

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

онкология, гематология
и радиология №2, 2017

№

20

Академик
М.И. ДАВЫДОВ
о национальной
стратегии по борьбе
с онкологическими
заболеваниями

6

Комбинация
рамуцирумаба
и паклитаксела
во второй
линии терапии
метастатического
рака желудка

10

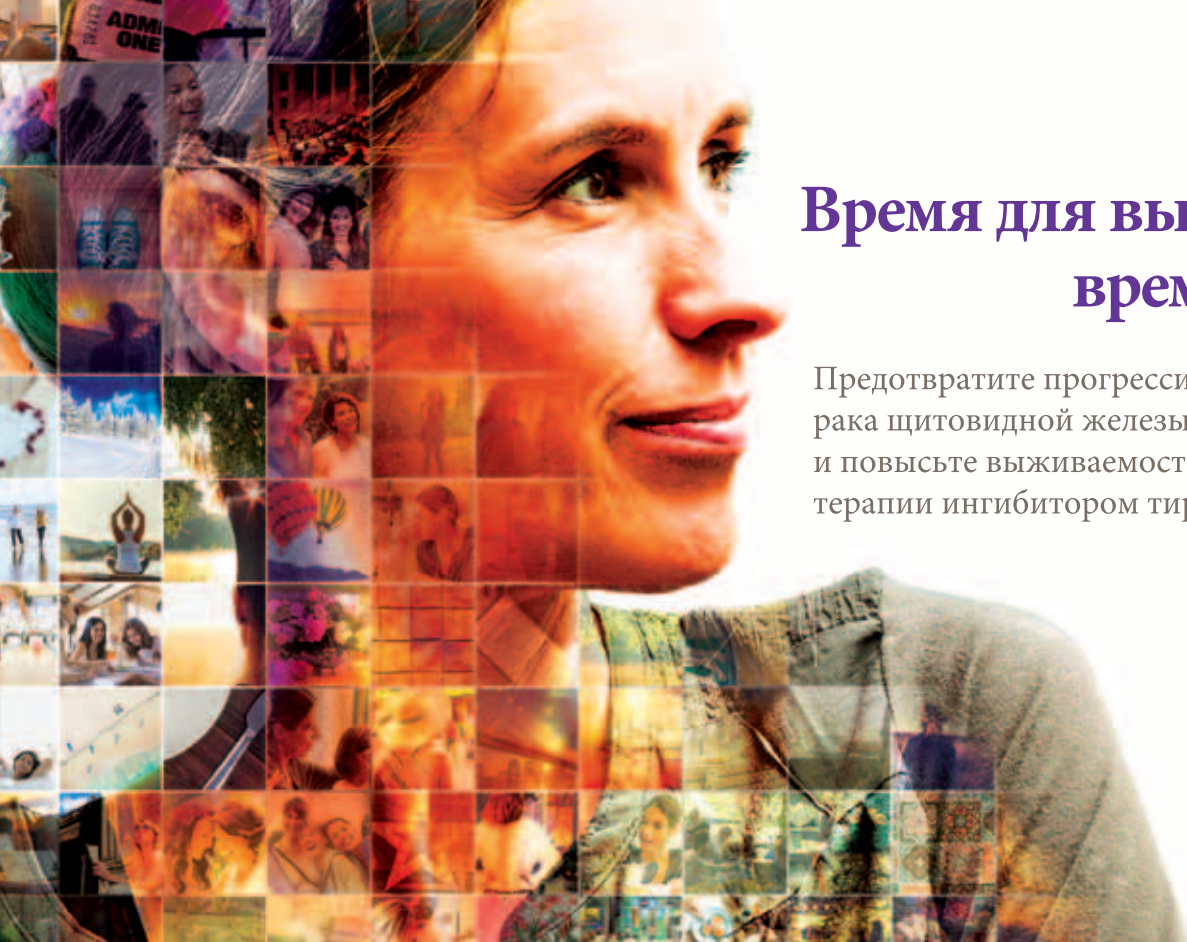
Место афлиберцепта
в алгоритме
лечения пациентов
с метастатическим
колоректальным
раком

38



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Время для выбора - время для **жизни**

Предотвратите прогрессирование медуллярного рака щитовидной железы
и повысьте выживаемость пациентов с помощью
терапии ингибитором тирозинкиназы.¹

ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-141.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАПРЕЛСА®

МНН: вандетаниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав: активное вещество – вандетаниб, вспомогательные вещества - кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, повидон-K29-32, магния стеарат; оболочка таблетки: гипромеллоза 2910, макрогол 300, титана диоксид.

Показания к применению. Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы.

Способ применения и дозы

Внутрь по 300 мг 1 раз в сутки (1 таблетка 300 мг или 3 таблетки 100 мг), вне зависимости от приема пищи.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к вандетанибу или любому вспомогательному веществу.

Врожденный синдром удлинения интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания. Пациенты с интервалом QTc более 480 мс. Одновременное применение с другими лекарственными средствами, такими как циклоспорин или такролимус, или противоопухолевыми препаратами подобно доцетакселу и бортезомибу. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Эритромицин (внутривенно), торемифен, мизоластин, моксифлоксацин, антиаритмические средства IA и III класса. Детский возраст до 18 лет. Почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 30 мл/мин). Почечная недостаточность.

С осторожностью: почечная недостаточность средней степени тяжести

Особые указания

Принимая во внимание возможные риски, очень важно назначать терапию вандетанибом только пациентам, которым она объективно показана, а именно пациентам с симптоматически-агрессивным течением заболевания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при применении вандетаниба с субстратами изофермента CYP3A4, особенно эстроген/прогестерон комбинированными препаратами, иммунодепрессантами, такими как циклоспорин или такролимус, или противоопухолевыми препаратами подобно доцетакселу и бортезомибу. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата в период беременности противопоказано. Грудное вскармливание противопоказано в период лечения препаратом Капрелса®.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями при применении препарата Капрелса® были диарея, сыпь, тошнота, повышение артериального давления и головная боль. Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся в завершённых клинических исследованиях с участием пациентов, получавших препарат Капрелса® для лечения медуллярного рака щитовидной железы, если не указано иначе.

Со стороны сердца и сосудов: удлинение интервала QTc на ЭКГ, повышение артериального давления и др. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, боли в животе, и др. Общие расстройства: утомляемость, астения, боль, отек, и др. Лабораторные и инструментальные данные: удлинение интервала QTc на ЭКГ и др. Со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, гипокальциемия и др. Со стороны эндокринной системы: гипотиреоз. Нарушения психики: бессонница, и др. Со стороны почек и мочевыводящих путей: протеинурия, почечнокаменная болезнь, гематурия, дизурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию и др. Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, кровохарканье, пневмонит и др.


Капрелса®
вандетаниб
О времени

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь и другие кожные реакции (включая акне, сухость кожи, дерматит, зуд), реакции фоточувствительности, поражение ногтей, ладонно-подошвенная эритродизестезия, алоpecia и др. Со стороны органа зрения: структурные изменения роговицы и др. Со стороны нервной системы: головная боль, парестезия, дизестезия, головокружение, и др. Инфекционные и паразитарные заболевания: назофарингит, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, и др. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желчнокаменная болезнь и др.

Передозировка

Специфического лечения при передозировке препаратом Капрелса® не существует, возможные симптомы передозировки не установлены. В случае развития нежелательных реакций, связанных с передозировкой следует проводить симптоматическое лечение, в частности, назначить соответствующее лечение тяжелой диареи. При передозировке следует прекратить дальнейший прием препарата, и предпринять соответствующие меры для предотвращения развития нежелательных явлений, например, выполнять ЭКГ в течение 24 часов для определения удлинения интервала QTc.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы. Код АТХ: L01XE12

Номер регистрационного удостоверения в РФ: ЛП-002238

Даты внесения изменений в текст: 09.06.2014, 07.07.2016, 10.10.2016

Перед применением ознакомьтесь с подробной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО "Санofi Авентис Групп"

Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411. www.sanofi.ru

IX Съезд онкологов России

14–16 июня 2017 г.

Конгресс-холл, ул. Заки Валиди, д. 2, г. Уфа,
Республика Башкортостан, Россия



АОР Ассоциация
Онкологов
России



Российский
Онкологический
Научный
Центр им. Н.Н. Блохина



Уважаемые коллеги!

14–16 июня 2017 года в Уфе состоится IX Съезд онкологов России

Организаторы

- Ассоциация онкологов России
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
- Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
- Ассоциация онкологов Приволжского федерального округа

Президент съезда

Давыдов Михаил Иванович
Председатель правления Ассоциации онкологов России, директор ФГБУ
«Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России,
академик РАН, профессор

Научная программа

Организационные вопросы в онкологии

- Национальная противораковая программа
- Организация онкологической помощи населению РФ
- Финансирование онкологической помощи
- Образовательные программы в онкологии
- Государственно-частное партнерство
- Канцер-регистры
- Лекарственное обеспечение
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
- Юридические аспекты функционирования онкологических учреждений

Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

- Нейроонкология
- Опухоли головы и шеи
- Опухоли торакальной локализации
- Опухоли абдоминальной локализации
- Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Онкопроктология
- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли молочной железы
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Онкогематология
- Интенсивная терапия и реанимация
- Онкопедиатрия
- Реабилитация и паллиативная помощь
- Онкоиммунология
- Фундаментальные вопросы онкологии

Регистрационный взнос

Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное.
Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте съезда www.aor2017.ru

Предварительная бесплатная регистрация на сайте www.aor2017.ru обязательна для всех участников!

Участники, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бейджа участника, сертификата и комплекта официальных материалов съезда (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

E-mail: accot@aor2017.ru

Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее 1 марта 2017 г. через сайт www.aor2017.ru, правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

E-mail: accot@aor2017.ru

Размещение в гостинице

Информация о гостиницах г. Уфы после 1 февраля 2017 г. будет размещена на сайте съезда www.aor2017.ru. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Выставка

В рамках работы съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон/факс: (495) 660-6004, Телефон: (495) 517-7055

E-mail: commerce@aor2017.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Организационная поддержка

ООО «Медицинское
маркетинговое агентство»

Информационная поддержка

Издательство «Династия»



www.aor2017.ru

реклама

Санкт-Петербург,
«Park Inn by Radisson Прибалтийская»

23-25 ИЮНЯ 2017

III ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



БЕЛЫЕ НОЧИ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА

- Рак молочной железы
- Колоректальный рак
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Детская онкология
- Торакальная онкология
- Лечение меланомы
- Современные подходы к лекарственному лечению злокачественных опухолей
- Скрининг и профилактика онкологических заболеваний



Организаторы

Рекомендовано ESO

При участии
международной
организации

реклама

WWW.FORUM-ONCO.RU

Контакты: Ульяна Шапошникова, e-mail: onooforum2017@ctogroup.ru, телефон +7 (495) 646-01-55, доб. 143

Эффективная
фармакотерапия. 20/2017.
Онкология, гематология
и радиология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор
член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет
А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),
И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),
Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,
Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОВ,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМБРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 10 000 экз.
Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005
Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedr.ru

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции
журнала. Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором. Информация
размещена на сайте www.umedr.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Академик М.И. ДАВЫДОВ:

«Цель национальной стратегии по борьбе с онкологическими
заболеваниями – повысить качество и доступность онкологической
помощи на территории всей страны, включая отдаленные регионы»

6

Специалисты обсудили современные подходы
к терапии плоскоклеточного рака головы и шеи

8

Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб),
доказавший эффективность в лечении сразу трех видов рака,
коммерчески доступен российским пациентам

9

Клинические исследования

Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО,
Т.Н. ЮКАЛЬЧУК, А.В. ШЕВЧУК, Е.А. ЛИХОВА

Опыт применения рамудирумаба в комбинации с паклитакселом
во второй линии терапии метастатического рака желудка

10

Клиническая практика

Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Т.Н. ЮКАЛЬЧУК,
Е.В. СНЕТКОВ, А.В. ШЕВЧУК, Е.А. ЛИХОВА

Применение вандетаниба при метастатическом
медуллярном раке щитовидной железы

18

И.Л. КИСЕЛЕВ, Л.А. ЖИЛЯЕВА, Ю.А. МИШИНА, В.И. ВЛАДИМИРОВ
Опыт применения эрибулина у пациенток с метастатическим
раком молочной железы в реальной клинической практике

22

Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Е.В. ПАНФЕРОВА,
Д.Д. МОРИКОВ, Ю.А. ЧАПЫГИНА, Е.А. ЛИХОВА, А.В. ШЕВЧУК
Монотерапия эрибулином при прогрессирующем метастатическом
раке молочной железы

28

Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Е.В. ПАНФЕРОВА,
Д.Д. МОРИКОВ, Ю.А. ЧАПЫГИНА, И.Д. КЛИМОВА,
Е.А. ЛИХОВА, А.В. ШЕВЧУК, С.В. ПРОКОПЧУК
Монотерапия прогрессирующего метастатического рака молочной
железы пегилированным липосомальным доксорубицином

32

Е.А. ЛИХОВА, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, А.В. ШЕВЧУК
Клинический опыт применения препарата афлиберцепт
во второй линии терапии метастатического колоректального рака

38

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

A.M. GARIN (Section Oncology),

I.L. DAVYDKIN (Section Hematology),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA,

(a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Contents

People. Events. Dates

- M.I. DAVYDOV, an Academician: "The Goal of the National Strategy for the Fight Against Oncological Diseases is to Improve the Quality and Availability of Cancer Care Throughout the Country, Including Distant Areas" 6

- The Experts Discussed Modern Approaches to the Therapy of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck 8

- The Drug for Cancer Immunotherapy Opdivo® (Nivolumab), Proved Efficiency in the Treatment of Three Types of Cancer, is Commercially Available to Russian Patients 9

Clinical Studies

- D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, T.N. YUKALCHUK, A.V. SHEVCHUK, Ye.A. LIKHOVA
Experience of Using Ramucirumab Combined with Paclitaxel in the Second Line Therapy of Metastatic Gastric Cancer 10

Clinical Practice

- D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, T.N. YUKALCHUK, Ye.V. SNETKOV, A.V. SHEVCHUK, Ye.A. LIKHOVA
Use of Vandetanib in Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma 18

- I.L. KISELYOV, L.A. ZHILYAYEVA, Yu.A. MISHINA, V.I. VLADIMIROV
Own Experience of Eribulin Application in Patients with Metastatic Breast Cancer in Clinical Practice 22

- D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK, Ye.V. PANFEROVA, D.D. MORIKOV, Yu.A. CHAPIGINA, Ye.A. LIKHOVA, A.V. SHEVCHUK
Eribulin Monotherapy in Progressive Metastatic Breast Cancer 28

- D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK, Ye.V. PANFEROVA, D.D. MORIKOV, Yu.A. CHAPIGINA, I.D. KLIMOVA, Ye.A. LIKHOVA, A.V. SHEVCHUK, S.V. PROKOPCHUK
Monotherapy of Progressive Metastatic Breast Cancer with Pegylated Liposomal Doxorubicin 32

- Ye.A. LIKHOVA, D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, A.V. SHEVCHUK
Clinical Experience of Using Aflibercept in the Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer 38



Российское общество онкогематологов
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
Европейская ассоциация гематологов (ЕНА)
ТС Онколож

ROHS



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION

Tomorrow's
Solutions for Oncology

XIV РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

26–27 октября 2017
Москва

Глубокоуважаемые коллеги!

