 млн, а смертность — до 16 млн ежегодно регистрируемых случаев [1]. Боль является наиболее частым и самым пугающим симптомом злокачественной опухоли. Больные злокачественными новообразованиями ожидают, что умрут и что смерть будет сопровождаться болезненными муками. Международная ассоциация по изучению боли IASP дает следующее определение: «Боль — неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [2].

Хронический болевой синдром (ХБС) является самостоятельным заболеванием. К хронической относят боль, которая сохраняется более 3 месяцев без устранения вызвавшей ее причины [2]. ХБС ведет к дезадаптации, к ненормальному восприятию болевых и неболевых импульсов и сопровождается различными нарушениями функций ЦНС. Клиническая картина зависит от локализации очага поражения, конституции больного, его психики и индивидуального порога болевой чувствительности, предшествующего болевого опыта [3]. Боль может быть вызвана осложнением опухолевого процесса, паранеопластическим синдромом, являться следствием астенизации [4, 5]. В онкологии боль — один из первых симптомов прогрессирования болезни, с которым связано развитие различных депрессивных расстройств, страха и суицидальных намерений и действий. Боль у онкологического больного в 75% случаев может быть обусловлена непосредственным распространением опухоли, в 20% — противоопухолевым лечением, в остальных случаях боль не ассоциирована ни с опухолевым процессом, ни с лечением [6]. Боль может быть следствием хирургического лечения опухоли. Нейропатия при проведении химиотерапии возникает в результате различных механизмов, включая нарушение функции тубулина под воздействием химиотерапевтических веществ, с высвобождением цитокинов, что приводит к дегенерации сенсорных нейронов и повышению чувствительности первичных ноцицептивных афферентов. Радиотерапия может приводить к фиброзу тканей со сжатием нервов и микрососудистой обструкцией нерва [5].

Основные источники возникновения ХБС у пациентов с онкологическими заболеваниями:

- собственно опухоль;
- сопутствующие воспалительные реакции, приводящие к спазму гладкой мускулатуры.

Воздействие опухоли и воспалительная реакция приводят к образованию эйкозаноидов (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены). Эти вещества являются химическими медиаторами боли, запускающими стимуляцию болевой дуги. Простагландины действуют, повышая восприимчивость первичных болевых рецепторов либо модулируя передачу их сигнала [7]. Все эйкозаноиды вырабатываются из арахидоновой кислоты в результате активации липоксигеназы- или циклооксигеназа-

зависимых (ЦОГ) путей биотрансформации [8]. ЦОГ катализирует синтез простагландина H₂, который является предшественником биологически активных простагландинов и тромбоксанов.

Метастазы в кости являются одной из наиболее частых причин ХБС у больных злокачественными новообразованиями. Согласно данным литературы, метастазирование в кости протекает бессимптомно достаточно редко [9]. Костная система наиболее часто поражается метастазами при опухолях различной локализации. Наиболее часто выявляются метастазы в кости при раке молочной железы (РМЖ), раке предстательной железы, раке почки, раке легкого. Метастазы в кости при РМЖ проявляются у 70–80% больных с распространенными формами заболевания, при этом наиболее часто поражаются поясничные (59%) и грудные (57%) отделы позвоночника, кости таза (49%), т. е. в основном вовлекаются в процесс кости осевого скелета [10]. Предрасположенность некоторых опухолей (молочной и предстательной желез) к метастазированию в кости осевого скелета объясняется наличием венозновентрального сплетения, куда поступает кровь из молочной железы и полости таза. Это сплетение характеризуется отсутствием клапанов, базальных мембран в сосудах костного мозга, низким внутрисосудистым давлением, что создает благоприятные условия для экстравазации опухолевых клеток [11].

Механизмы возникновения костных болей разнообразны:

- высвобождаемые при остеоллизе в больших количествах биологически активные пептиды, такие как простагландины PGE1 и PGE2, провоцируют химическую стимуляцию рецепторов;
- повышение внутрикостного давления растущим метастазом влечет за собой растяжение тканей и провоцирует механическую стимуляцию рецепторов;
- опухолевая инфильтрация нервных окончаний [9].

Сегодня очевидно, что продолжительность жизни больных с изолированными метастазами в кости может быть относительно большой [11]. Так, было показано, что средняя продолжительность жизни пациента с диагностированным распространением РМЖ составляет 22 месяца, при изолированном поражении костной системы — 26 месяцев, а при комбинированном поражении как костей, так и висцеральных органов — 21 месяц, и только 18 месяцев — при висцеральном поражении [12]. ХБС при костных метастазах имеет нарастающий характер, лишь частично зависит от активности пациента и часто может возникать в покое, при этом более половины пациентов трактуют боль как непереносимую [13].

Оценка интенсивности боли может проводиться несколькими способами. Шкала вербальных оценок (ШВО) измеряется в баллах при совместном решении врача и пациента: 0 — боли нет, 1 — слабая боль, 2 — умеренная боль, 3 — сильная боль, 4 — нестерпимая боль. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) дает оценку боли от 0 до 100% (рис. 1). Пациенту предлагают отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует интенсивности боли. Левая граница соот-

- **Рисунок 1.** Шкалы для оценки интенсивности боли
 ● **Figure 1.** Pain assessment scales



ветствует определению «боли нет», правая – «нестерпимая боль». С помощью линейки измеряется расстояние от «боли нет» до точки, отмеченной пациентом, и выражается в процентах. Степени интенсивности боли по ВАШ: 0 – боли нет, до 40% (4 см) – слабая боль, 40–70% – умеренная боль, более 70% – сильная боль, 100% – нестерпимая боль. Нумерологическая оценочная шкала (НОШ) является цифровой версией ВАШ, на горизонтальную линию в этом случае нанесены деления от 0 до 10 [4, 5].