От имени Российского общества онкогематологов, Европейской гематологической ассоциации и лично академика РАН И.В. Поддубной рады пригласить вас принять участие в XIV Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», которая состоится 26–27 октября 2017 г. в Москве.

Обязательная бесплатная **регистрация** на сайте www.conferenceml.com открыта до **16 октября 2017**.

Подача тезисов для постерной сессии осуществляется на сайте конференции до **4 сентября 2017**. Авторам лучших постеров будет предоставлена возможность выступить с сообщением в рамках соответствующей сессии конференции.

Впервые в рамках конференции будут вручены **награды за достижения в области онкогематологии** в России. Голосование будет открыто на сайте конференции.

Организация конференции возложена на компанию ТС Онколож. С любыми вопросами, связанными с конференцией, вы можете обращаться по адресу lymphoma@tsoncology.com

Место проведения конференции: гостиница «Холидей Инн Сокольники», Москва, Русаковская ул., д. 24

www.conferenceml.com

До встречи на конференции!



Академик М.И. ДАВЫДОВ: «Цель национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями – повысить качество и доступность онкологической помощи на территории всей страны, включая отдаленные регионы»

О целях и задачах национальной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями, особенностях и перспективах развития российской онкологической службы рассказывает академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России Михаил Иванович ДАВЫДОВ.



– По данным статистики, в России онкологическая заболеваемость и смертность продолжает занимать высокие позиции. Какие меры, на Ваш взгляд, способны изменить ситуацию к лучшему?

– Прежде всего повышение эффективности раннего распознавания злокачественных опухолей, доступности и качества медицинской помощи, совершенствование методов лечения и уровня квалификации специалистов. Задача не из легких, поскольку необходимо совершенствовать онкологическую службу всей страны. По-прежнему не решена проблема материально-технического обеспечения лечебных учреждений в регионах, не везде пациенты могут рассчитывать на высокотехнологичную специализированную помощь. Во многих учреждениях своевременная диагностика и комплексное лечение находятся не на должном уровне. Отсутствуют специализированные радио-, химиотерапевтические, паллиативные отделения, недостаточно развита морфологическая служба. В связи с этим был разработан проект национальной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями. Документ призван определить направления развития онкологической службы в стране. Проект программы будет представлен на IX съезде онкологов России в июне текущего года.

– Каковы основные цели национальной программы?

– Снижение смертности от онкологических заболеваний, повышение эффективности ранней диагностики и лечения злокачественных образований. При этом особое место занимают ранняя диагностика онкологических заболеваний, профилактика и снижение уровня инвалидизации пациентов со злокачественными новообразованиями. Важное направление в онкологии – внедрение эффективных скрининговых программ по выявлению наиболее распространенных и жизнеугрожающих нозологических форм рака (рака молочной железы, яичников, легкого, колоректального рака и др.).

– Речь идет о расширении существующих скрининговых программ или создании новых?

– Существующие скрининговые программы реализуются в рамках развернутой программы диспансеризации. По сути государственной развернутой программы скрининга рака в нашей стране пока нет. Функционируют региональные программы скрининга отдельных социально значимых видов рака. Реализация скрининговых программ, направленных на выявление бессимптомных и ранних форм онкологических заболеваний, на государственном уровне с соответствующим финансированием позволит изменить соотношение ранних и запущенных форм заболевания, улучшить статистику смертности.

– Какие основные задачи будут стоять перед онкологической службой после внедрения национальной программы борьбы с онкологическими заболеваниями?

– Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями призвана в первую очередь повысить качество и доступность онкологической помощи на территории всей страны, включая отдаленные регионы. Программы по борьбе с онкологическими заболеваниями уже успешно реализуются нашими коллегами в Казахстане и Белоруссии. Однако при реализации целей и задач программы в России необходимо учитывать региональные особенности – демографические, географические, экономические. Создание единой противораковой системы обеспечит контроль работы медицинских учреждений, выполнения стандартов и порядков оказания медпомощи онкологическим больным, сбор и анализ данных о работе онкологической службы во всех регионах.

– Насколько российская система здравоохранения в области онкологии отличается от системы западных стран?

– Российская структура онкологической службы имеет преимущество перед службами других стран, поскольку основана на



Актуальное интервью

системе диспансерного учета, созданной еще в СССР. Советский диспансерный метод обслуживания населения включал комплекс медицинских мероприятий, направленных на проведение диагностики и специализированного лечения у отдельных категорий граждан, например больных онкологическими заболеваниями, туберкулезом. Сохранившаяся к настоящему моменту система диспансерного наблюдения онкологических больных – главная сила специализированной помощи в регионах. Бесспорно, онкологические больные должны получать лечение только в специализированных онкологических учреждениях, а не в общих отделениях многопрофильных больниц. В многопрофильной больнице пациентам со злокачественными новообразованиями должны оказывать помощь только в экстренном порядке, например в случае перфорации, кровотечения. Плановые мероприятия должны проводиться в специализированных учреждениях, поскольку все онкологические больные требуют комплексного комбинированного лечения.

– **Как Вы оцениваете профессиональную подготовку медицинских специалистов в России?**

– Конечно, уровень подготовки специалистов различен. Однако большинство российских специалистов в области онкологии, с которыми мне довелось работать, имеют высокую квалификацию. Поддерживать необходимый уровень квалификации позволяет система дополнительного непрерывного образования. На базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина традиционно проходят серии мастер-классов, семинаров, ежегодные конгрессы, конференции по различным разделам онкологии и хирургии, целью которых является повышение уровня последиplomного образования врачей. Кроме того, специалисты онкологического центра проводят выездные научно-практические мероприятия в регионах России, в ходе которых демонстрируют новейшие медицинские технологии, методы химиотерапии и хирургического лечения.

– **Среди медицинской общественности, в частности онкологов, часто звучит мнение, что индивидуальный подход к лечению рака позволит перевести заболевание в разряд хронических. Как Вы можете прокомментировать это?**

– На сегодняшний день индивидуальный подход – основа лечения рака. Невозможно один и тот же вид патологии у разных больных лечить одними и теми же методами. Дифференцированный подход к лечению с использованием современных возможностей медицины предусматривает значительное увеличение продолжительности жизни пациента и улучшение ее качества. Кроме того, в последние годы активно развиваются современные методы фармакотерапии злокачественных опухолей. Особое место среди достижений современной клинической химиотерапии занимают таргетные препараты, мишенью которых являются молекулы, участвующие в канцерогенезе. Они существенно повысили эффективность стратегии лечения онкологических больных.

– **Насколько реально внедрение доступных современных методов таргетной терапии в отечественной клинической практике?**

– Постепенно ситуация меняется к лучшему. Если еще недавно таргетные препараты при некоторых видах патологии были доступны только 2–5% пациентов, сегодня на получение профильного лечения в том или ином виде могут рассчитывать более

половины больных. Совершенствуются также виды системной терапии, отрабатываются новые схемы лечения. Отмечу, что Россия является активным участником всех международных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности новых методов таргетной терапии, а также поиску новых направлений в лечении рака.

– **Михаил Иванович, у Вас за плечами огромный научно-практический опыт лечения онкологических заболеваний. Как изменились принципы хирургического лечения в онкологии с того времени, когда Вы начинали свою практическую деятельность?**

– Медицинская наука шагнула далеко вперед. Несколько десятилетий назад ни мои учителя, ни я не предполагали, что будем иметь такие широкие возможности хирургического лечения. Совершенствование хирургической техники, развитие высокотехнологических методик привело к значительному повышению уровня эффективности и безопасности методов оперативного лечения. Современные диагностические методы, внедрение принципиально новых хирургических приемов способствуют снижению частоты хирургических и послеоперационных осложнений. При этом онкохирургия остается самым крупным и сложным разделом хирургии. Хирургам часто приходится работать с большим объемом резецируемых тканей, поскольку значительная часть пациентов попадает на операционный стол с запущенными формами злокачественных опухолей. Это требует высокого уровня культуры оперирования и научно-практических знаний. Сегодня молодые специалисты выполняют сложнейшие хирургические операции, которые в прошлом были не по силам даже академикам.

– **Расскажите, пожалуйста, о новейших разработках хирургического лечения онкопатологии.**

– Онкохирургия относится к числу наиболее динамично развивающихся направлений. В нашем онкологическом центре специалисты проводят уникальные хирургические операции с применением инновационных медицинских технологий, которые не выполняются нигде в мире. При этом используются методы сосудистой пластики и коронарного шунтирования. Это различные виды сосудистых вмешательств при опухолях, поражающих магистральные сосуды, включая сосуды сердца, различные виды протезирования магистральных сосудов, комбинированное протезирование артерий, вен, вовлеченных в опухолевый процесс. Много новых научных разработок в хирургии ортопедии, вертебрологии. Новые медицинские технологии в области лечения злокачественных новообразований внедрены в детской онкологии.

– **Какие научные исследования в области онкологии Вы считаете наиболее перспективными?**

– На мой взгляд, важно изучать механизмы, с помощью которых злокачественные клетки ускользают от иммунного контроля. Если иммунная система организма распознает опухолевые клетки как чужеродные, она способна самостоятельно их уничтожить. Поэтому задачей современных исследователей является разработка методов лечения злокачественных опухолей, основанных на восстановлении функционирования собственной иммунной системы организма человека. Поиск эффективных и безопасных методов иммунотерапии злокачественных опухолей продолжается. 🧐



Специалисты обсудили современные подходы к терапии плоскоклеточного рака головы и шеи

В Москве состоялся III конгресс с международным участием Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Инновационные решения в лечении опухолей головы и шеи». Одной из центральных тем конгресса стало лечение плоскоклеточного рака головы и шеи.

Ежегодно в мире регистрируется свыше 500 000 новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи. Заболевание уносит 270 000 жизней. Проблема лечения плоскоклеточного рака головы и шеи актуальна и для России. Каждый год в нашей стране диагностируется свыше 30 000 новых случаев заболевания, около 15 000 летальных исходов. Несмотря на доступную визуальную локализацию и выраженную симптоматику, 70% пациентов обращаются за специализированной помощью с запущенными формами заболевания¹.

На конгрессе эксперты обсудили различные аспекты диагностики и терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Компания «Мерк», осуществляющая целенаправленные разработки препаратов для лечения указанной патологии, представила новейшие результаты исследований в данной области. О современных парадигмах комбинирования химиотерапии и лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи рассказал д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей верхних дыхательных и пищеварительных путей

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Илья Станиславович РОМАНОВ. По его мнению, только комплексный подход к лечению плоскоклеточного рака головы и шеи, слаженная работа хирурга, радиолога и химиотерапевта позволяют достигать высоких клинических результатов. В своем докладе И.С. Романов подробно остановился на роли современной таргетной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. В частности, он подчеркнул эффективность цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи.

С внедрением в медицинскую практику таргетных препаратов возможности лечения данного заболевания значительно расширились. Терапия этими инновационными лекарственными средствами, воздействующими преимущественно на пораженные опухолевым процессом клетки, признана наиболее перспективным направлением в современной онкологии.

Тему использования таргетных препаратов при плоскоклеточном раке головы и шеи,

рецидивирующем (метастатическом) заболевании, а также в схемах индукционной терапии продолжила руководитель отделения химиотерапии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, д.м.н. Лариса Владимировна БОЛОТИНА.

Способам коррекции нежелательных явлений химиолучевой терапии было посвящено выступление к.м.н., научного сотрудника ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России Артема Рубеновича ГЕВОРКОВА. Особое внимание докладчик обратил на методы профилактики и коррекции возможных нежелательных явлений химиолучевой терапии, направленные на повышение приверженности пациентов лечению и соответственно его эффективности.

По мнению экспертов, применение цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией не усиливает побочные эффекты последней. Нежелательные явления на фоне терапии препаратом Эрбитукс® хорошо известны и легко поддаются коррекции. ☺

¹ Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований 2014 г. // Евразийский онкологический журнал. 2016. № 4. С. 692–879.



Здравоохранение сегодня

Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб), доказавший эффективность в лечении сразу трех видов рака, коммерчески доступен российским пациентам

Для российских пациентов стал коммерчески доступен иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб). На сегодняшний день препарат уже зарегистрирован для лечения сразу трех видов злокачественных опухолей: в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого у взрослых после предшествующей химиотерапии, а также в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака у взрослых после предшествующей системной терапии.

В 2015 г. в России впервые выявлен 589 341 случай злокачественных новообразований, из них 93 433 – рак легкого, меланома кожи и рак почки. Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований составило 296 476, в том числе 48 818 летальных исходов обусловлено тремя названными локализациями. Высокая смертность связана как с диагностикой на поздних стадиях заболевания, так и с ограниченными возможностями существующих видов лечения данной категории пациентов. Например, при раке легкого в 70,3% случаев диагностируются уже III и IV стадии заболевания и летальность на первом году с момента постановки диагноза достигает 50,5%¹.

Опдиво® (ниволумаб) – первый иммуноонкологический препарат, доказавший эффективность и зарегистрированный в России для лечения сразу трех видов злокачественных опухолей.

Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб) является человеческим моноклональным антителом, блокирующим взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами

(PD-L1 и PD-L2). PD-1-рецептор – негативный регулятор активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2. В исследованиях по всем трем зарегистрированным показаниям препарат Опдиво® (ниволумаб) продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению со стандартной терапией в отношении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и длительности ответа на терапию при благоприятном профиле безопасности²⁻⁴. Эффективность препарата Опдиво® (ниволумаб) подтверждена как в рамках многочисленных клинических исследований, так и в масштабной программе расширенного доступа, в которой профиль пациентов соответствует реальной клинической практике.

В России в период с 2015 по 2016 г. действовала аналогичная програм-

ма расширенного доступа к препарату Опдиво® (ниволумаб) для пациентов с немелкоклеточным раком легкого и метастатическим почечно-клеточным раком после прогрессирования на фоне стандартных режимов химиотерапии. В рамках данной программы 337 пациентов получили лечение препаратом Опдиво® (ниволумаб), предоставленным компанией «Бристол-Майерс Сквипб».

В течение последних десятилетий исследования в области иммуноонкологии представили убедительные доказательства распознавания опухоли иммунной системой. Остановить или контролировать рост опухоли на протяжении длительного периода позволяет так называемый иммунологический надзор. В основе иммуноонкологии лежит использование препаратов, которые по механизму действия не являются противоопухолевыми. Они не воздействуют напрямую на опухолевые клетки, а нейтрализуют блокирующее влияние опухоли на клетки иммунной системы больного. В результате организм начинает самостоятельно бороться с опухолью с помощью иммунной системы, как с любой другой чужеродной клеткой. ☺

¹ Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016.

² Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.

³ Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 4. P. 375–384.

⁴ Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 19. P. 1803–1813.



Опыт применения рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии терапии метастатического рака желудка

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук,
А.В. Шевчук, Е.А. Лихова

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность рамуцирумаба и паклитаксела у больных неоперабельным распространенным раком желудка во второй линии терапии.

Материал и методы. Пациенты получали рамуцирумаб 8 мг/кг внутривенно один раз в две недели в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² внутривенно в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Терапия в данном режиме продолжалась до прогрессирования заболевания или непереносимости препаратов.

Результаты. Как показали промежуточные результаты применения рамуцирумаба во второй линии терапии у больных метастатическим раком желудка, у одного пациента достигнут объективный ответ на терапию в виде частичного регрессирования, еще у десяти – стабилизация. Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не достигнута, поскольку большинство пациентов продолжают получать терапию, причем двое из них свыше восьми месяцев. Спектр нежелательных явлений незначителен. Зарегистрирована гематологическая и негематологическая токсичность 1–2-й степени. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано.

Заключение. Комбинация рамуцирумаба и паклитаксела характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и потенциально ассоциируется с высокой общей выживаемостью у пациентов с метастатическим раком желудка, прогрессирующим на фоне первой линии терапии.

Ключевые слова: метастатический рак желудка, таргетная терапия, рамуцирумаб, паклитаксел

Введение

Рак желудка в структуре заболеваемости занимает четвертое место среди злокачественных новообразований у мужчин (7,9%) и пятое место у женщин (5,2%), но в структуре смертности прочно удерживает вторую позицию (10,3%). У большинства пациентов (69,6%) на момент

постановки диагноза имеет место поздняя стадия (III или IV) заболевания, когда методы лечения существенно ограничены. У 45% больных с локальной формой рака желудка, выявленной при первичной диагностике, в течение пяти лет диагностируются метастазы. У 85% пациентов регионарная форма

прогрессирует и переходит в метастатическую [1, 2].

В отсутствие противоопухолевого лечения продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка колеблется от трех до пяти месяцев.

Целесообразность и эффективность лекарственной терапии при диссеминированном раке



желудка, подтвержденные в рандомизированных исследованиях II–III фаз, сегодня не вызывают сомнения. По сравнению с оптимальной симптоматической терапией химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных.

Перечень противоопухолевых препаратов, эффективных при раке желудка, включает фторпиримидины как для перорального, так и для парентерального использования, производные платины, таксаны, антрациклины, ингибиторы топоизомеразы I, а также препараты таргетной терапии. Эффективность каждого препарата в монорежиме не превышает 30%. Увеличение эффективности лекарственной терапии связано с использованием комбинированных, достаточно токсичных режимов химиотерапии (DCXF, TOFL, FOLFORINOX и др.). Химиотерапия первой линии диссеминированного рака желудка носит паллиативный характер. Эффект отмечается у 35–40% больных с медианой общей выживаемости от восьми до десяти месяцев [3].

В настоящее время накоплены данные о молекулярно-генетических изменениях при раке желудка (экспрессия PDGF-альфа, HER2, TGF-бета, EGFR, c-met и др.), что позволяет рассчитывать на эффективность таргетной терапии.

HER2 – рецептор EGF гиперэкспрессирован у 13–22% больных раком желудка, чаще при кишечном типе рака. При HER2-положительном раке желудка общий эффект от химиотерапии повышается на 12% при добавлении трастузумаба, а медиана выживаемости увеличивается до 13,8 месяца (в контрольной группе – 11,3 месяца). Иная ситуация при раке желудка с HER2-негативным статусом (78–87%). Например, в исследовании AVAGAST добавление бевацизумаба к химиотерапии способствовало увеличению частоты достижения объективного от-

вета и медианы выживаемости без прогрессирования болезни, но не влияло на медиану общей выживаемости.

В настоящее время режимы второй линии не зарегистрированы. Актуальной остается проблема разработки новых таргетных системных препаратов для повышения эффективности лечения на поздних стадиях заболевания [4].

Пациентам со статусом 0–2 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная группа онкологов), неотягощенным тяжелыми сопутствующими заболеваниями, рекомендована химиотерапия второй линии. Сравнение таксанов и иринотекана во второй линии химиотерапии показало их сопоставимую эффективность.

Рамуцирумаб – первый биологический препарат, который применяли в режиме монотерапии. В исследовании REGARD рамуцирумаб увеличивал медиану выживаемости у пациентов с поздними стадиями аденокарциномы желудка и прогрессированием заболевания после первой линии химиотерапии [5]. Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом, статистически значимо увеличивающая общую выживаемость по сравнению с режимом плацебо в комбинации с паклитакселом (исследование RAINBOW), может быть использована в качестве нового стандартного режима второй линии лечения при раке желудка поздних стадий [6].

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено на базе Областного онкологического диспансера г. Иркутска. Набор пациентов проводился с 1 июня 2016 г. до 31 января 2017 г. в рамках Всероссийской программы безвозмездной передачи препарата рамуцирумаб для оказания помощи больным раком желудка поздних стадий с прогрессированием заболевания на фоне или после предше-

ствующей химиотерапии на основе производных платины и/или фторпиримидинов по жизненным показаниям.

Главными критериями включения в исследование стали возраст старше 18 лет, гистологически подтвержденный метастатический рак желудка, прогрессирование заболевания после первой линии химиотерапии, состояние на момент исследования по ECOG 0–1, лабораторные показатели без клинически значимых отклонений от нормы. В исследование не включались пациенты с плоскоклеточным раком желудка, циррозом печени, желудочно-кишечной перфорацией, свищами, артериальной тромбоэмболией за последние шесть месяцев, любым значительным желудочно-кишечным кровотечением, значительной венозной тромбоэмболией за последние три месяца перед рандомизацией, плохо контролируемой артериальной гипертензией, метастатическим поражением центральной нервной системы. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Индивидуальные планы лечения были подготовлены на общем мультидисциплинарном консилиуме диспансера и одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Больные получали лечение по схеме: рамуцирумаб 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут один раз в две недели в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² внутривенно в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Лечение проводилось на фоне профилактической противорвотной и десенсибилизирующей терапии, инфузионной поддержки. Каждые две недели исследователи оценивали эффективность по результатам компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также по данным эзофагогастродуоденоскопии с биопсией и определе-



нию лечебного патоморфоза. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Объективный ответ оценивали на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием согласно критериям

RECIST v.1.1 и данным эзофагогастростомии с биопсией (фото в формате DICOM, определение лечебного патоморфоза в биопсийном материале). При анализе токсичности использовали критерии CTC AE v. 4. Определялись выживаемость без прогрессирования (время от регистрации до документального подтверждения прогрессирования) и общая выживаемость (время от регистрации до даты смерти от любой причины). Функцию выживаемости описывали методом Каплана – Майера.

Результаты

В исследование с 1 июня 2016 г. по 31 января 2017 г. было включено 12 пациентов. В ходе проспективного анализа промежуточных результатов применения рамуцирумаба и паклитаксела у больных неоперабельным распространенным раком желудка во второй линии терапии подтверждены эффективность и безопасность данной схемы лечения в наблюдаемой популяции. Одна пациентка прекратила терапию спустя десять недель от ее начала из-за ухудшения общего состояния. На контрольном обследовании по критериям RECIST констатировано прогрессирование заболевания. Больная умерла через две недели после обследования. У 11 пациентов на контрольном обследовании после двух месяцев терапии зарегистрирована стабилизация заболевания. Эти пациенты продолжили лечение. Среди пациентов в возрасте от 32 до 68 лет (средний возраст – 50 лет) было восемь (67%) женщин и четверо (33%) мужчин. Во всех случаях при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома (G1 – 8%, G2 – 50%, G3 – 42%). Очаги, измеряемые по критериям RECIST v. 1.1, присутствовали у шести (50%) больных. У шести (50%) пациентов выявлены только неизмеряемые очаги. Время до прогрессирования заболевания на фоне первой линии терапии у девяти (75%) пациен-

тов составило менее шести месяцев, у троих (25%) более полугода. Наличие мутации HER2/neu не выявлено. Общее состояние всех больных расценивалось как удовлетворительное – ECOG 0–1. У 11 (92%) пациентов число органов метастазирования не превышало двух. У большинства больных (92%), участвовавших в исследовании, диагностированы перитонеальные метастазы. Асцит обнаружен у пяти (42%) пациентов. В анамнезе перенесли гастрэктомию трое (25%). Девять (75%) пациентов не были оперированы (табл. 1).

Больные получили от шести до 16 введений рамуцирумаба и от девяти до 24 введений паклитаксела (12–32 недели лечения, в среднем 22 недели). Пять введений рамуцирумаба с последующим контрольным обследованием получили все участники исследования. Десять (83%) пациентов продолжают получать терапию в прежнем объеме без коррекции доз препаратов с соблюдением режима введения. По результатам компьютерной томографии и эзофагогастродуоденоскопии у одного пациента зафиксировано прогрессирование опухоли после пяти введений рамуцирумаба (десять недель терапии). 11 пациентов продолжили получать терапию в режиме: рамуцирумаб 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут один раз в две недели в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² внутривенно в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла.

Объективный ответ на терапию, по данным мультиспиральной компьютерной томографии в соответствии с критериями RECIST v. 1.1 и эзофагогастродуоденоскопии, зарегистрирован у 11 пациентов. Частичное регрессирование достигнуто после 20 недель лечения рамуцирумабом и паклитакселом у одного (8%) больного. Еще у десяти (83%) наблюдалась стабилизация. У одного (8%) пациента при первом контрольном обследовании после десяти не-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и их опухолей

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст:	
■ 0–29	0
■ 30–59	10 (83%)
■ 60 и старше	2 (17%)
Пол:	
■ мужчины	4 (33%)
■ женщины	8 (67%)
Статус ECOG:	
■ 0	2 (17%)
■ 1	10 (83%)
■ 2	0
Очаги:	
■ измеряемые	6 (50%)
■ неизмеряемые	6 (50%)
Время до прогрессирования заболевания на фоне первой линии терапии:	
■ < 6 месяцев	9 (75%)
■ ≥ 6 месяцев	3 (25%)
Гистологический вариант:	
■ аденокарцинома	12 (100%)
■ G1	1 (8%)
■ G2	6 (50%)
■ G3	5 (42%)
■ G4	0
Число органов метастазирования:	
■ 0–2	11 (92%)
■ ≥ 3	1 (8%)
Наличие асцита:	
■ есть	5 (42%)
■ нет	7 (58%)
Локализация отдаленных метастазов:	
■ брюшина	11 (92%)
■ легкие	2 (17%)
■ печень	3 (25%)
■ яичники	1 (8%)
■ мягкие ткани	1 (8%)
■ дугласово пространство	1 (8%)
■ центральная нервная система	0
Статус HER2/neu:	
■ положительный	0
■ отрицательный	12 (100%)
Гастрэктомиа в анамнезе	3 (25%)
Гастрэктомия не выполнялась	9 (75%)

Примечание. Данные приведены в абсолютных величинах (%), если не указано иное.

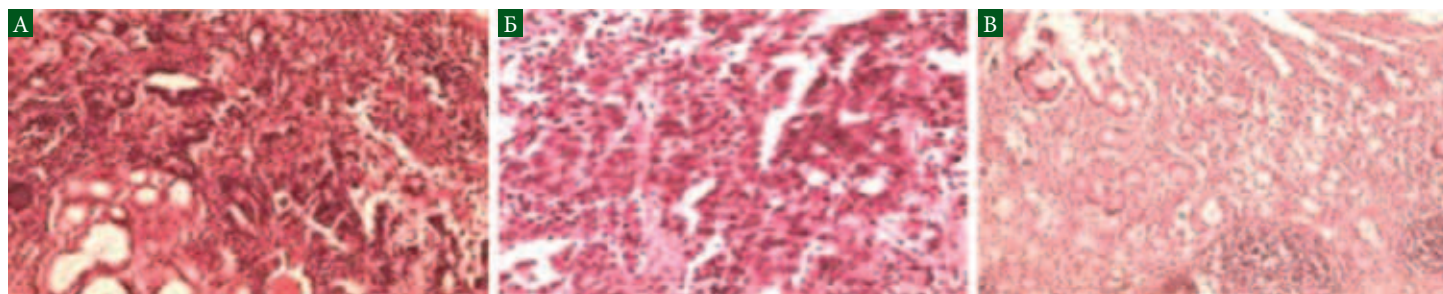


Рисунок. Гистологические препараты опухоли желудка у пациента (А – до лечения рамуцирумабом и паклитакселем при 20-кратном увеличении, Б – до лечения при 40-кратном увеличении, В – после 20 недель лечения)

дель терапии отмечалось прогрессирование. Выживаемость без прогрессирования у одного (8%) пациента составила шесть месяцев, рост опухоли констатирован после 13 введений рамуцирумаба. Случаев полного регрессирования опухоли не установлено. Частичное регрессирование опухоли заключалась в выраженном улучшении эндоскопической картины первичной опухоли по результатам эзофагогастродуоденоскопии и патоморфозе опухоли 4-й степени в биопсийном материале (рисунок). Динамики по перитонеальным метастазам не наблюдалось. Медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости не были достигнуты, поскольку большинство пациентов продолжают участвовать в исследовании. На сегодняшний день можно констатировать, что у десяти (83%) пациентов, продолжающих получать терапию, контроль над опухолью сохраняется. У двоих (17%) продолжительность терапии превысила восемь месяцев. Одна пациентка умерла после 12 недель от начала терапии вследствие прогрессирования основного заболевания. Случаев гематологической и негематологической токсичности не зарегистрировано. Чаще имела место гематологическая токсичность. Нейтропения 1–2-й степени зафиксирована у 12 (100%) пациентов, что обусловлено применением паклитаксела. У трех (25%) больных наблюдалось развитие артериальной гипертензии, у четырех (33%) – носовые кровотечения, у двух (17%) – про-

теинурия. Полный спектр токсичности представлен в табл. 2.

Обсуждение

Согласно промежуточным результатам, показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости значительно превысили результаты, которые обычно имеют место при проведении стандартной терапии второй линии метастатического рака желудка. Несмотря на использование разных комбинаций, объективные ответы не превысили 20–25%, медиана продолжительности жизни – пять–шесть месяцев (от начала второй линии химиотерапии) [7]. Аналогичные результаты были получены при использовании паклитаксела в монорежиме или в комбинации с другими препаратами [8–13]. Ежедневное применение паклитаксела (60–80 мг/м²) характеризовалось меньшей токсичностью (нейтропения 3–4-й степени в 16–32% случаев) при одинаковом количестве объективных ответов (8–27%) по сравнению со стандартным трехнедельным режимом в серии японских исследований [9, 10]. На фоне применения паклитаксела в комбинации с цисплатином отмечалась высокая частота нейтропии 3–4-й степени (до 34%) и периферической нейропатии 2–3-й степени (до 38%) [12, 13].