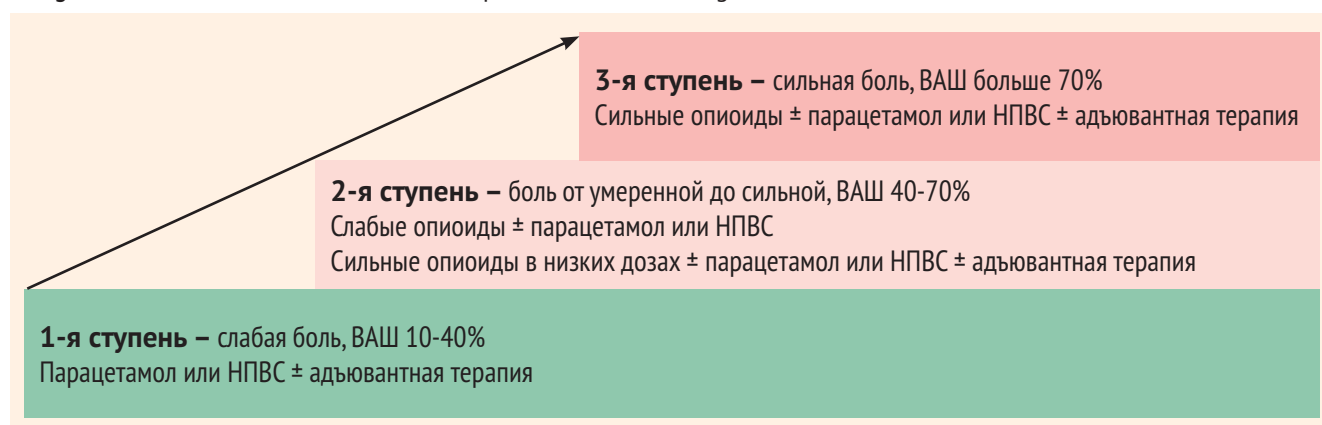
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХБС У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Общеизвестным фактом является то, что диссеминированная злокачественная опухоль является неизлечи-

мым хроническим заболеванием. Несмотря на успехи противоопухолевой лекарственной терапии, лечение диссеминированной опухоли остается по сути паллиативным. При этом наиболее важными показателями эффективности терапии являются общая выживаемость и качество жизни пациентов. В Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. №187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению» говорится: «Основной целью паллиативной медицинской помощи является эффективное и своевременное избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных лиц до момента их смерти» [14]. Большое число онкологических больных получают обезболивающие препараты не только в конце жизни, но и длительно в процессе лекарственной противоопухолевой и лучевой терапии. Достижение обезболивающего эффекта для этих пациентов не менее важно, чем достижение непосредственного противоопухолевого эффекта. Пациенты, нуждающиеся в купировании ХБС, находятся, как правило, на амбулаторном лечении, им необходим постоянный контроль для коррекции обезболивающей терапии, профилактики и устранения побочных эффектов анальгетиков.

Основной принцип назначения обезболивающих препаратов у онкологических больных – это последовательность выбора, т. е. назначение препаратов в зависимости от выраженности анальгетического эффекта – от более слабых к более сильным, по типу лестницы, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, сформулированным в 1988 г. [15]. Фармакотерапию ХБС следует начинать с ненаркотических анальгетиков и переходить при необходимости сначала к слабым, а затем к сильным опиатам по трехступенчатой схеме, в которой определены стадии боли, каждой из них соответствует своя анальгетическая терапия: I. Ненаркотический анальгетик + адъювантные средства. II. Слабый опиоид типа кодеина + ненаркотический анальгетик + адъювантные средства. III. Сильный опиоид (опиаты) группы морфина + ненаркотический анальгетик + адъювантные средства (рис. 2).

- **Рисунок 2.** «Лестница обезболивания» хронической онкологической боли у взрослых (согласно ВОЗ, 1988)
 ● **Figure 2.** Pain relief ladder of chronic cancer pain in adults (according to WHO, 1988)



При проведении обезболивающей терапии важно соблюдение следующих основных принципов: 1. Начало фармакотерапии должно быть незамедлительным при появлении первых признаков боли, до развития всей сложной цепной реакции, характеризующей ХБС. 2. Переход со ступени на ступень проводится в тех случаях, когда все остальные классы уже неэффективны в своих максимальных дозировках. 3. Дозу анальгетика подбирают индивидуально в зависимости от интенсивности и характера БС, добиваясь устранения или значительного облегчения боли. 4. Назначать анальгетики следует строго по часам, а не по требованию, вводя очередную дозу препарата до прекращения действия предыдущей – для предупреждения появления боли. 5. Анальгетики применяют по восходящей, т. е. от максимальной дозы более слабого препарата к минимальной дозе сильнодействующего. 6. Предпочтительно применение препаратов внутрь, использование подъязычных и щечных таблеток, капель, свечей, пластыря, трансдермальных форм лекарственных препаратов.

По данным Enting R.H. et al., использование 3-ступенчатой схемы ВОЗ позволяет достигнуть удовлетворительного обезболивания у 90% пациентов [16].

У онкологических больных на 1-й ступени ХБС (слабая боль) применяются анальгетики-антипиретики (парацетамол) и НПВС. НПВС действуют путем подавления синтеза простагландинов, принадлежат к разряду неселективных, т. к. блокируют не только ЦОГ-2, ведающую биосинтезом простагландина E2 в условиях повреждения тканей, но и ЦОГ-1 (физиологическую), обеспечивающую протекцию слизистой желудка, регулирующую почечный кровоток и реологическое состояние крови. К НПВС относятся: производные ацетилсалициловой кислоты (салицилат натрия), производные арилпропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, декскетопрофен), производные уксусных кислот (индометацин, диклофенак), оксикамы (пироксикам, мелоксикам, лорноксикам), производные пиразолона (метамизол натрия), производные сульфонида (нимесулид) и др. НПВС действуют путем подавления синтеза простагландинов, при их использовании имеется потолок анальгезии – максимальная доза, при превышении которой не происходит усиления анальгезирующего эффекта. Пациентов следует информировать о недопустимости превышения максимальной суточной дозы НПВС. Препараты используются для устранения легкой боли, а также в комбинации с наркотическими анальгетиками при умеренной и сильной боли. НПВС особенно эффективны при боли, вызванной метастазами в кости. У пациентов с высоким риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта проводят гастропротекцию, назначая ингибиторы протонной помпы. НПВС являются препаратами выбора и ко-анальгетиками при лечении костно-мышечной боли, они уменьшают перифокальное воспаление, отек и сдавление тканей. Широкую распространенность им обеспечило и отсутствие побочных эффектов, присущих опиатам (седации, угнетения дыхания), а также привыкания. Большинство этих препаратов считаются достаточно безопасными и

продаются без рецепта. Прием НПВС возможен в течение длительного времени при условии оценки риска развития нежелательных явлений, их профилактики и мониторинга [4, 5]. К адъювантным средствам относят препараты, обладающие собственными полезными эффектами (антиконвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики, антигистаминные, местные анестетики, миорелаксанты центрального действия, спазмолитики), и препараты, корректирующие побочные эффекты (слабительные, противорвотные и др.).