По сравнению с другими нозологиями терапия рака желудка несколько отставала в плане внедрения в клиническую практику таргетных препаратов. Тем не менее сегодня рак желудка яв-

Таблица 2. Оценка токсичности

Показатель	Степень			
	1–2	3	4	5
Негематологические нежелательные явления				
Усталость	6 (50%)	2 (17%)	0	0
Нейропатия	4 (33%)	1 (8%)	0	0
Снижение аппетита	4 (33%)	0	0	0
Боль в животе	3 (25%)	1 (8%)	0	0
Тошнота	4 (33%)	1 (8%)	0	0
Алопеция	4 (33%)	0	0	0
Диарея	3 (25%)	1 (8%)	0	0
Носовое кровотечение	4 (33%)	0	0	0
Рвота	3 (25%)	0	0	0
Периферический отек	3 (25%)	0	0	0
Запор	3 (25%)	0	0	0
Стоматит	2 (17%)	0	0	0
Пирексия	2 (17%)	0	0	0
Снижение массы тела	1 (8%)	0	0	0
Одышка	1 (8%)	0	0	0
Сыпь	2 (17%)	0	0	0
Кашель	2 (17%)	0	0	0
Боль в спине	1 (8%)	0	0	0
Гипоальбуминемия	1 (8%)	0	0	0
Миалгия	1 (8%)	0	0	0
Головная боль	2 (17%)	0	0	0
Гематологические нежелательные явления				
Нейтропения	12 (100%)	6 (50%)	0	0
Анемия	3 (25%)	2 (17%)	0	0
Лейкопения	12 (100%)	6 (50%)	0	0
Тромбоцитопения	4 (33%)	0	0	0
Кровотечение или кровоточивость	4 (33%)	1 (8%)	0	0
Протеинурия	2 (17%)	0	0	0
Поражение печени/печеночная недостаточность	0	0	0	0
Артериальная гипертензия	3 (25%)	2 (17%)	0	0
Желудочно-кишечное кровотечение	0	0	0	0
Инфузионные реакции	1 (8%)	0	0	0
Почечная недостаточность	0	0	0	0
Застойная сердечная недостаточность	0	0	0	0
Венозная тромбоэмболия	0	0	0	0
Артериальная тромбоэмболия	0	0	0	0
Желудочно-кишечная перфорация	0	0	0	0



ляется одним из заболеваний, при которых испытывают новые варианты персонализированного лечения. В последнее время появляется все больше обнадеживающих результатов, связанных с лечением этой агрессивной и рефрактерной к стандартной химиотерапии опухоли [14]. Неудовлетворительные результаты исследования бевацизумаба не перечеркнули дальнейший интерес к изучению антиангиогенной терапии при раке желудка. Следующим препаратом этой серии стал рамуцирумаб, представляющий собой антагонист фактора роста эндотелия сосудов, который связывает рецептор VEGFR-2 и блокирует лиганды рецептора VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D.

По сравнению с плацебо монотерапия рамуцирумабом статистически значимо улучшала показатели общей выживаемости в исследовании REGARD. Рамуцирумаб статистически значимо увеличивал общую выживаемость у пациентов с аденокарциномой желудка или желудочно-пищеводного соединения поздних стадий и прогрессированием заболевания после первой линии химиотерапии. Препарат снижал риск смерти от любой причины и риск прогрессирования заболевания вдвое. Преимущество рамуцирумаба по показателю выживаемости сохранялось практически во всех исследуемых группах. Влияние на общую выживаемость было несколько ниже у женщин, но расчетные значения выживаемости без прогрессирования заболевания у них были в пользу рамуцирумаба. После анализа влияния потенциальных расхождений в исходных характеристиках между лечебными группами преимущество рамуцирумаба по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания после коррективки по другим прогностическим факторам оставалось неизменным. В данной популяции пациентов рамуцирумаб показал

хорошую переносимость. При этом большинство нежелательных явлений отмечалось с одинаковой частотой в группах рамуцирумаба и плацебо. Гипертензия (нежелательное явление, ассоциируемое с большинством антиангиогенных препаратов) чаще отмечалась в группе рамуцирумаба, но гипертензия 3-й степени наблюдалась лишь у единичных пациентов, получавших рамуцирумаб. Данные о качестве жизни, согласно оценке пациентов, были скудными, однако эффект рамуцирумаба был не хуже эффекта плацебо. Кроме того, время до ухудшения оценки общего состояния оказалось статистически значимо более продолжительным у тех, кто получал рамуцирумаб [5]. Впоследствии положительными оказались результаты исследования фазы III по добавлению рамуцирумаба к паклитакселу во второй линии терапии рака желудка. Все это послужило основанием для регистрации в 2014 г. препарата для лечения больных метастатическим раком желудка [4, 15].

Рамуцирумаб в комбинации с еженедельным паклитакселом в отличие от других таргетных препаратов с антиангиогенным действием достоверно увеличивал число объективных ответов. В клиническом исследовании III фазы RAINBOW эффективность и безопасность рамуцирумаба и паклитаксела сравнивали с таковыми паклитаксела и плацебо. Добавление к терапии паклитакселом рамуцирумаба позволило добиться увеличения показателя средней выживаемости пациентов до 9,6 месяца. У больных, получавших паклитаксел и плацебо, средняя выживаемость составила 7,4 месяца. Кроме того, на фоне терапии рамуцирумабом и паклитакселом риск прогрессирования заболевания или смерти снизился на 37% (по сравнению с использованием паклитаксела и плацебо), выживаемость без прогрессирования увеличилась на 52% [6].

В настоящее время планируется исследование фазы III RAINFALL по применению рамуцирумаба в первой линии терапии рака желудка.

При выборе и проведении второй линии терапии метастатического рака желудка следует учитывать, что заболевание на этой стадии неизлечимо. Именно поэтому основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных, улучшение ее качества (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни.

Полученные нами данные о переносимости комбинации рамуцирумаба и паклитаксела согласуются с данными исследования RAINBOW и свидетельствуют о хорошем профиле безопасности препаратов [6]. Планируется продолжить данное исследование. Это позволит получить более полные и подробные результаты применения рамуцирумаба и паклитаксела у больных неоперабельным распространенным раком желудка во второй линии терапии.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод, что рамуцирумаб является важной составляющей лечения при аденокарциноме желудка или желудочно-пищеводного соединения поздних стадий у пациентов с прогрессированием заболевания после химиотерапии первой линии. Показано, что по механизму действия и профилю токсичности рамуцирумаб существенно отличается от стандартных режимов химиотерапии при аденокарциноме пищевода и желудка.

Полученные результаты подтверждают роль сигнальной активности VEGFR-2 как важной терапевтической мишени при аденокарциноме желудка или желудочно-пищеводного соединения поздних стадий [5]. ☺

ТРИ ОСНОВНЫХ ЗВЕНА СИГНАЛЬНОГО ПУТИ VEGF РЕЦЕПТОРА¹⁻³

АНГИОГЕНЕЗ



VEGF = Фактор роста эндотелия сосудов

Компания «Лилли» продолжает клинические разработки в области изучения различных VEGF-опосредованных сигнальных путей, необходимых для ангиогенеза, с целью повышения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ссылки: 1. Olsson AK, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(5):359-371. 2. Youssoufian H, et al. *Clin Cancer Res.* 2007;13 (suppl 18):5544s-5548s. 3. Kowanetz M, Ferrara N. *Clin Cancer Res.* 2006;12(17):5018-5022.

ООО «Лилли Фарма», 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10. Тел.: +7 (495) 258 50 01, факс +7 (495) 258 50 05
ONCO-EM-1437-2016-03-21

реклама



онкология





Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2016 // www.iood.ru.
3. Бесова Н.С., Бяхов М.Ю., Горбунова В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка. М., 2014.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Лекарственная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 31. Онкология, гематология и радиология. № 2. С. 16–23.
5. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J. 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. Vol. 383. № 9911. P. 31–39.
6. Wilke H., Muro K., van Cutsem E. 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. Vol. 15. № 11. P. 1224–1235.
7. Тюляндин С.А., Нариманов М.Н., Заркуа В.Т. Химиотерапия резистентного диссеминированного рака желудка: литературный обзор возможностей лечения // *Лечащий врач*. 2013. № 9. С. 92–97.
8. Hironaka S., Zenda S., Boku N. et al. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2006. Vol. 9. № 1. P. 14–18.
9. Kadera Y., Ito S., Mochizuki Y. et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study) // *Anticancer Res*. 2007. Vol. 27. № 4C. P. 2667–2671.
10. Arai W., Hosoya Y., Hyodo M. et al. Doxifluridine combined with weekly paclitaxel for second-line treatment in patients with gastric cancer resistant to TS-1 // *Int. J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 12. № 2. P. 146–149.
11. Stathopoulos G.P., Rigatos S.K., Fountzilas G. et al. Paclitaxel and carboplatin in pretreated advanced gastric cancer: a phase II study // *Oncol. Rep*. 2002. Vol. 9. № 1. P. 89–92.
12. Shin S.J., Chun S.H., Kim K.O. et al. The efficacy of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent gastric cancer: a multicenter phase II study // *Korean J. Intern. Med*. 2005. Vol. 20. № 2. P. 135–140.
13. Lee K.W., Kim J.H., Yun T. et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin as a second-line therapy after 5-fluorouracil/platinum chemotherapy in gastric cancer // *J. Korean Med. Sci*. 2007. Suppl. 22. P. S115–121.
14. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Серебрийская Т.С. и др. Таргетные препараты в терапии рака желудка // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 10. Онкология, гематология и радиология. № 1. С. 54–62.
15. Chanine G. Gastric cancer in the era of targeted therapy. ICACT, 2015.

Experience of Using Ramucirumab Combined with Paclitaxel in the Second Line Therapy of Metastatic Gastric Cancer

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, Ye.A. Likhova

District Oncologic Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

Study objective: to examine efficacy and safety of ramucirumab and paclitaxel in patients with unresectable advanced gastric cancer in the second line therapy.

Material and methods. Patients were administered with 8 mg/kg ramucirumab via intravenous route, once a week, in combination with 80 mg/m² paclitaxel via intravenous route on day 1, 8 and 15 of the 28-day protocol. Such therapy was continued until disease progression or drug intolerance.

Results. Intermediate results of using ramucirumab in the second line therapy in patients with metastatic gastric cancer demonstrated that objective therapy-related response such as partial regression in one patient and stabilization in ten patients was reached. Median progression-free survival and total survival were not achieved as the majority of patients still continue to receive therapy, among whom two patients – for more than eight months. Negligible range of adverse events was recorded. Hematological and non-hematological degree 1–2 toxicity was recorded. No serious adverse events were documented.

Conclusions. A combination of ramucirumab and paclitaxel is characterized with high efficacy, acceptable toxicity profile and potentially associated with high total survival of patients with metastatic gastric cancer exhibiting progression during the first line therapy.

Key words: metastatic gastric cancer, targeted therapy, ramcirmab, paclitaxel



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11–13 ОКТЯБРЯ | МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

**III Российский конгресс лабораторной медицины –
междисциплинарная площадка для общения
медицинского сообщества**

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

БОЛЕЕ 200 ДОКЛАДЧИКОВ
российских и иностранных

БОЛЕЕ 150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ –
ведущих российских и зарубежных производителей
и поставщиков лабораторного оборудования и расходных
материалов

50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ

КОНФЕРЕНЦИИ:

- «День сепсиса»
- «Клиническая и санитарная микробиология»
- «Бактериофаги для дезинфекции»
- «Клиническая цитология»
- «Лабораторная диагностика в эндокринологии»
- «Гемостаз: вчера, сегодня, завтра»
- «Лабораторная служба в условиях реформирования».

ШКОЛА ПО ПРЕАНАЛИТИКЕ ДЛЯ СМП

II МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»:

«Выставка достижений лабораторного хозяйства (ВДЛХ)»

ПОСТЕРНАЯ ЗОНА

ДЕНЬ КИТАЯ

Секция «РОССИЯ – КИТАЙ: обмен опытом
организации лабораторного обследования» и культурная
программа «Китай – родина чая, цирка и пороха»

ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. В.В. МЕНЬШИКОВА

ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)

ФОТОВЫСТАВКА по номинациям: «Лабораторный город и его жители»,
«Китай глазами российских лабораторных работников», сэлфи

МУЗЫКА И ИСКУССТВО – «Джаз в городе»

КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА

Тел.: +7 (499) 348-21-06, +7 (968) 086-95-53

congress@fedlab.ru

www.congress.fedlab.ru

реклама



Областной
онкологический
диспансер
(г. Иркутск)

Применение вандетаниба при метастатическом медуллярном раке щитовидной железы

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук,
Е.В. Снетков, А.В. Шевчук, Е.А. Лихова

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuy558@mail.ru

В статье рассмотрен клинический случай, иллюстрирующий эффективность вандетаниба в качестве первой линии терапии метастатического медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), характеризующегося агрессивным клиническим течением. В половине случаев заболевание диагностируется на поздних стадиях (III–IV), когда требуется системная противоопухолевая терапия. Из-за низкой эффективности и высокой токсичности химиотерапии, нечувствительности опухоли к лучевой терапии большие надежды возлагаются на системную таргетную терапию мультикиназными ингибиторами. Первым из этой группы препаратов противоопухолевую эффективность у больных прогрессирующим МРЩЖ продемонстрировал вандетаниб. Сегодня назначение вандетаниба 300 мг/сут считается приоритетным направлением в лечении нерезектабельного и прогрессирующего МРЩЖ.

Ключевые слова: метастатический медуллярный рак щитовидной железы, таргетная терапия, вандетаниб, мутация гена RET

Введение

На долю медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) приходится менее 5% всех случаев рака щитовидной железы и 13,4% всех случаев смерти от рака щитовидной железы. МРЩЖ диагностируется на III и IV стадиях заболевания более чем в 50% случаев [1]. Пятилетняя выживаемость пациентов с выявленными метастазами МРЩЖ составляет около 25%, десятилетняя – около 10% [1, 2]. В 20–25% случаев МРЩЖ представлен в рамках наследственных синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2-го типа (синдром Сиппла – МЭН IIa, семей-

ный МРЩЖ и МЭН IIb). В остальных случаях МРЩЖ выявляется как спорадическое заболевание.

В основе наследственных синдромов лежит мутация гена RET, кодирующего трансмембранно расположенный рецептор тирозинкиназы. Активация данного рецептора приводит к неконтрольной пролиферации С-клеток.

Спорадический МРЩЖ может возникнуть в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на 30–60 лет [1]. Агрессивность течения данной формы МРЩЖ варьируется. Соматические мутации гена RET при нем описаны в 25–71% слу-

чаев [3]. При единичных отдаленных метастазах в пределах одного органа, медленном прогрессировании процесса эффективным может быть хирургическое лечение либо применение других методов местного воздействия (радиоабляция, фотодинамическая терапия, лучевая терапия, химиоэмболизация). Указанные процедуры не приводят к излечению, но могут отсрочить проведение системной терапии, снизить вероятность болевого синдрома, сдавления окружающих структур.