На второй ступени для устранения нарастающей боли используют слабые опиаты, как правило трамадол (разовая доза 50–100 мг каждые 4–6 ч; максимальная суточная доза 400 мг). К преимуществам трамадола относят наличие нескольких лекарственных форм (капсулы, таблетки-ретард, капли, свечи, раствор для инъекций). На третьей ступени лестницы, в случае сильной боли или боли, не отвечающей на принимаемые меры, назначают наркотические анальгетики, способные обеспечить эффективную анальгезию, – пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин гидрохлорид, морфин, бупренорфин, фентанил. Эти препараты действуют на ЦНС, они активируют антиноцицептивную систему и подавляют передачу болевого импульса [4, 5].

ПРОРЫВНАЯ БОЛЬ

Прорывная боль (breakthrough pain) – это транзиторное усиление боли, возникающее на фоне относительно стабильной и адекватно контролируемой основной боли [16]. В российских клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» дается следующее определение: «Прорывная боль – временное резкое спонтанное или эпизодически возникающее усиление боли на фоне приема препаратов в пролонгированных лекарственных формах. Обычно проявляется внезапным, очень интенсивным и коротким по времени приступом боли» [5]. Под основной (базовой болью) понимают постоянную боль длительностью 12 ч/сут и более за предшествующую неделю (боль, которая будет возникать без приема анальгетиков). Под адекватным контролем основной боли понимают уровень боли за предшествующую неделю, определяемый как «отсутствие боли» или «слабая боль». Важно понимать, что прорывной является боль на фоне адекватного обезболивания, т. е. боль, обусловленная окончанием времени действия анальгетика, или спонтанные боли у пациентов, не получающих анальгетиков. Mercadante S., Portenoy R.K. (2016) классифицировали прорывную боль при раке, разделив ее на два типа: спонтанную идиопатическую и инцидентную. Идиопатическую боль разделили на предсказуемую – ожидаемую (или прогнозируемую) и непредсказуемую (внезапную) (рис. 3) [17].

Распространенность прорывной боли варьирует в значительном диапазоне (40–70%) в различных исследованиях, что, видимо, связано с различными методами

- **Рисунок 3.** Подтипы прорывной боли [17]
 ● **Figure 3.** Breakthrough pain subtypes [17]



оценки [17–20]. Наступление прорывной боли в 20–40% случаев связано с двигательной активностью, особенно это характерно для больных с костными метастазами [21]. Среднее время пика прорывной боли – 3 мин, средняя продолжительность – 15–30 мин [22]. Проблема прорывной боли сегодня остается нерешенной [23, 24].

Рекомендации NCCN предлагают для терапии прорыва боли применять «спасительную» дозу того же опиоида, который применяется для терапии базовой боли. Величина дозы препарата «спасения» составляет 10–20% от суточной дозы основного опиоида [25]. В российских рекомендациях прорывы боли умеренной силы (2-я ступень) на фоне базового обезболивания пролонгированными опиоидами (трамадол, морфин, оксикодон + налоксон, фентанил) рекомендуется контролировать дополнительным назначением трамадола (исключением является совместное применение с фентанилом) в суммарной дозе до 400 мг/сут, пропионилфенилтоксиэтилпиперидина за щеку или под язык, введением НПВС и других препаратов 1-й ступени, а также адъювантными и симптоматическими средствами. Прорывы сильной боли (3-я ступень) на фоне терапии пролонгированными сильными опиоидами (ТТС фентанила, морфина или оксикодон + налоксон продленного действия в таблетках или капсулах) рекомендовано купировать приемом пропионилфенилтоксиэтилпиперидина от 10 до 20–40 мг за щеку или под язык; назначением морфина (или кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин) по 5–10 мг в/в, в/м, п/к (расчет дозы «препарата спасения» опиоида ведется на основе общей суточной дозы базового препарата) [5]. Если для купирования прорывной боли пациенту требуется введение опиоидного анальгетика более чем 4 раза в течение суток, следует скорректировать основную терапию ХБС. Несомненно, рекомендации по терапии прорывной боли «спасительной» дозой опиоида не всегда могут

быть выполнены в амбулаторных условиях. Нежелательные действия опиоидов, такие как тошнота и запор, вынуждают многих пациентов использовать НПВС при прорывных болях на второй степени обезболивания, особенно при инцидентной предсказуемой боли (например, связанной с транспортировкой). Выбор эффективного, быстродействующего НПВС для купирования относительно редких прорывных болей остается трудной задачей для врача.

ДЕКСКЕТОПРОФЕН – НПВС, УМЕНЬШАЮЩИЙ ПОТРЕБНОСТЬ В ОПИОИДАХ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Сравнение селективной анальгезирующей активности по отношению к степени подавления синтеза простагландинов показало, что некоторые НПВС с сильными анальгетическими свойствами являются слабыми ингибиторами синтеза простагландинов, и наоборот: другие НПВС, способные активно ингибировать синтез простагландинов, обладают слабыми анальгезирующими свойствами. Таким образом, имеет место диссоциация между анальгезирующей и противовоспалительной активностью НПВС. Этот феномен объясняется тем, что анальгетическое действие некоторых НПВС связано не только с подавлением центральных и периферических простагландинов, но и с влиянием на синтез и активность других нейроактивных веществ, играющих ключевую роль в восприятии болевого раздражения в ЦНС. Наиболее хорошо изучено центральное противобольное действие кетопрофена, которое обусловлено способностью быстро проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря исключительной жирорастворимости [26]. Кетопрофен является рацемической смесью двух стереоизомеров. Активным в отношении основного (антиноцицептивного) эффекта является только один, в то время как другой обладает слабо выраженными основными эффектами, но значительно повышает частоту развития побочных эффектов. Было установлено, что только S(+)-изомер (правовращающий) ингибирует циклооксигеназу – ЦОГ. В организме кетопрофен подвергается непрямоу превращению из неактивного R- в активный S-изомер. У человека примерно 10% R(-)-кетопрофена конвертируется в S(+)-изомер [27]. Для обеспечения высокого противобольного эффекта и безопасности из рацемической смеси был выделен S(+)-изомер – декскетопрофен, который в виде водорастворимой соли является действующим веществом НПВС нового поколения Дексалгина (оригинальный препарат). Декскетопрофен трометамол быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь, а максимальная концентрация в плазме крови достигается быстрее, чем у кетопрофена, и составляет 15–45 мин. До 70–80% препарата выводится с мочой в течение первых 12 ч в основном как ацилглюкуроноконъюгат. Отсутствие в моче после приема декскетопрофена R(-)-изомера свидетельствует об отсутствии у человека биоинверсии S(+)-изомера.