Среди цитотоксических препаратов наиболее востребованным при МРЩЖ считается доксорубицин. Он применяется самостоятельно или в комбинации с цисплатином. Чувствительность к данному лечению составляет 0–22% [3]. К сожалению, ответ всегда нерадикальный и продолжается несколько месяцев. Иммунотерапия с использованием дендритных клеток может быть эффективной, но пока это объект для изучения. Имеется опыт использования радиотаргетной терапии – описано несколько ответов на лечение [Иттрий-90 DOTA]-ТОС у пациентов с МРЩЖ с высоким уровнем кальцитонина, накапливающим изотоп на Октреаскане с Индием-111 [4]. В неоперабельных случаях, при значительном распространении заболевания, а также при доказанном по критерию RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) прогрессировании МРЩЖ методом выбора в настоящее время является



системная терапия мультиткинами ингибиторами. В большинстве стран одобрены два препарата данной группы – вандетаниб (Капрелса) и кабозантиниб (Кометрик). В России пока одобрен к применению только вандетаниб (ингибитор киназ генов RET, MET, VEGFR2) [3]. В исследованиях данный препарат показал частичный ответ у 45% пациентов. Безрецидивный период составил 19,5 месяца в группе плацебо и 30,5 месяца в группе вандетаниба. Из-за развития побочных эффектов препарат был отменен у 12% пациентов. 35% больных потребовалось снижение дозы.

Достичь полной ремиссии при использовании названных препаратов невозможно. Тем не менее в ряде клинических исследований прием препаратов позволил улучшить качество жизни пациентов за счет снижения диареи и других гормональных проявлений МРЩЖ и стабилизировать процесс [5].

Клинический случай

Пациентка, 60 лет, в 2002 г. перенесла тиреоидэктомию по поводу МРЩЖ Т3N0M0, стадия III. Получала заместительную гормонотерапию L-тироксина 125 мкг/сут постоянно. Регулярно проходила контрольное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи и брюшной полости, компьютерная томография (КТ) шеи и грудной клетки, анализ крови на гормоны (кальцитонин, тиреотропный гормон (ТТГ), периферические тиреоидные гормоны Т3, Т4), раковый эмбриональный антиген (СЕА). В январе 2008 г. при очередном обследовании выявлено повышение уровня кальцитонина в крови до 1700 пг/мл, увеличение размеров шейного лимфоузла справа, по данным УЗИ и КТ, до 0,9×0,5 мм. При тонкоигольной пункции увеличенного лимфоузла обнаружена цитологическая картина медуллярного рака. По поводу метастаза в шейном лимфоузле справа выполнена операция – лимфаденэктомия шеи справа. Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило метастатическое поражение лимфоузла МРЩЖ. После операции уровень кальцитонина

снизился до 412 пг/мл. Впоследствии осуществлялось динамическое наблюдение с прежним объемом обследования.

В марте 2013 г. уровень кальцитонина увеличился до 1250 пг/мл. Диагностированы рецидив в ложе удаленной опухоли щитовидной железы и повторный метастаз в шейный лимфоузел справа.

7 апреля 2013 г. выполнена операция – удаление рецидива опухоли, лимфаденэктомия шеи справа. Иммуногистохимический анализ послеоперационного материала показал метастазы медуллярного рака в шейном лимфоузле и мягких тканях шеи. После операции уровень кальцитонина составил 775 пг/мл, СЕА – 154. В июле 2014 г. зафиксировано прогрессирование заболевания. Появились жалобы на болезненность в правой надключичной области. При обследовании уровень кальцитонина – 1055 пг/мл. Результаты КТ шеи, грудной клетки и брюшной полости показали метастаз в надключичном лимфоузле справа, подключичном лимфоузле справа, медиастинальных лимфоузлах, 11-м и 12-м грудных позвонках. Общее состояние пациентки удовлетворительное.

С 12 августа 2014 г. была начата таргетная терапия препаратом вандетаниб (Капрелса) в дозе 300 мг/сут. В качестве сопутствующей терапии назначен Панангин – одна таблетка три раза в день. На третий день приема вандетаниба отмечались боли за грудиной в течение пяти минут, прошли самостоятельно. На 12-й день приема на подбородке появились единичные высыпания, не требовавшие лечения.

Каждые две недели таргетной терапии проводились контроль клинического и биохимического анализов крови, электролитов крови (кальций, магний, калий), забор крови на гормоны (ТТГ, Т3, Т4), электрокардиограмма (ЭКГ). Каждые два месяца приема вандетаниба выполнялось контрольное обследование: УЗИ шеи, КТ шеи, грудной клетки и брюшной полости, анализ крови на гормоны (кальцитонин, ТТГ, Т3, Т4), СЕА. Дополнительной терапии не требовалось.

На 34-й день лечения из-за повышения артериального давления (АД) до 220 мм рт. ст. препарат временно отменили и назначили эналаприл 5 мг два раза в сутки.

На 37-й день терапии, согласно результатам ЭКГ, зафиксирована отрицательная динамика в виде усиления потенциалов левого желудочка, нарушения процессов реполяризации переднебоковой стенки левого желудочка. Перерыв в приеме вандетаниба составил 12 дней. Общее самочувствие улучшилось, ЭКГ – с положительной динамикой, АД стабильное. Продолжен прием вандетаниба 150 мг/сут на фоне эналаприла и Панангина.

Через два месяца терапии на контрольном обследовании при оценке опухоли по критериям RECIST констатирована стабилизация процесса. В течение 7,5 месяца пациентка принимала вандетаниб 150 мг. Общее самочувствие удовлетворительное, ЭКГ – QT 0,38 мм/с, АД стабильное, нежелательных явлений на фоне применения сниженной дозы препарата не зарегистрировано.

В апреле 2015 г. уровень кальцитонина увеличился до 3732 пг/мл, хотя, согласно данным КТ шеи, грудной клетки и брюшной полости, стабилизация процесса сохранялась. Дозу вандетаниба увеличили до 200 мг/сут. Через две недели на фоне приема препарата в указанной дозе отмечалось снижение уровня кальцитонина до 1291 пг/мл. Общее самочувствие – без ухудшения, повышение АД до 140 мм рт. ст. Пациентка принимала эналаприл 10 мг два раза в сутки.

После 19-месячной терапии вандетанибом в марте 2016 г. зафиксирована положительная динамика – уменьшение размеров шейных лимфоузлов, снижение уровня кальцитонина до 1176 пг/мл, стабилизация очагов в костях. Согласно данным КТ, при оценке опухоли по критериям RECIST зарегистрирована частичная регрессия опухоли (рис. 1 и 2).

В апреле 2016 г. появились жалобы на жидкий стул до семи раз в день, повышение АД до 200 мм рт. ст. ЭКГ показала увеличение интервала QT до 0,43 мм/с. Вандетаниб временно отменили, перерыв в лечении составил 14 дней. После стабилиза-

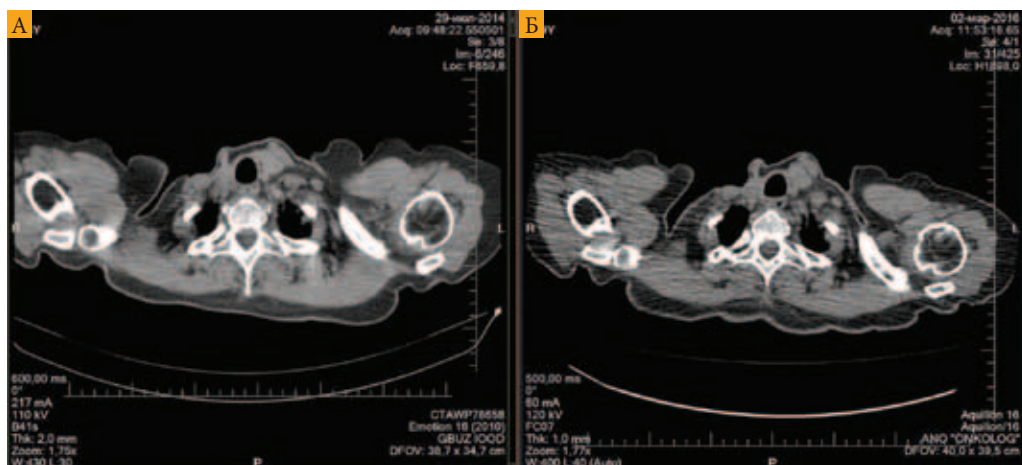


Рис. 1. Результаты КТ, подтверждающие эффективность терапии вандетанибом, – динамика по надключичным лимфоузлам (А – июль 2014 г., Б – март 2016 г.)

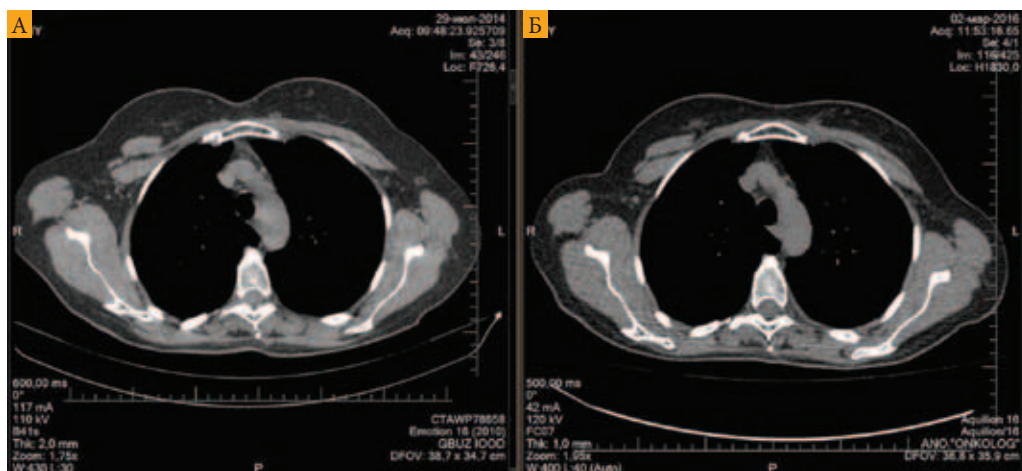


Рис. 2. Результаты КТ – динамика по медиастинальным лимфоузлам (А – июль 2014 г., Б – март 2016 г.)

ции состояния прием вандетаниба с коррекцией дозы 150 мг/сут был продолжен.

В декабре 2016 г. отмечалось незначительное увеличение уровня кальцитонина до 1910 пг/мл. КТ – без динамики по сравнению с исследованием в марте 2016 г.: частичная регрессия опухоли сохранялась. Дозу вандетаниба увеличили до 200 мг/сут. Через две недели уровень кальцитонина снизился до 1100 пг/мл.

В феврале 2017 г. после 30 месяцев таргетной терапии вандетанибом рентгенологически подтверждена частичная регрессия опухоли, масса тела пациентки стабильная, сохранялись жалобы на периодический жидкий стул и периодическое повышение АД до 140 мм рт. ст. Состояние по шкале ECOG – 1. Пациентка ведет

активный образ жизни, продолжает работать. За два с половиной года терапии вандетанибом гематологической токсичности не зафиксировано, с негематологическими нежелательными явлениями удалось быстро справиться. Планируется продолжить терапию вандетанибом до прогрессирования по критериям RECIST с оценкой эффективности каждые два месяца.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при назначении вандетаниба в первой линии терапии метастатического МРЩЖ. Пациентка продолжает получать вандетаниб в течение двух

с половиной лет. Отмечается частичная ремиссия. Данное лечение позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, но также значительно продлить время до прогрессирования, сохранить качество жизни и социальный статус больной. Всем пациентам с установленным диагнозом МРЩЖ независимо от этиологии (спорадический, наследственный) в отсутствие данных об отдаленных метастазах показано хирургическое вмешательство с выполнением как минимум тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией, при подозрении или доказанных метастазах в боковые лимфатические узлы шеи, верхнее средостение – радикальная лимфодиссекция в объеме пораженных уровней лимфоузлов [6]. Кроме хирургического лечения, возможности которого ограничены местной распространенностью и нерадикальностью вмешательства, до недавнего времени не существовало ни одного эффективного метода лечения с учетом слабой чувствительности медулярной карциномы как представителя нейроэндокринных карцином к химиотерапии и дистанционной лучевой терапии [7]. При наличии отдаленных метастазов МРЩЖ, неоперабельных случаев местнораспространенного опухолевого процесса или высокого риска для жизни от хирургического вмешательства закономерно возникает вопрос о системной противоопухолевой терапии. Большие ожидания клиницисты возлагают на современные таргетные противоопухолевые препараты, позволяющие ингибировать ключевые киназные триггеры опухолевой активации [8]. Первым из них, подтвердившим эффективность и приемлемую безопасность в лечении больных МРЩЖ, согласно результатам клинических исследований фаз I–III, стал препарат вандетаниб (ZD6474) – низкомолекулярный ингибитор рецепторов тирозинкиназы: VEGFR2, EGFR и активности RET тирозинкиназы, в том числе RET-мутировавших онкопротеинов [9]. В рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании фазы III (ZETA) у взрослых больных МРЩЖ на фоне приема 300 мг



вандетаниба отмечалось увеличение периода без прогрессирования опухоли до 30 месяцев по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, – 19 месяцев (относительный риск 0,46; 95%-ный доверительный интервал 0,31–0,69; $p < 0,001$). При этом 45% пациентов имели объективный ответ опухоли (регрессия) [5].

В работе S.A. Wells и соавт. показано, что подгруппа пациентов со спорадическим МРЩЖ и онкомутацией M918T RET лучше отвечала на лечение вандетанибом, чем те, у кого этой мутации не было [5].

Во время терапии вандетанибом необходимо следить за уровнем ТТГ, который иногда повышается. Увеличение дозы левотироксина с 91 ± 24 до 116 ± 24 мкг/м²/кг, как правило, позволяет нормализовать уровень ТТГ. Повышение уровня тиреотропина обычно не сопровождается

уменьшением фракций периферических тиреоидных гормонов (Т3, Т4) ниже диапазона референсных значений нормы. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея, кожная сыпь, тошнота и слабость. Токсичность также проявилась артериальной гипертензией, удлинением интервала QT на ЭКГ и повышением уровня ТТГ. Наиболее частыми побочными эффектами, в основном 1–2-й степени, требовавшими снижения дозы вандетаниба, были диарея (69%) и удлинение интервала QT на ЭКГ (68%). Необходимо отметить, что эти осложнения были выражены во время первого и второго цикла приема препарата, встречались в 3–6 раз реже и были менее выражены в третьем и последующих циклах [8].

Терапия вандетанибом удовлетворительно переносится и приводит к значительному увеличению вы-

живаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими методами лечения. В рассмотренном клиническом случае удалось сохранить качество жизни и социальный статус пациентки на протяжении всего периода лечения [5].

Заключение

На современном этапе вандетаниб является препаратом выбора при неоперабельном и прогрессирующем МРЩЖ. Лечение может осуществляться препаратом в дозе 300 мг/сут с непрерывным контролем возможных нежелательных побочных эффектов, регулярной оценкой объективного ответа опухоли на основании критериев RECIST и уровня специфических опухолевых маркеров в сыворотке крови (кальцитонин, CEA) [8]. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2016 // www.iood.ru.
3. Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы // Эндокринная хирургия. 2013. № 3. С. 4–21.
4. Schlumberger M., Bastholt L., Dralle H. et al. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer // Eur. Thyroid J. 2012. Vol. 1. № 1. P. 5–14.
5. Wells S.A.Jr., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 2. P. 134–141.
6. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В. Выбор объема хирургического вмешательства при медуллярном раке щитовидной железы // Эндокринная хирургия. 2011. № 2. С. 26–31.
7. Matuszczyk A., Petersenn S., Voigt W. et al. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Horm. Metab. Res. 2010. Vol. 42. № 1. P. 61–64.
8. Румянцев П.О., Румянцева У.В. Таргетная терапия вандетанибом медуллярного рака щитовидной железы у детей и подростков // Онкопедиатрия. 2015. Т. 2. № 2. С. 115–120.
9. Carlomagno F., Vitagliano D., Guida T. et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases // Cancer Res. 2002. Vol. 62. № 24. P. 7284–7290.

Use of Vandetanib in Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, Ye.V. Snetkov, A.V. Shevchuk, Ye.A. Likhova

District Oncology Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

Here, a clinical case illustrating efficacy of vandetanib as a first line therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma (MTC) characterized with aggressive clinical course is discussed. In half of the cases, this disease is diagnosed at late stage (III–IV) requiring systemic anti-cancer therapy. Due to a low efficacy and high toxicity of chemotherapy, tumor insensitivity to radiation therapy, great hopes are put on systemic targeted therapy with multikinase inhibitors. Among them, anti-tumor efficacy was first demonstrated for vandetanib in patients with progressive MTC. At present, vandetanib 300 mg/day is considered a prioritized approach for treatment of irresectable and progressive MTC.

Key words: metastatic medullary thyroid carcinoma, targeted therapy, vandetanib, RET gene mutation



¹ Курский областной
клинический
онкологический
диспансер

² Институт
сервиса, туризма
и дизайна (филиал)
Северо-Кавказского
федерального
университета
в г. Пятигорске

³ Пятигорский
межрайонный
онкологический
диспансер

Опыт применения эрибулина у пациенток с метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике

И.Л. Киселев¹, Л.А. Жилыева¹, Ю.А. Мишина¹, В.И. Владимиров^{2,3}

Адрес для переписки: Игорь Леонидович Киселев, kursk_ood@mail.ru

В настоящее время единого стандарта лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы (РМЖ), ранее получавших терапию, не существует. Эрибулина мезилат одобрен в России для лечения больных местнораспространенным или метастатическим РМЖ, у которых отмечалось прогрессирование заболевания после применения не менее одного режима химиотерапии, назначенного по поводу распространенного заболевания и включавшего антрациклины и таксаны. В статье представлен обобщенный опыт применения эрибулина в реальной клинической практике при метастатическом РМЖ, а также рассмотрен клинический случай. Проанализированы эффективность и безопасность эрибулина, в частности при длительном применении, нежелательные явления.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, антрациклины, таксаны, эрибулин

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место в структуре общей онкологической заболеваемости, уступая по частоте раку кожи, и остается основной онкологической патологией в женской популяции (20,9%): за период с 2005 по 2015 г. зафиксирован прирост стандартизированного показателя заболеваемости на 21% [1].

Благодаря инновационным противоопухолевым препаратам метастатический РМЖ перешел в ряд заболеваний с «хроническим» течением. То есть появилась возможность сдерживать прогрессирование болезни на протяжении длительного периода. Пациентки при этом сохраняют социальную активность и работоспособность. Основной целью лечения является увеличение продолжительности

жизни при максимальном сохранении ее качества [2].

Благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов существенно улучшился прогноз заболевания при HER2-положительном РМЖ. Однако серьезную проблему по-прежнему представляет лечение пациенток с HER2-негативным РМЖ. Речь, в частности, идет об опухолях с трижды негативным (ТН) фенотипом, при которых отсутствуют специфические мишени для таргетной и гормональной терапии, чем обусловлено крайне агрессивное течение и быстрое прогрессирование заболевания [3]. При этом единственным надежным критерием, определяющим влияние терапии на увеличение продолжительности жизни, является показатель общей выживаемости (ОВ).

Антрациклины и таксаны остаются наиболее эффективными препаратами для лечения РМЖ, но резерв их использования при распространенном процессе ограничен в силу частого применения в неоадъювантных, адъювантных режимах и первой линии метастатического РМЖ. Выбор режимов для последующих линий представляет сложную задачу в ежедневной практике врачей-онкологов из-за отсутствия дока-



занного преимущества какого-либо из зарегистрированных препаратов по показателю ОВ. В соответствии с регистрационным показанием эрибулин рекомендован при метастатическом РМЖ у пациенток, получивших ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания [4]. При этом более раннее назначение эрибулина ассоциируется с более значимым увеличением продолжительности жизни [5].

Эффективность и безопасность эрибулина

По механизму действия эрибулин отличается от других препаратов, у которых мишенью служит тубулин. Эрибулин блокирует митоз посредством образования функционально неактивных тубулиновых агрегатов, необратимо подавляя фазу роста микротрубочек и не влияя на фазу укорачивания [4, 6]. Эрибулин также воздействует на микроокружение опухоли и ее фенотип с помощью механизмов, не связанных с его антимитотическим эффектом. Эти дополнительные эффекты включают ремоделирование сосудистого русла опухоли, при котором улучшается перфузия центральной части опухоли и снижается ее гипоксия, и фенотипический переход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимальной трансформации [4, 7, 8].

Эрибулин в режиме монотерапии достоверно и клинически значимо увеличивает продолжительность жизни больных метастатическим РМЖ, получивших в анамнезе несколько режимов химиотерапии, когда резервы антрациклинов и таксанов исчерпаны (в сравнении с терапией по выбору врача) (исследование EMBRACE) [9].

В исследовании III фазы сравнивали эффективность эрибулина и капецитабина. Основными конечными точками служили ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП). При анализе всей популяции медиана ОВ была выше в группе эрибулина (15,9

Таблица 1. Характеристики больных (n = 26) и особенности опухолевого процесса

Показатель	Значение
Медиана возраста (диапазон), лет	50 (28–67)
ER+ и/или PR+, HER2-, абс. (%)	14 (53,8)
ER-, PR-, HER2-, абс. (%)	9 (34,6)
ER-, PR-, HER2+, абс. (%)	2 (7,7)
Медиана числа зон поражения (диапазон)	2 (1–4)
Две и более пораженные зоны, абс. (%)	15 (57,7)
Висцеральные метастазы, абс. (%)	23 (88,5)

против 14,5 месяца). Различия оказались близки к достоверным, но не достигли статистической значимости ($p=0,056$) [10].

Изначально запланированный подгрупповой анализ в рамках данного исследования продемонстрировал, что в отдельных подгруппах эрибулина разница в ОВ была достоверно выше, чем в группе капецитабина. В группе эрибулина достоверная разница в увеличении ОВ на 2,4 месяца наблюдалась у пациенток с HER2-негативным РМЖ (15,9 и 13,5 месяца соответственно; $p=0,030$) и на 3,9 месяца – с ER-негативным РМЖ (14,4 и 10,5 месяца соответственно; $p=0,0162$). Максимальное различие в ОВ на пять месяцев зафиксировано у пациенток с ТН РМЖ (14,4 месяца в группе эрибулина и 9,4 месяца в группе капецитабина; $p=0,0062$) [11]. Оценка качества жизни продемонстрировала улучшение показателей в обеих химиотерапевтических группах, причем выигрыш в группе эрибулина был более существенным, чем в группе капецитабина [12].

Помимо результатов исследований, упомянутых выше, в настоящее время доступны данные объединенного анализа. Из 1864 больных, участвовавших в двух исследованиях, 1644 пациентки получили химиотерапию эрибулином после первой линии по поводу распространенного заболевания. Достоверная разница в увеличении ОВ при использовании эрибулина отмечалась во всей популяции больных, а также в подгруппе ТН РМЖ (различия составили 4,3 месяца) и HER2-негативного РМЖ (3,1 месяца) [13]. Таким образом, объединенный анализ подтвер-

дил существенные преимущества эрибулина перед другими видами терапии у больных распространенным РМЖ после применения антрациклинов и таксанов.

Кроме данных международных рандомизированных исследований для клиницистов особую ценность представляют результаты применения эрибулина в рутинной клинической практике.

Нами был проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения эрибулина в клинической практике у 26 пациенток с морфологически верифицированным распространенным РМЖ, получивших в условиях реальной клинической практики не менее двух курсов эрибулина после лечения антрациклинами и таксанами. Сбор данных проводился с января 2015 г. по январь 2017 г. Характеристики больных и особенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, медиана возраста больных составила 50 лет. Статус – 0–2 балла по шкале ECOG. По результатам иммуногистохимического анализа у 14 пациенток диагностировали HER2-негативный, у девяти – ТН РМЖ. Две пациентки имели HER2-положительный статус и получали лечение эрибулином в комбинации с трастузумабом. У половины больных отмечались метастазы в двух и более органах, у 88,5% – висцеральные метастазы. Чаще метастазы были диагностированы в костях (34,6%), печени (46,2%) и легких (65,4%). Пациентки с метастатическим поражением костей получали стандартную терапию остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, деносуабы).

Онкология



Варианты предшествующего лечения приведены в табл. 2. Большинство больных (76,9%) получили терапию антрациклинами и таксанами, а 1/3 – дополнительно капецитабин. 5 (19,2%) пациенткам эрибулин назначали в первой линии терапии, 8 (30,8%) – во второй линии, 6 (23,1%) – в третьей, 4 (15,4%) – в четвертой, 2 (7,7%) – в пятой, 1 (3,8%) – в седьмой.

Лечение эрибулином проводилось в стандартном режиме. Препарат назначали в дозе 1,4 мг/м² в виде 2–5-минутной инфузии в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. 3 (11,5%) больным из-за нежелательных явлений потребовалась редукция дозы препарата до 1,1 мг/м². Повторных редукций дозы не потребовалось. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине, включая отказ от продолжения терапии. Эффективность в рамках клинической практики оценивали после каждого двух курсов лечения по критериям RECIST [14].

Всего проведено 133 цикла терапии эрибулином. Медиана числа циклов эрибулина, полученных больными, достигла пяти, диапазон составил от двух до десяти циклов. Ни у одной пациентки не зафиксировано полной или частичной регрессии. Меж-

ду тем более чем у половины (65,4%) удалось достичь стабилизации заболевания. Медиана времени без прогрессирования составила 4,01 месяца (95%-ный доверительный интервал 1,91–5,54).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой противоопухолевой активности препарата (большинство больных имели висцеральные метастазы, половина из них получала препарат в качестве третьей и последующих линий терапии). Несмотря на то что медиана времени до прогрессирования составила четыре месяца, у 5 (19,2%) больных зафиксирована длительная стабилизация заболевания, в частности свыше шести месяцев.

Оценивая токсичные реакции, можно отметить, что у 8 (30,8%) пациенток каких-либо нежелательных явлений не зарегистрировано. Среди побочных реакций чаще наблюдались тошнота 1–2-й степени, нейтропения и нейропатия (табл. 3). В обновленную инструкцию по применению эрибулина была добавлена информация об эффективности и безопасности эрибулина с трастузумабом и капецитабином по результатам исследований фазы II. Данные комбинации эффективны, при этом профиль безопасности соответствует известному профилю безопасности каждого препарата в отдельности [2, 15, 16].

Терапия эрибулином была отменена у 20 (76,9%) пациенток из-за прогрессирования заболевания, у 1 (3,9%) – из-за плохой переносимости.

На основании вышеизложенных данных применения эрибулина в реальной клинической практике у пациенток с метастатическим РМЖ можно сделать вывод, что препарат характеризуется клинической эффективностью, хорошей переносимостью, приемлемым и контролируемым профилем побочных эффектов.

Клинический случай

Больная 3. 62 лет.

В 2008 г. проведено комплексное лечение по поводу рака левой молочной железы стадии IIb с включением радикальной мастэктомии слева, дистанционной гамма-терапии, адъювантной полихимиотерапии (шесть циклов без антрациклинов).

В 2009 г. при контрольном обследовании обнаружен рак правой молочной железы. Выполнена радикальная мастэктомия. Послеоперационная стадия – IIIc. Определен рецепторный статус опухоли – ER+; PR-; Her2/neu++; дополнительное FISH-тестирование – амплификация отсутствует.

Проведены послеоперационная дистанционная гамма-терапия, восемь циклов дополнительной полихимиотерапии – комбинация «циклофосфамид + доксорубин + фторурацил». Дополнительная эндокринотерапия включала прием тамоксифена в стандартной дозе 20 мг/сут.

В июне 2010 г. на фоне эндокринотерапии обнаружена единичная опухоль мягких тканей правой половины передней грудной стенки. При дополнительном обследовании других очагов поражения не обнаружено. Проведено комбинированное лечение в виде удаления опухоли и локальной лучевой терапии на ложе метастаза. Определен рецепторный статус удаленной метастатической опухоли – ER+; PR-; Her2/neu++; дополнительное FISH-тестирование – амплификация отсутствует.

Таблица 2. Предшествующие режимы химиотерапии

Показатель	Значение
Медиана числа предшествующих линий химиотерапии (диапазон)	2 (0–7)
Антрациклины и таксаны, абс. (%)	20 (76,9)*
Только антрациклины, абс. (%)	1 (3,9)
Только таксаны, абс. (%)	5 (19,2)
Капецитабин, абс. (%)	10 (38,5)

* Эрибулин показан пациенткам с местнораспространенным или метастатическим РМЖ, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или при условии метастатической формы заболевания, за исключением пациенток, которым не могли назначаться данные препараты.