Основными побочными эффектами, характерными для декскетопрофена, как и для других НПВС, являются диспепсические явления, редко – эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта. В клинической практике применения декскетопрофена не зарегистрировано синдрома привыкания. Дексалгин выпускается в инъекционной и пероральной (таблетки и гранулы) формах. Раствор для инъекций можно вводить внутримышечно и внутривенно (болюсно и капельно), рекомендуемая инъекционная дозировка для взрослых 50 мг каждые 8–12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с 6-часовым интервалом. Суточная доза составляет 150 мг. У пациентов пожилого возраста и больных с нарушением функции печени и/или почек терапию следует начинать с более низкой дозировки (50 мг/сут). Декскетопрофен в инъекционной форме предназначен для краткосрочного (не более 2 дней) применения в период острого болевого синдрома. В дальнейшем возможен перевод пациента на анальгетики для приема внутрь. Пероральная форма содержит 25 мг декскетопрофена трометамола и начинает действовать при пероральном приеме в течение 15 мин (гранулы) – 30 мин (таблетки). Эффект продолжается 4–6 ч. Максимальная концентрация при приеме таблетированной формы достигается в среднем через 30 мин. Максимальная суточная дозировка не более 75 мг. Длительность лечения препаратом независимо от способа приема составляет 5 дней. Пероральные формы препарата Дексалгин отпускаются без рецепта.

Декскетопрофен может быть назначен для терапии ХБС умеренной и средней интенсивности у онкологических пациентов в амбулаторной практике, особенно если боль вызвана метастазами в кости скелета или первичной злокачественной опухолью, поражающей костную ткань. Декскетопрофен не вызывает толерантности или физической зависимости, является альтернативным препаратом при плохой переносимости трамадола [5]. При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофен значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах.

В систематическом обзоре применения декскетопрофена в клинической практике проанализированы результаты 35 исследований (6 380 пациентов) краткосрочного применения декскетопрофена (3 381 пациент) при острой и хронической боли, который, по крайней мере, был эффективным равно другим НПВС и комбинации парацетамола с опиоидами [28]. Представляется важным, что в 10 из 35 исследований у пациентов были костные боли. В данный обзор вошло исследование декскетопрофена при метастазах в кости. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании сравнивалась анальгетическая эффективность декскетопрофена и кеторолака у 115 онкологических пациентов с костными метастазами [29].

В конце периода лечения средние значения интенсивности боли в обеих группах были сходными (32 ± 24 мм для декскетопрофена и 40 ± 30 мм для кеторолака; $p = 0,12$). Однако показатели индексов оценки боли в группе декс-

кетопрофена по сравнению с кеторолаком были значительно лучше ($8,5 \pm 2,3$ мм против $9,7 \pm 2,9$ мм соответственно; $p = 0,04$). Разницы по потребности в дополнительных средствах облегчения боли между группами не было.

По итогам систематического обзора клинических испытаний сделаны следующие выводы:

- На различных моделях – скелетно-мышечная боль, боли при онкологических заболеваниях, травме нижних конечностей – была продемонстрирована анальгетическая эффективность декскетопрофена трометамола.
- Декскетопрофена трометамол обеспечивает более быстрое наступление анальгезии у пациентов с посттравматической болью в нижних конечностях и остеоартритами.
- При боли в спине декскетопрофен в дозировке 25 мг был более эффективен и лучше переносился, чем трамадол в дозировке 50 мг, и имел сопоставимую анальгетическую эффективность с диклофенаком в дозировке 75 мг.
- Декскетопрофена трометамол в дозировке 25 мг имел лучший анальгетический эффект при остеоартрите и травмах нижних конечностей, чем рацемический кетопрофен в дозировке 100 мг и диклофенак в дозировке 50 мг [30].

С учетом того, что декскетопрофен является быстродействующим НПВС, был разработан и создан комбинированный препарат, включающий декскетопрофен и опиоид длительного действия трамадол гидрохлорид. Препарат был разработан для создания мультимодальной анальгезии при низких и лучше переносимых дозах, чем у одиночных агентов. Комплексный пероральный препарат содержит декскетопрофен 25 мг и трамадол 75 мг (в России не зарегистрирован). Сочетание двух анальгетиков с разным механизмом действия, взаимодополняющие фармакокинетические профили позволяют достичь и более низкой частоты типичных побочных эффектов каждого класса [31].

Большинство НПВС рекомендуется применять короткими курсами, прежде всего из-за риска желудочно-кишечного кровотечения. В реальной клинической практике пациенты с различными заболеваниями суставов, костей, онкологические пациенты принимают НПВС длительными курсами, обычно на фоне гастропротекции. С целью оценки риска развития кровотечения в верхних отделах ЖКТ при применении новых, более селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению со старыми, неселективными НПВС, было проведено исследование с участием 2 813 пациентов, госпитализированных по поводу кровотечения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и 7 193 испытуемых групп контроля [32]. Исследование не подтвердило предположение о том, что вещества, более селективно воздействующие на ЦОГ-2, имеют большую клиническую безопасность. Было показано, что риск развития кровотечения в ЖКТ различался у разных НПВС и был дозозависимым. Наивысший риск был связан с приемом кеторолака – 24,7. У более современных НПВС риски были следующими: декскетопрофен – 4,9; мелоксикам – 5,7; рофекоксиб – 7,2. Эти результаты подтверждают хорошие показатели безопасности декскетопрофена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходим поиск лекарственных средств для купирования прорывной боли у больных диссеминированными злокачественными опухолями. Декскетопрофен является быстродействующим НПВС, в исследовании он проде-

монстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при метастазах в кости. Декскетопрофен может быть использован у ряда онкологических пациентов для купирования прорывной боли на второй ступени «лестницы обезболивания».