Таблица 3. Нежелательные явления на фоне терапии эрибулином

Нежелательное явление	Количество пациенток, абс. (%)
Тошнота 1–2-й степени	12 (46,1)
Нейтропения 1–2-й степени	4 (15,4)
Нейтропения 3–4-й степени	3 (11,5)
Периферическая полинейропатия 1–2-й степени	2 (7,7)

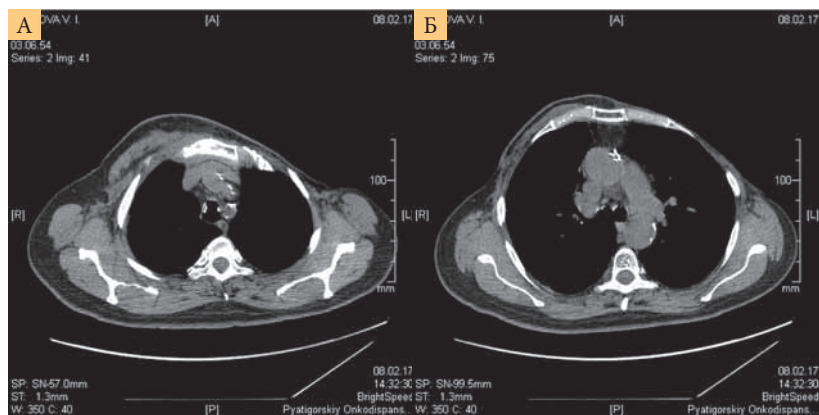


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости

По завершении комбинированного лечения выполнены скинтиграфия скелета, рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной полости, брюшной полости, малого таза. Выявлены единичные метастазы в поясничных позвонках. С учетом характера процесса, биологического профиля метастатической и основной опухоли принято решение о проведении эндокринотерапии второй линии в виде приема анастрозола в стандартном режиме 1 мг/сут внутрь ежедневно на фоне приема бисфосфонатов – золедроновой кислоты в стандартном режиме 4 мг внутривенно капельно один раз в 28 дней.

При контрольном обследовании в апреле 2011 г. обнаружена положительная динамика в виде значительного уменьшения размеров очагов в поясничных позвонках. Лечение продолжено в прежнем режиме.

При обследовании в июле 2011 г. (скинтиграфия скелета, РКТ органов грудной полости, брюшной полости, малого таза) – полная ремиссия поражений костей скелета. Продолжено лечение в виде эндокринотерапии второй линии.

При контрольном обследовании в декабре 2011 г. и марте 2012 г. ремиссия сохранялась. В июне 2012 г. обнаружена небольшая опухоль в мягких тканях правой подмышечной области. Других патологических очагов не выявлено. 20 июня 2012 г. в хирургическом отделении Пятигорского онкологического диспансера опухоль мягких тканей правой подмышечной области была удалена.

Гистологически – метастаз протокового рака. Определен рецепторный статус удаленной метастатической опухоли – ЭР++; ПР-; Her2/neu++. Выполнено дополнительное FISH-тестирование – амплификация отсутствует, Ki-67 – 30%.

Проведено шесть циклов дополнительной химиотерапии – паклитаксел в монорежиме.

При контрольных обследованиях в сентябре и декабре 2012 г. ремиссия сохранялась, метастатических очагов не обнаружено. От предложенной эндокринотерапии больная отказалась.

До июня 2013 г. пациентка за медицинской помощью не обращалась. В июне 2013 г. резко ухудшилось общее состояние, развился болевой синдром второй степени.

При контрольном обследовании выявлены множественные метастазы в кости таза и крестец. С учетом тяжести общего состояния принято решение о проведении эндокринотерапии третьей линии на фоне применения бисфосфонатов. Назначена терапия фулвестрантом в стандартной дозе на фоне регулярного приема золедроновой кислоты. До мая 2016 г. – стабилизация процесса без появления новых очагов поражения на фоне терапии фулвестрантом.

В мае 2016 г. пациентка обратилась с жалобами на наличие множества плотных образований в мягких тканях правой половины грудной стенки. Выполнена аспирационная биопсия одного из образований. Цитологически – метастаз протокового рака. В июне 2016 г. выполнены

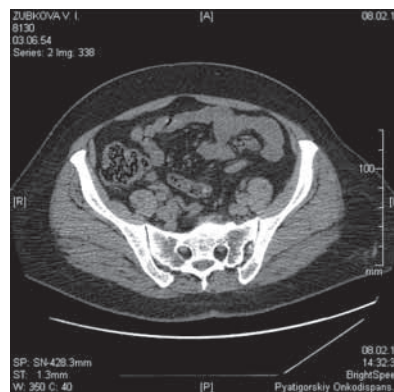


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография органов малого таза

скинтиграфия скелета, РКТ органов грудной полости, брюшной полости, малого таза, костей черепа. Картина обнаруженных ранее поражений костей скелета – без существенной динамики. Дополнительно – опухолевая деструкция грудины, в мягких тканях правой половины грудной стенки множественные опухолевые очаги от 3 до 14 мм в диаметре, в правой плевральной полости выпот толщиной до 5 мм.

Принято решение о прекращении эндокринотерапии и переходе на химиотерапию препаратом эрибулин в монорежиме. На момент начала лечения – 1 балл по ECOG, индекс Карновского – 80%. Первый цикл (июнь 2016 г.) проведен в стандартной дозе 1,4 мг/м² внутривенно болюсно в 1-й и 8-й дни лечения.

При контрольном обследовании в сентябре 2016 г. – выраженная положительная динамика: отсутствие плеврита, полная редукция мягкотканых очагов передней грудной стенки с сохранением деструкции грудины.

До февраля 2017 г. проведено восемь циклов химиотерапии эрибулином в стандартной дозе. В процессе лечения отмечались эпизоды гематологической токсичности, разрешившиеся самостоятельно и не потребовавшие отмены препарата или модификации его дозы. При контрольном обследовании в феврале 2017 г. сохранялись деструктивные изменения грудины. Мягкие ткани передней грудной стенки не изменены, данных о плеврите нет. РКТ органов брюшной полости (рис. 1А, 1Б) – без выраженной

онкология



патологии, РКТ органов малого таза (рис. 2) – признаки немногочисленных мелких остеосклеротических и остеобластических очагов в костях

таза и головках бедренных костей 5–10 мм – без динамики. Канцеро-эмбриональный антиген (СЕА) – в норме, углеводный антиген (СА 15-3) –

в норме, тканевый полипептидный антиген (ТРА-М) – в норме. На момент консультации – ECOG – 0, индекс Карновского – 100%. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017.
2. Ellis L.M., Bernstein D.S., Voest E.E. et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 12. P. 1277–1280.
3. Стенина М.Б. Эрибулин – новый микротрубочковый ингибитор для лечения метастатического рака молочной железы // Фарматека. 2013. № 17 (270). С. 49–56.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 08.02.2017).
5. Blum J.L., Twelves C.J., Dutcus C. et al. Impact of the number of prior chemotherapy regimens on overall survival (OS) among subjects with locally recurrent or MBC treated with eribulin mesylate: results from the phase III EMBRACE study // 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). San Antonio, 2010.
6. Towle M.J., Salvato K.A., Wels B.F. et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions // Cancer Res. 2011. Vol. 71. № 2. P. 496–505.
7. Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models // Cancer Sci. 2014. Vol. 105. № 10. P. 1334–1342.
8. Ueda S., Saeki T., Takeuchi H. et al. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab // Br. J. Cancer. 2016.
9. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9769. P. 914–923.
10. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 6. P. 594–601.
11. Twelves C., Awada A., Cortes J. et al. Subgroup analyses from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in pretreated patients with advanced or metastatic breast cancer // Breast Cancer (Auckl). 2016. Vol. 10. P. 77–84.
12. Cortes J., Hudgens S., Twelves C. et al. Health-related quality of life in patients with locally advanced or metastatic breast cancer treated with eribulin mesylate or capecitabine in an open-label randomized phase 3 trial // Breast Cancer Res. Treat. 2015. Vol. 154. № 3. P. 509–520.
13. Pivot X., Marmé F., Koenigsberg R. et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy // Ann. Oncol. 2016. Vol. 27. № 8. P. 1525–1531.
14. Van Persijn van Meerten E.L., Gelderblom H., Bloem J.L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline // Eur. Radiol. 2010. Vol. 20. № 6. P. 1456–1467.
15. Twelves C. Efficacy and safety of eribulin in combination with capecitabine in patients with metastatic breast cancer: an open-label, phase 2 dose-confirmation study // SABCS. 2014 [Abstr. P3-13-04].
16. Wilks S., Puhalla S., O'Shaughnessy J. et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer // Clin. Breast Cancer. 2014. Vol. 14. № 6. P. 405–412.

Own Experience of Eribulin Application in Patients with Metastatic Breast Cancer in Clinical Practice

I.L. Kiselyov¹, L.A. Zhilyayeva¹, Yu.A. Mishina¹, V.I. Vladimirov^{2,3}

¹ Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary

² Institute of Service, Tourism and Design, the branch of the North-Caucasian Federal University in Pyatigorsk

³ Pyatigorsk Oncological Dispensary

Contact person: Igor Leonidovich Kiselyov, kursk_ood@mail.ru

There is no the unified standard for the treatment of the patients with the metastatic breast cancer previously treated with the therapy. Eribulin mesylate is approved in Russia for the treatment of the patients with the locally advanced or metastatic breast cancer who have the disease progression after the application of at least one chemotherapy regimen, prescribed for the widespread disease and included anthracyclines and taxanes. The article presents the generalized experience of eribulin applying in the clinical practice for the metastatic breast cancer, and as well the clinical case is being discussed. The efficiency and safety of eribulin is analyzed, particularly with long-term use, unwanted events.

Key words: metastatic breast cancer, anthracyclines, taxanes, eribulin

XIII СЪЕЗД, XVII КОНГРЕСС **РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ**

«110 лет достижений:
из прошлого, через настоящее,
в будущее»



8-10 НОЯБРЯ 2017, МОСКВА
МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- **ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
- **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ**
- **ИННОВАЦИИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ
И ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В УРОЛОГИИ**
- **ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
В УРОЛОГИИ**
- **РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ В УРОЛОГИИ**
- **ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА И АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ**
- **КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ**
- **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МКБ**
- **НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА
ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**
- **3D-ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ**



Организаторы



При поддержке



www.congress-rou.ru

Юлия Пешкова

+7 (495) 646-01-55 доб. 146
congress_rou@ctogroup.ru

реклама



Монотерапия эрибулином при прогрессирующем метастатическом раке молочной железы

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, Е.В. Панферова,
Д.Д. Мориков, Ю.А. Чапыгина, Е.А. Лихова, А.В. Шевчук

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

Рассмотрен случай успешного применения химиотерапии эрибулином у пациентки с диссеминированным раком молочной железы, получившей ранее несколько линий гормоно- и химиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, эрибулин

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) относится к наиболее распространенным опухолям [1]. В России в 2015 г. с впервые установленным диагнозом РМЖ поставлено на учет 62 230 больных. Показатель распространенности составил 426,4 на 100 тыс. населения [2]. Приблизительные показатели заболеваемости и смертности – 84,79 и 29,34 на 100 тыс. соответственно [3]. Ежегодно в Иркутской области РМЖ диагностируют примерно у 1000 женщин. Около 10% из них на момент первичной диагностики имеют отдаленные метастазы [3, 4]. Пятилетняя выживаемость при метастатических формах рака достигает 25% [1]. После радикального лечения у 30% больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах и до 70% с метастазами развиваются рецидив и прогрессирование рака [5]. С появлением отдаленных метастазов цель лечения меняется с выздоровления на увеличение продолжительности жизни при сохранении удовлетворительного качества жизни [6].

Выбор терапии зависит от ряда молекулярно-генетических маркеров. Перед назначением терапии все больные проходят обязательные исследования: определение в опухолевой ткани рецепторов эстрогенов, прогестерона, онкобелка HER2, антигена Ki-67, а в ряде случаев исследование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [7]. Согласно недавно представленным данным, в 33% случаев опухоль гиперэкспрессирует рецепторы HER2, в 71% – рецепторы эстрогенов и/или прогестерона. В 19% случаев опухоль может быть отнесена к трижды негативному раку в отсутствие экспрессии рецепторов гормонов и HER2 [8, 9]. При рецептор-негативном и гормоно-резистентном раке методом выбора является химиотерапия, но единого стандартного подхода к ее проведению нет [10]. Полихимиотерапия характеризуется увеличением количества объективных ответов и времени до прогрессирования. Вместе с тем монохимиотерапия сопряжена с меньшей токсичностью [11–13].

Учитывая, что результаты общей выживаемости сопоставимы при использовании моно- и полихимиотерапии, у пациентов без бурного прогрессирования предпочтение следует отдавать монохимиотерапии [5, 6, 14]. Эрибулин – новый нетаксановый ингибитор микротрубочек класса галихондринов. Рассмотрим случай успешного использования эрибулина в качестве монохимиотерапии у пациентки с диссеминированным РМЖ, получившей ранее несколько линий гормоно- и химиотерапии.

Клинический случай

Пациентка Л. 1965 года рождения обратилась в Областной онкологический диспансер г. Иркутска в ноябре 2013 г. В ходе обследования выявлен рак правой молочной железы – T4N3M0, стадия IIIC. При исследовании трукат-биоптата первичной опухоли обнаружена рецептор-позитивная опухоль с отрицательным статусом HER2 – 1+. Индекс пролиферации Ki-67 – 11%. После четырех курсов неoadъювантной химиотерапии по схеме AC (циклофосфамид и адриамицин) установлена локально выраженная отрицательная динамика с появлением участков распада опухоли. 4 февраля 2014 г. выполнена мастэктомия по Маддену. При гистологическом исследовании операционного материала зафиксирована инвазивная протоковая карцинома с ростом



в нижние отделы дермы, некрозами, дистрофическими изменениями клеток, лимфоидной инфильтрацией и опухолевыми эмболами в сосудах. Признаки лечебного патоморфоза 2-й степени. Из 14 исследованных лимфатических узлов в десяти обнаружены метастазы с очаговым ростом за капсулу узлов. После операции пациентке назначили адъювантную химиотерапию и гормонотерапию. Проведено шесть курсов химиотерапии доцетакселом 100 мг/м² на курс с поддержкой колониестимулирующими факторами. После этого назначен тамоксифен 20 мг/сут.

В марте 2015 г., по данным мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ), диагностирован рост метастазов в легких. 11 марта 2015 г. выполнена видеоторакоскопическая атипичная резекция нижней доли правого легкого. При микроскопии выявлены структуры солидной карциномы. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами TTF1, CK7, CK20, CK AE1/AE3, ER, GCDP15. В клетках карциномы – позитивная экспрессия CK AE1/AE3, GCDP15, CK7 и негативная TTF1, ER, CK20. Заключение: метастатическая карцинома молочной железы эстроген-негативная. Адъювантная гормонотерапия тамоксифеном отменена.

С апреля 2015 г. назначена химиотерапия комбинацией карбоплатина и доцетаксела. В сентябре 2015 г. зафиксировано прогрессирование заболевания.

С сентября 2015 г. с учетом гормоноположительного статуса первичной опухоли предпринята попытка проведения гормонотерапии анастрозолом. В ноябре 2015 г. зарегистрировано прогрессирование опухоли.

С ноября 2015 г. назначена монотерапия гемцитабином. При оценке эффективности лечения в феврале 2016 г. отмечалось прогрессирование в отношении метастазов в легких.

С марта 2016 г. назначена терапия эрибулином 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. По данным МСКТ, в июле 2016 г. достигнута частичная регрессия опухоли (рисунок).

Всего с 16 марта 2016 г. выполнено 11 циклов терапии эрибулином. Те-

рапию пациентка переносила хорошо. Результаты МСКТ от 13 ноября 2016 г. показали прогрессирование опухоли.

Таким образом, продолжительность периода без прогрессирования составила восемь месяцев.