Поступила/Received 15.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Cancer Report. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; eds.: B.W. Stewart, P. Kleihues. Lyon: IARC Press, 2003.
- Merskey H., Bugduk N. Classification of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press, 1994.
- Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2012, 568 с. [Danilov A.B., Danilov A.L.B. Pain management. Biopsychosocial approach. M.: АММ PRESS, 2012, 568 p.] (In Russ).
- Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2018. [Kogonia L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. Practical guidelines for the management of chronic pain in cancer patients. *Zlokhachestvennyye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO # 3s2*. 2018.] (In Russ).
- Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи». 2016, 60 с. http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend. [Clinical guidelines for chronic pain syndrome (CPS) in adult patients in need of palliative care. 2016, 60 p. http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.] (In Russ).
- Паравина Е.В. Обезболивающие препараты в онкологии. *Справочник поликлинического врача*. 2014;10:53-56. [Paravina E.V. Painkillers in oncology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2014;10:53-56.] (In Russ).
- Zeithofer H.U., Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(9):467-74.
- Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res*. 2000;2(5):379-85.
- Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Криворотко П.В. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013;1-2:17-22. [Semiglazova T.Yu., Filatova L.V., Krivorotko P.V. Quality of life is an important criterion for the efficacy of targeted therapy for bone metastasis in breast cancer patients. *Opukholi Zhenskoi Reproktivnoi Sistemy*. 2013;1-2:17-22.] (In Russ).
- Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Метастатическое поражение костей при солидных опухолях и возможности использования клодроната (Бонефос) в клинической онкологии (обзор литературы). СПб., 1995. 47с. [Moiseenko V.M., Blinov N.N. Metastatic bone damage in solid tumours and the possibility of using clodronate (Bonefos) in clinical oncology (literature review). SPb., 1995. 47p.] (In Russ).
- Xiang J., Hurchla M.A., Fontana F., Su X. CXCR4 Protein Epitope Mimetic Antagonist, POL5551, Disrupts Metastasis and Enhances Chemotherapy Effect in Triple Negative Breast Cancer. *Mol. Cancer Ther*. 2015;12:103-107.
- Nijenhuis M.V., Rutgers E.J. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer. *Breast*. 2015;21:161-167.
- Большакова С.А., Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю. Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2012;4(12):15. [Bolshakova S.A., Khmelevsky E.V., Dobrovolskaya N.Yu. Changes in pain syndrome during radiation therapy and the administration of bisphosphonates in breast cancer patients with metastatic bone lesions. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2012;4(12):15.] (In Russ).
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. №187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению». <https://www.rosminzdrav.ru/documents>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 187n On approval of the procedure for the provision of palliative medical care to the adult population] of April 14, 2015. <https://www.rosminzdrav.ru/documents>] (In Russ).
- Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv*. 1988;7:195-208.
- Enting R.H., van der Rijt C.C., et al. Treatment of pain in cancer with systemically administered opioids. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001;19;145(20):950-954.
- Davies A.N., Dickman A., Reid C. et al. the management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur. J. of Pain*. 2009;13:331-338.
- Mercadante S., Portenoy R.K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain*. 2016;157(12):2657-2663. Published online: December 2016, www.painjournalonline.com.
- Gómez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. et al. Breakthrough cancer pain: Prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J. of Pain and Symp. Manag*. 2002;24:45-52.
- Zeppetella G., O'Doherty C.A., Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J. of Pain and Symp. Manag*. 2000;20:87-92.
- Davies A., Zeppetella G., Andersen S. et al. Multicentre European study of breakthrough cancer pain: Pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur. J. of Pain*. 2011;15:756-763.
- Hwang S.S., Chang V.T., Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain*. 2003;101:55-64.
- Textbook of palliative medicine and supportive care/second edition, 2015. Ed. by Bruera E., Higginson I., Gunten F., Morita T., et al. CRC Press Taylor & Francis Group; 2015:506-511.
- Greco M.T., Corli O., Montanari M. et al. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *The Cl. J. of Pain*. 2011;27:9-18.
- Абузарова Г.Р., Лапина С.Е., Сарманаева Р.Р. «Прорывная боль» – новый термин, не новая проблема. *Российский журнал боли*. 2017;3-4(54):8-16. [Abuzarova G.R., Lapina S.E., Sarmanayeva R.R. Breakthrough pain is a new term, not a new problem. *Rossiyskiy Zhurnal Boli*. 2017;3-4(54):8-16.] (In Russ).
- NCCN Guidelines Version 2.2019 Adult Cancer Pain. <https://www.nccn.org>.
- Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Волгоград, 1999, 186 с. Voznesensky A.G. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Volgograd, 1999, 186 p.] (In Russ).
- Mauleon D., Artigas R., Garsia M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996;52(Suppl.5):24-46.
- Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008. Oct 31;8:11.
- Rodríguez M.J., Contreras D., Gálvez R. et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003. Jul;104(1-2):103-110.
- Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*. 2015;16:541.
- Laporte J.R., Ibanez L. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20.

Дексалгин®

декскетопрофен



ЭФФЕКТИВНОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ^{1, 3}

- Быстрое начало действия²
- Выраженный обезболивающий эффект³
- Снижает потребность в опиоидах^{1, 2}
- Предназначен для внутривенного и внутримышечного введения²

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДЕКСАЛГИН®. **Показания к применению:** купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боль при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и 12-типерстной кишки; ЖК кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т. ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (6-нь Крона, НЯК); тяжелые нарушения функции печени, почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин); бронхиальная астма (в т. ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при АКШ; геморрагический диатез или др. нарушения коагуляции; детский возраст. Дексалгин® противопоказан для невракциального введения из-за входящего в состав препарата этанола. **С осторожностью:** аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы крововеторения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; одновременная терапия другими лекарственными препаратами; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет). **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся – тошнота, рвота; боль в месте инъекции.

1. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11
3. Sivrikov N., Koltka K., Gürestli E. et al. Agri. 2014; 26 (1): 23–28.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11. RU_Dex_Rx-04-2019-v1-press. Одобрено 23.05.2019. Срок использования до 23.05.2021.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Новый опиоидный анальгетик тапентадол в терапии нейропатической боли в онкологии

Г.Р. АБУЗАРОВА, Р.Р. САРМАНАЕВА, Е.В. ГАМЕЕВА

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125834, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

Информация об авторах:

Абузарова Гузаль Рафаиловна – д.м.н., заведующая центром паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник ОМО по паллиативной помощи НИИ Организации здравоохранения и

медицинского менеджмента департамента здравоохранения Москвы; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru
Сарманаева Регина Рашитовна – врач-онколог центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: r.sarm@mail.ru

Гамеева Елена Владимировна – к.м.н., заместитель директора по лечебной работе Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: gameeva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

На смену известным и привычным анальгетикам приходят новые препараты с улучшенными свойствами. Как рассчитать их дозу, у какой категории пациентов применять, при каком типе боли, с какой дозы начинать терапию и с какими адьювантами совмещать? Много вопросов возникает в период начала использования нового опиоида. Для ответа на эти непростые вопросы мы решили поделиться опытом применения нового анальгетика тапентадола, описав реальные клинические случаи из своей практики.

Ключевые слова: онкология, лечение боли, опиоидные анальгетики, нейропатическая боль

Для цитирования: Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Гамеева Е.В. Новый опиоидный анальгетик тапентадол в терапии нейропатической боли в онкологии. *Медицинский совет*. 2019; 10: 180-184. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-180-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New opioid analgesic tapentadol in the treatment of neuropathic pain in oncology

Guzal R. ABUZAROVA, Regina R. SARMANAEVA, Elena V. GAMEYEVA

Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia: 125834, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky drive. 3

Author credentials:

Sarmanaeva Regina Rashitovna – oncologist of the Palliative Care Center for Oncological Patients of the Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia; tel.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: r.sarm@mail.ru

Abuzarova Guzal Rafailovna – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Palliative Care Center for Oncological Patients of the Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia; tel.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Gameeva Elena Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Hertsen Moscow Research Cancer Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia; tel.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: gameeva@yandex.ru

ABSTRACT

Famous and familiar analgesics are being replaced by new drugs with improved properties. How to calculate their dose, in which category of patients to use, for what type of pain, with what dose to start therapy and with what adjuvants to combine? Many questions arise when a new opioid is being used. To answer these difficult questions, we decided to share our experience with the new analgesic tapentadol, describing real clinical cases from our practice.

Keywords: oncology, pain management, opioid analgesics, neuropathic pain

For citing: Abuzarova G.R., Sarmanaeva R.R., Gameyeva E.V. New opioid analgesic tapentadol in the treatment of neuropathic pain in oncology. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 180-184. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-180-184>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Как бы ни старались мы минимизировать применение опиоидных анальгетиков, избегая их назначения из-за побочных эффектов и сложностей учета и контроля, надо честно признать, что пока нет препаратов более эффективных в терапии умеренной и сильной боли. Не созданы пока неопиоидные препараты для полноценного контроля хронической боли у онкологических пациентов, которые на фоне проводимой противоопухолевой терапии не повышали бы риски почечной, печеночной недостаточности, не вызывали бы желудочно-кишечные кровотечения или сердечно-сосудистые катастрофы (инсульты, инфаркты миокарда и др.). Однако медицинская наука не стоит на месте и, решая задачи оптимизации противоболевой терапии, предлагает нам новые молекулы опиоидных анальгетиков, которые обладают меньшими побочными свойствами, не утрачивая свою высокую эффективность.

В нашу клиническую практику уже давно вошел трамадол, мы его используем как препарат для терапии умеренной боли на 2-й ступени лестницы ВОЗ. Его молекулу изобрели более полувека назад (в 1962 г.) ученые немецкой компании Grunenthal во главе с Хельмутом Бушманном (Helmut Buschmann). Этот препарат обладает весьма слабым опиоидным действием, которое усиливается ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина. Сама молекула трамадола не обладает анальгетическим эффектом, он реализуется только после распада молекулы на два изомера, который проходит в печени под контролем фермента CYP2D6. К сожалению, генетический полиморфизм популяций ведет к большой вариативности в активности этого фермента.

У 8–10% европейской популяции активность этого фермента ослаблена, соответственно, трамадол в этих случаях малоэффективен или не работает вообще. Исследования по созданию улучшенной молекулы трамадола продолжались и спустя 18 лет в 1980 г., та же команда ученых, взяв молекулу трамадола за основу, создала принципиально новый препарат – тапентадол, который имел более сильно выраженные опиоидные свойства, ингибировал обратный захват норадреналина и не требовал активного метаболизма посредством цитохромной системы [1].

Начиная с 2003 г. тапентадол был зарегистрирован в США, Канаде и Японии, а с 2011 г. – в Европе и других странах мира. С 2011 г. тапентадол получил новое показание и был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения нейропатической боли.

В исследованиях *in vitro* обнаружено, что сродство тапентадола с мю-рецепторами примерно в 50 раз меньше, чем у морфина, однако его анальгетическая активность была только в 2–3 раза ниже при моделировании боли у животных. Это связано с синергическим действием двух механизмов действия, что приводит к снижению опиоидной потребности и уменьшению частоты опиоид-ассоциированных побочных эффектов при применении тапентадола по сравнению с классическими опиоидными

агонистами. Механизм блокады обратного захвата норадреналина является дополнением к опиоидной активности тапентадола и синергически усиливает его анальгетическую эффективность [2, 3].

Это особенно актуально при терапии нейропатической боли, которая обычно менее восприимчива к опиоидам. Начиная с 2011 г. тапентадол получил отдельное одобрение FDA (США) для лечения нейропатической боли.

Тапентадол принципиально отличается от своего предшественника трамадола. Тапентадол не является пролекарством, у него нет активных метаболитов, что делает анальгезию более управляемой. Основным путем метаболизма – глюкуронизация. Метаболизм, опосредованный системой цитохрома P450, имеет второстепенное значение – меньше риск развития лекарственных взаимодействий и меньшая зависимость от генетического полиморфизма P450. Он практически не ингибирует обратный захват серотонина, следовательно, риск развития серотонинергического эффекта минимален. Несмотря на это, тапентадол по анальгетическим свойствам в 3–5 раз сильнее своего предшественника – трамадола и сопоставим по эффективности с сильными опиоидами, но, согласно данным многочисленных исследований, профиль переносимости у тапентадола все же лучше. Несомненным его преимуществом является описанный в литературе более низкий риск злоупотребления, чем у других опиоидов, что, вероятно, связано относительно низким сродством к мю-опиоидным рецепторам [4–6].

Тапентадол зарегистрирован в России в 2014 г. для клинического применения, поставляется с 2018 г., также в 2018 г. вошел в Клинические рекомендации Минздрава по терапии хронической боли у взрослых пациентов паллиативного профиля, где определено, что препарат может быть использован как для умеренной боли в дозе до 200 мг/сут, так и для сильной боли в дозе свыше 200 мг/сут. Как и трамадол, тапентадол имеет предельную суточную дозировку, которая составляет 500 мг для пролонгированных форм препарата [7, 8].

В нашей клинической практике (МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России) тапентадол в пролонгированных таблетках по 50 мг применяется с 2018 г. По нашему мнению, препарат показал высокую эффективность именно в терапии сочетанных болевых синдромов, когда ноцицептивная боль сопровождается нейропатическим компонентом. С целью иллюстрации отдельных результатов мы представляем два типичных клинических случая терапии онкологической боли тапентадолом.

Клинический случай 1

В декабре 2018 г. пациентка Г. 38 лет обратилась в центр паллиативной помощи с жалобами на постоянные ноющие боли в левой половине грудной клетки, больше в подключичной области, простреливающие в левую лопатку, жгучие боли и онемение в левой руке, нарушение ночного сна, слабость, отсутствие аппетита, опущение верхнего века слева.

Анамнез болезни: считает себя больной с 13 сентября 2018 г., когда отметила птоз левого века и эпизоды острой боли в левой половине груди. Обратилась к офтальмологу по месту жительства, которым была перенаправлена в Научный центр неврологии. После исключения неврологической патологии и выполнения КТ органов грудной клетки было выявлено новообразование верхней доли левого легкого. Для дообследования и выработки тактики лечения самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где пациентка была комплексно обследована и ей был выставлен диагноз «Периферический рак верхней доли левого легкого cT2aN2M0, IIIA ст. (C34)». Состояние после диагностической манипуляции от 04.12.2018: трансторакальная пункция новообразования верхней доли левого легкого под УЗ-навигацией.

Анамнез боли: первый приступ боли возник 13 сентября 2018 г. Далее, со слов пациентки, долго подобных болевых приступов не было, но с начала ноября появились жгучие боли в левой руке, волнообразные, преимущественно ночью, затем присоединились ноющие боли в левом гемитораксе. Вначале были назначены НПВС, но позже – в связи с их неэффективностью – трамадол. Со слов пациентки, трамадол чуть-чуть снижал интенсивность болей в груди, но в руке боли не исчезали. Поэтому пациентка обратилась к нам в центр паллиативной помощи.

Характеристика болевого синдрома: NRS – 70–80. Нейропатический компонент боли по опроснику DN4 – 6 баллов. Ночной сон нарушен из-за боли.

На фоне приема трамадола 600 мг/сут эффект анальгезии недостаточный (NRS – 55–60, DN4 – 5), сохраняются жгучие боли в руке, прострелы в левую лопатку.

В связи с наличием сильного болевого синдрома с выраженным нейропатическим компонентом, приемом трамадола в дозе, превышающей высшую суточную дозу, его слабой эффективностью целесообразно перейти на сильные опиоиды в комбинации с габапентиноидами. Пациентке были назначены капсулы морфина 30 мг 2 р/сут и габапентин 300 мг 3 р/сут. По словам пациентки, через 2 ч после приема капсулы морфина развилась слабость, приступ удушья и бронхоспазм, поэтому далее принимать препарат она отказалась. Была произведена ротация опиоидов и назначены таблетки Таргин (налоксон/оксикодон 5/10 мг). Было рекомендовано начинать по 1 таблетке 2–3 р/сут, при хорошей переносимости увеличить до 2 таблеток 2 р/сут. Оценка эффекта проводилась на третий день приема препарата. Со слов пациентки, при приеме Таргина по 2 таблетки 2 раза в сутки (40 мг оксикодона в сутки) эффект анальгезии недостаточный: боль в грудной клетке проходит на 3–4-й ч, жгучие боли в руке не проходят, но появились такие нежелательные явления, как выраженная слабость, тошнота, плохо купирующаяся приемом метоклопрамида. Была попытка повышения дозы габапентина для коррекции нейропатического компонента, но пациентка не отметила хорошего эффекта обезболивания. Поэтому была проведена повторная ротация

опиоидов: был назначен тапентадол 100 мг 2 р/сут на фоне приема габапентина в суточной дозе 1200 мг. На второй день приема она отметила уменьшение болей в грудной клетке и руке, но эффект сохранялся только 6–7 ч. Побочных эффектов не наблюдала, кроме небольшой слабости и легкого головокружения. Доза тапентадола постепенно была повышена до 400 мг/сут на фоне приема габапентина в прежней дозе 900 мг/сут. Такая доза препарата обеспечила пациентке хороший уровень обезболивания с купированием нейропатического компонента на фоне слабовыраженных побочных эффектов (небольшая слабость, периодические приступы тошноты), не снижающих качество жизни пациентки.

Клинический случай 2

Пациент В. 68 лет обратился в центр паллиативной помощи с жалобами на постоянные, жгучие, ноющие, дергающие боли в области правого плеча, лопатки, правой руки, онемение и прострелы в пальцах правой кисти, усиливающиеся при минимальной физической нагрузке.

Анамнез болезни: считает себя больным с января 2019 г., когда отметил появление болей в правом плече. Обратился в поликлинику по месту жительства, было заподозрено злокачественное новообразование легких, рекомендовано провести КТ органов грудной клетки, при которой выявлено новообразование средней доли правого легкого с отсевами в ту же долю. Самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. При комплексном обследовании диагностирован генерализованный мелкоклеточный рак правого легкого с метастатическим поражением печени, костей. 26.02.19 клиническая ситуация обсуждена на межотделенческом консилиуме, где, принимая во внимание распространенность опухолевого процесса и гистологическую форму заболевания, пациенту с паллиативной целью рекомендовано проведение ХТ.

Анамнез боли: боль в правом плече, как было сказано ранее, появилась в январе 2019 г. Вначале принимал НПВС (кетопрофен, нимесулид) бессистемно. В связи с их неэффективностью был назначен трамадол в суточной дозе до 400 мг/сут. Однако даже на фоне приема трамадола болевой синдром сохранялся, и пациент обратился к нам в центр паллиативной помощи.

Характеристика болевого синдрома: интенсивность боли (по 100-балльной шкале оценки боли NRS) – 50–60 баллов. Нейропатический компонент боли по опроснику DN4 – 5 баллов. Ночной сон нарушен из-за боли.

На фоне приема трамадола 400 мг/сут эффект анальгезии недостаточный (NRS – 35–40, DN4 – 5), сохраняется выраженный нейропатический компонент.

Заключения результатов уточняющей диагностики:

1. КТ органов грудной клетки: периферические объемно-солидные уплотнения средней доли правого легкого (С-г) с признаками распада на фоне инфильтрации и консолидации (обтурационный пневмонит с очагами

отсева). Увеличение правых бронхопульмональных и паракавадных лимфатических узлов. Правосторонний гидроторакс, плеврит. Септальная эмфизема, пневмо-склероз.

2. МРТ головного мозга: МР-признаков опухолевой патологии не выявлено. МР-картина церебральной микроангиопатии.
3. УЗИ правого легкого, над-, подключичных, подмышечных, парастеральных областей, брюшной полости, забрюшинного пространства: эхографическая картина опухолевого образования правого легкого, билобарного поражения печени, SUSP селезенки (учитывая данные анамнеза, нельзя исключить МТС), измененного парастерального лимфатического узла в I межреберье (вероятнее всего, МТС).
4. ОФЭКТ-КТ: выявленные изменения 5-го, 8-го ребер справа, клювовидного отростка правой лопатки соответствуют метастатическому поражению литического характера. Грубые дегенеративные изменения в крупных суставах и позвоночнике в зоне сканирования, без убедительных данных за наличие патологических очагов, кроме вышеуказанных. Диффузный остеопороз.

В связи с сохранением выраженного нейропатического компонента на фоне приема трамадола в суточной дозе 400 мг был добавлен прегабалин 75 мг 2 р/сут. На 2–3-и сут. эффект анальгезии был недостаточный, сохранялись нейропатические боли. Поэтому решено было увеличить дозу прегабалина до 300 мг/сут. Однако даже повышение дозы прегабалина до 300 мг не позволило обеспечить хороший уровень обезболивания, а пациент начал жаловаться на сонливость, головокружение, что вновь требовало коррекции анальгетической терапии.

Возможные варианты коррекции обезболивающей терапии.

1. Перейти на прием сильных опиоидных препаратов в комбинации с прегабалином.
2. К ранее назначенной терапии добавить трициклические антидепрессанты.
3. Провести ротацию трамадола на тапентадол.

Пациенту решено применить 3-й вариант: тапентадол 100 мг 2 р/сут в сочетании с прегабалином 75 мг 1 р/сут на ночь.

Эффект анальгезии оценивали на 2-е и 4-е сут. от начала терапии. Уже на 2-й день пациент отметил уменьшение болей и резкое снижение нейропатического компонента, остались жалобы на онемение пальцев правой кисти, редкие прострелы.

Эта схема обезболивания позволила пациенту обеспечить хороший уровень анальгезии, у него появился аппетит, восстановился сон, пациент стал активнее, что в целом восстановило хороший уровень качества жизни, несмотря на неблагоприятный прогноз по основному заболеванию. Пациент приступил к курсу химиотерапии.

В первом клиническом случае мы искали возможные варианты лечения тяжелого болевого синдрома нейро-

ПАЛЕКСИЯ®

ТАПЕНТАДОЛ

NOVЫЙ* АНАЛЬГЕТИК ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

MOR

Агонист μ -опиоидных рецепторов

Избирательно связывается с μ -опиоидными рецепторами

Ослабление болевой афферентации

NRI

Ингибитор обратного захвата норадреналина

Увеличивает концентрацию НА в синаптической щели, усиливая физиологическую реакцию, подавляющую боль

Усиление антиноцицептивной модуляции

MOR + NRI

ТАПЕНТАДОЛ: 1 МОЛЕКУЛА – 2 ЭФФЕКТА*

Сокращенная информация по применению

Торговое наименование: Палексия. **МНН:** тапентадол. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг.

Фармакологические свойства. Тапентадол – мощный анальгетик, являющийся агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Тапентадол продемонстрировал эффективность при боли ноцицептивного, нейропатического, висцерального генеза и при боли, вызванной воспалительным процессом. Действие на сердечно-сосудистую систему: при тщательном изучении интервала QT никаких эффектов от приема терапевтических и превышающих терапевтические дозы тапентадола в отношении интервала QT установлено не было. Тапентадол не оказывал значимых эффектов и на другие параметры ЭКГ (ЧСС, интервал PR, комплекс QRS, морфологию зубца T и U). **Показания к применению.** Хронический болевой синдром средней и высокой степени тяжести. Препарат применяется лишь при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, требующем назначения опиоидных анальгетиков.

Противопоказания к применению. Гиперчувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; в ситуациях, когда противопоказаны препараты-агонисты μ -опиоидных рецепторов; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Полный перечень противопоказаний содержится в инструкции по применению. Режим дозирования и способ применения. Препарат Палексия в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, следует принимать дважды в сутки, приблизительно через каждые 12 часов, независимо от приема пищи. Таблетку необходимо принять внутрь с достаточным количеством жидкости, не разжевывая, не разламывая и не растворяя. Рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед полной его отменой в целях предупреждения развития синдрома отмены. **Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению. Побочное действие.** Примерно у 65% пациентов, принимавших препарат Палексия в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, наблюдались побочные действия, преимущественно легкой или умеренной интенсивности. Наиболее частыми из них были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (тошнота, головокружение, рвота, сонливость и головная боль). **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Палексия

Тапентадол

50 мг

Палексия

Тапентадол

100 мг

Палексия

Тапентадол

150 мг

Организация, принимающая претензии:
АО «Нижфарм». 603950, Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс-459.
Тел.: (831) 278-80-88, факс: (831) 430-72-28.
med@stada.ru
РУ ЛП-002631 от 22.09.2014 г.
Дата выхода рекламного материала июнь 2019 г.
* начало продаж препарата в Российской Федерации с января 2018 года.
**Tzschentke T et al: Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today* 2009, 45:483-496. 301 Version 5 - November 2014; Schroder Wetal: Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *JPET* 2011,337:312-320.

Реклама
Информация предназначена для размещения в специализированных печатных изданиях для медицинских и фармацевтических работников.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

183

патическим компонентом, используя прежде всего уже известные опиоидные препараты и следуя рекомендациям лестницы ВОЗ. Но с учетом эффективности терапии остановились на препарате тапентадол. Во втором случае мы учли предыдущий опыт и сразу назначили тапентадол при первых признаках неэффективности трамадола.

Приведенные примеры демонстрируют, что дифференцированный подход к терапии боли является наиболее эффективным, а появление новых препаратов с улучшенными свойствами, таких как тапентадол, открывает новые возможности в терапии болевых синдромов, эффективно снижая интенсивность боли и повышая качество жизни онкологических пациентов.



Поступила/Received 28.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dean L., Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype, Medical Genetics Summaries, September 10, 2015 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>.
2. Tzschentke T., Jähnel U., Kögel B., Christoph T., Englberger W., De Vry J., Schiene K., Okamoto A., Upmalis D., Weber H., et al: Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today*. 2009;45:483-496.
3. Schröder W., Tzschentke T., Terlinden R., De Vry J., Jähnel U., Christoph T., Tallardia R. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *JPET*. 2011;337:312-320.
4. Dart R.C., Cicero T.J., Surratt H.L., Rosenblum A., Bartelson B.B., Adams E.H. Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months. *J Opioid Manag.* 2012;8:395-402.
5. Lavonas E., Bucher B., Severtson S., Davis J., Baker G., Vorsanger G., Dart R. Abuse and diversion of immediate-release prescription opioids: 30 months of data from the RADARS.RTM. System. *J Pain.* 2013;S58.
6. Cepeda M.S., Fife D., Ma Q., Ryan P.B. Comparison of the Risks of Opioid Abuse or Dependence Between Tapentadol and Oxycodone: Results From a Cohort Study. *J Pain.* 2013.
7. Инструкция к препарату Тапентадол на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>. [Instructions for Tapentadol on the official website of the State Register of Medicines <http://grls.rosminzdrav.ru/>] (In Russ).
8. Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи. 2019. <http://cr.rosminzdrav.ru/>. [Clinical guidelines for the treatment of chronic pain in adult patients with palliative care. 2019. <http://cr.rosminzdrav.ru/>] (In Russ).



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама



www.a-surgeon.ru

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

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