Обсуждение

Пациентка с диссеминированным РМЖ получила несколько линий гормоно- и химиотерапии. Такая ситуация типична для реальной клинической практики.

В рандомизированном исследовании III фазы EMBRACE сравнивали эффективность эрибулина с таковой терапии по выбору врача у больных, получивших ранее от двух до пяти линий химиотерапии по поводу рецидивного или метастатического РМЖ. 99% из них ранее проводилась терапия антрациклинами и таксанами, 73% – капецитабином. 84% пациенток получили по крайней мере одну линию гормонотерапии [9]. Несмотря на то что медиана выживаемости без прогрессирования не достигла статистической разницы и составила 3,7 месяца в группе эрибулина и 2,2 месяца в группе терапии по выбору врача ($p=0,137$), различия в общей выживаемости оказались достоверны и существенно выше в группе эрибулина (13,1 и 10,6 месяца; $p=0,041$).

В рассматриваемом случае у больной в анамнезе две линии гормонотерапии антиэстрогенами и ингибиторами ароматазы, терапия антрациклинами, таксанами, препаратами платины и гемцитабином. Несмотря на тяжелую «предлеченность», удалось достичь частичной регрессии опухоли с показателем выживаемости без прогрессирования восемь месяцев.

В другое исследование III фазы были включены пациенты, получившие ранее не более трех режимов химиотерапии [15]. Эрибулин и капецитабин продемонстрировали сходные результаты по показателям общей выживаемости (15,9 и 14,5 месяца соответственно; $p=0,056$) и выживаемости без прогрессирования (4,1 и 4,2 месяца соответственно; $p=0,3$). Однако при подгрупповом анализе лучшие результаты были

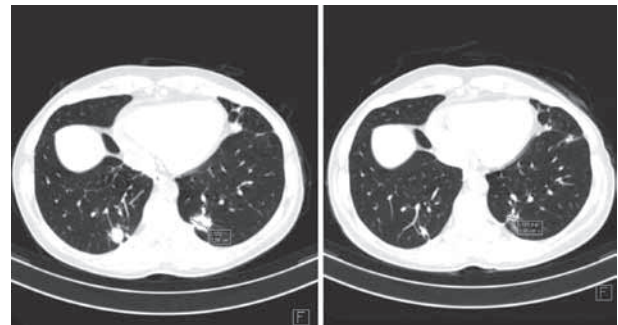


Рисунок. Метастазы в легких (слева) и частичный регресс метастазов после четырех месяцев терапии эрибулином (справа)

выявлены в группе эрибулина у пациентов с трипл-негативным раком (общая выживаемость – 14,4 и 9,4 месяца соответственно; $p=0,01$), эстроген-негативным раком (14,4 и 10,5 месяца соответственно; $p=0,02$) и HER2-отрицательным раком (15,9 и 13,5 месяца соответственно; $p=0,03$) [16].

В данном случае пациентка имела HER2-негативный статус, а статус гормональных рецепторов был изменен на негативный при исследовании образца метастатической опухоли.

В описанном случае проведено 11 циклов терапии эрибулином. Лечение осуществлялось амбулаторно. Зарегистрированы лейкопения максимально 3-й степени и тромбоцитопения 1-й степени. В целом эрибулин хорошо переносился пациенткой и не требовал отмены, снижения доз или увеличения интервалов между курсами.

В исследовании EMBRACE из побочных эффектов наиболее часто наблюдались слабость и нейтропения. Самыми распространенными проявлениями токсичности 3–4-й степени были лейкопения, нейтропения и нейропатия [9]. Схожие данные получены и другими авторами в отношении профиля токсичности [17, 18], а также при сравнении эрибулина с капецитабином [15].

Таким образом, терапия эрибулином показывает хороший профиль безопасности и может проводиться амбулаторно или в условиях дневного стационара.

Заключение

Эрибулин – новый нетаксановый ингибитор микротрубочек класса



галихондринов. На сегодняшний день он является единственным препаратом, который продемонстрировал в ходе клинических исследований достоверное увеличение общей выживаемости

у пациентов с диссеминированным раком молочной железы, получавших ранее таксаны и антрациклины после одной линии химиотерапии по поводу распространенного заболевания.

Приведенный случай подтверждает эффективность эрибулина в реальной клинической практике при распространенном РМЖ после нескольких линий гормоно- и химиотерапии и хорошую переносимость. ☺

Литература

1. American Cancer Society Cancer Facts & Figures. 2015. [Accessed June 8, 2015]. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
4. Данные организационно-методического отделения ГБУЗ Областной онкологический диспансер г. Иркутск, 2016 // www.iOOD.ru.
5. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii11–19.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Version 1.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network. 2014.
7. Борисов О.В., Вьюшков Д.М., Войццкий В.Е. и др. Роль эрибулина в увеличении общей выживаемости больных раком молочной железы: резолюция по итогам заседания экспертного совета экспертов-онкологов Сибирского федерального округа // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 4. С. 93–99.
8. Jung S.Y., Rosenzweig M. Sequential metastatic breast cancer chemotherapy: should the median be the message? // Front. Public Health. 2013. Vol. 1. № 49.
9. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9769. P. 914–923.
10. Higgins M.J., Wolff A.C. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer // Oncology (Williston Park). 2008. Vol. 22. № 6. P. 614–623.
11. Carrick S., Ghera D., Wilcken N., Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 2. CD003374.
12. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 12. P. 2812–2823.
13. Sledge G.W., Neuberg D., Bernardo P. et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193) // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 4. P. 588–592.
14. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.
15. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 6. P. 594–601.
16. Kaufman P.A., Cortes J., Awada A. et al. A phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes: subgroup analyses // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. Suppl. 15. Abstr. 1049.
17. Inoue K., Saito T., Okubo K. et al. Phase II clinical study of eribulin monotherapy in Japanese patients with metastatic breast cancer who had well-defined taxane resistance // Breast Cancer Res. Treat. 2016. Vol. 157. № 2. P. 295–305.
18. Болотина Л.В., Манзюк Л.В., Горбунова В.А. и др. Результаты первого ретроспективного анализа данных по применению эрибулина у пациентов с метастатическим раком молочной железы в условиях реальной клинической практики в России // Современная онкология. 2016. Т. 18. № 3. С. 27–32.

Eribulin Monotherapy in Progressive Metastatic Breast Cancer

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.V. Panferova, D.D. Morikov, Yu.A. Chapigina, Ye.A. Likhova, A.V. Shevchuk
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Dmitry Mikhaylovich Ponomarenko, ponomarenkodm@gmail.com

A case of successful chemotherapy with eribulin is described in female patient with disseminated breast cancer, who previously received several hormone and chemotherapy courses.

Key words: breast cancer, chemotherapy, eribulin

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

ХАЛАВЕН®

БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ



ХАЛАВЕН® ДОКАЗАЛ ЗНАЧИМОЕ И ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ:

- с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны^{1*}
- с неоперабельной липосаркомой, ранее получавших антрациклины^{2,3**}

* по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения, в том числе винорельбином, гемцитабином, капецитабином, таксанами, антрациклинами: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы составила 15,1 месяца, в подгруппе сравнения – 12,0 месяцев, $p = 0,008$, при назначении после первой линии терапии.

** по данным исследования 309, в сравнении с дакарбазином: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена – 15,6 месяца, в подгруппе дакарбазина – 8,4 месяца, $p = 0,0006$

Ссылки: 1. Pivot X., et al. Annals of Oncology 2016; 27: 1525–1531; 2. Schöffski P., et al. The Lancet 2016; 387: 1629–37; 3. Chawla S., et al. Poster 163, Presented at the ASCO, June 3–7, 2016; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛПТ-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.07.2016)

Краткая информация о препарате: Халавен® относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств.

Показания: Халавен® показан пациентам: с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты; с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза 1,4 мг/м² вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень часто ($\geq 1/10$ случаев): нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, alopecia, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость/астения, лихорадка, снижение массы тела. Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомагниемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, звон в ушах, тахикардия, «приливы», тромбоэмболия легочной артерии, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродизестезия, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль, мышечная слабость, дизурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, гриппоподобный синдром.

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсai не рекомендует применять препарат способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «Эйсai»
117342, Россия, Профсоюзная ул., 65, стр.1,
Бизнес центр «Лотте»
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

 **Халавен®**
эрибулин
БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ



Монотерапия прогрессирующего метастатического рака молочной железы пегилированным липосомальным доксорубицином

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, Е.В. Панферова,
Д.Д. Морилов, Ю.А. Чапыгина, И.Д. Климова, Е.А. Лихова,
А.В. Шевчук, С.В. Прокопчук

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, ponomarenkodm@gmail.com

В статье рассмотрен случай успешного применения пегилированного липосомального доксорубицина (ПЛД) при BRCA1-ассоциированном метастатическом раке молочной железы. Монотерапию ПЛД можно рассматривать как альтернативный вариант лечения данной патологии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, мутация BRCA1, монокимиотерапия, пегилированный липосомальный доксорубицин

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из самых распространенных опухолей [1]. В России в 2015 г. поставлено на учет с впервые диагностированным РМЖ 62 230 пациенток, распространенность достигла 426,4 случая на 100 тыс. населения [2]. Приблизительные показатели заболеваемости и смертности – 84,79 и 29,34 на 100 тыс. женского населения соответственно [3].

В Иркутской области ежегодно диагноз РМЖ устанавливают приблизительно у 1000 женщин, из них около 10% имеют отдален-

ные метастазы на момент первичной диагностики [3, 4].

В большинстве случаев РМЖ не относится к наследственным заболеваниям. Частота наследственной предрасположенности РМЖ – около 25% всех случаев заболевания.

Примерно 5–10% рака молочной железы и яичников обусловлены мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN [5]. У большинства женщин с мутацией в гене BRCA1 встречается трижды негативный РМЖ, не экспрессирующий рецепторы эстрогенов, прогестерона и эпидермального фактора роста HER2 [6].

Для этих опухолей характерны агрессивный быстрый рост и низкий уровень дифференцировки опухолевых клеток. Большинство летальных исходов вследствие трижды негативного РМЖ приходится на первые десять лет после постановки диагноза [7].

С появлением отдаленных метастазов цель лечения меняется с выздоровления на увеличение продолжительности жизни при сохранении ее удовлетворительного качества.

При рецептор-негативном раке предпочтительна химиотерапия, однако единого стандартного подхода не существует [8]. Полихимиотерапия характеризуется увеличением количества объективных ответов и времени до прогрессирования. В то же время монокимиотерапия сопряжена с меньшей токсичностью [9–11]. Учитывая, что результаты общей выживаемости сопоставимы при использовании моно- и полихимиотерапии, у больных без активного прогрессирования заболевания предпочтение следует отдавать монокимиотерапии



[12–14]. При трижды негативном раке наибольшую эффективность демонстрируют таксаны и антрациклины. Наличие мутации BRCA сопряжено с неэффективностью использования таксанов, но отмечается повышенная чувствительность к платиновым агентам и PARP-ингибиторам [15].

При проведении химиотерапии со временем развивается резистентность. При прогрессировании после двух-трех последовательных линий химиотерапии, предусматривающих применение таксанов и антрациклинов, дальнейшее использование цитостатиков представляется нецелесообразным.

В отсутствие стандартного подхода оптимальная тактика ведения подбирается индивидуально, с учетом общего состояния, проявлений токсичности и предпочтений пациента.

Пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) используется как стандартное лечение диссеминированного рака яичников. В сравнительном исследовании ингибитора PARP – олапариба и ПЛД при рецидивном BRCA1/2-ассоциированном раке яичников ПЛД продемонстрировал эффективность, не уступающую таковой олапариба [16]. У пациентов с мутацией генов BRCA эффективность ПЛД значительно выше по сравнению с историческим контролем у «неотобранных» пациентов [17]. Не исключено, что повышенной чувствительностью к ПЛД обладает и BRCA-ассоциированный РМЖ.

Рассмотрим на конкретном примере достижение продолжительной стабилизации после применения ПЛД у пациентки с BRCA1-ассоциированным трижды негативным РМЖ, получившей ранее несколько линий лекарственной противоопухолевой терапии.

Клинический случай

Пациентка А., 1978 года рождения, обратилась в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска с жалобами на уп-

В настоящее время несколько новых препаратов класса ингибиторов PARP продемонстрировали многообещающие результаты в клинических исследованиях при раке молочной железы, раке яичников и ряде других опухолей, ассоциированных с мутацией генов BRCA1/2

лотнение в левой молочной железе и выделения из соска, появившиеся на фоне беременности. При иммуноморфологическом исследовании биоптата из опухоли молочной железы выявлен инфильтративный протоковый рак G3 с отрицательной экспрессией рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2 и индексом пролиферации Ki-67 свыше 14%.

На сроке беременности 26 недель 3 апреля 2012 г. пациентке выполнена радикальная мастэктомия слева. При исследовании операционного материала выявлены две опухоли (максимальный размер – до 2,5 и 0,7 см), микроскопически представляющие собой низкодифференцированную аденокарциному с опухолевыми эмболами в сосудах стромы и метастазами в трех из девяти подмышечных лимфатических узлов. Иммуноморфологический статус также соответствовал трижды негативному характеру опухоли.

Установлен диагноз: рак левой молочной железы pT2pN1M0, стадия IIB.

С 26 апреля 2012 г. начата адъювантная химиотерапия, проведено три курса по схеме AC (циклофосфамид и адриамицин). После родоразрешения методом кесарева сечения в июне 2012 г. адъювантная химиотерапия продолжена паклитакселом. Выполнено четыре курса.

С 27 сентября до 2 ноября 2012 г. проведен курс дистанционной гамма-терапии с послеоперационной целью на зоны регионарного метастазирования.

В декабре 2012 г. выполнено генетическое исследование опухолевой ткани. Выявлено носи-

тельство мутации в гене BRCA1. После контрольного обследования, не выявившего признаков рецидива опухоли, 17 июня 2013 г. проведены подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструктивной алломаммопластикой, отсроченная реконструктивная алломаммопластика слева.

В октябре 2013 г. диагностировано метастазирование в легкие, кости, над- и подключичные лимфатические узлы. Прогрессирование опухоли подтверждено клинико-инструментальными данными и результатами повторных морфологических исследований. При цитологическом исследовании плевральной жидкости обнаружены клетки аденокарциномы. Результаты эксцизионной биопсии надключичного лимфоузла справа и иммуноморфологического исследования показали рост низкодифференцированной карциномы, наличие рецептор-негативной метастатической опухоли молочной железы: РП 0 б., РЭ 0 б., HER2 0, Ki-67 до 90%. С того момента пациентка последовательно получала различные режимы химиотерапии:

- с ноября 2013 г. по март 2014 г. – комбинация препаратов цисплатина и гемцитабина, шесть циклов;
- с апреля 2014 г. из-за нарастающих эпизодов тромбоцитопений и нейтропений перевод на терапию цисплатином и бевацизумабом, которая продолжалась до прогрессирования заболевания – февраля 2015 г.;
- с марта по май 2015 г. – комбинация паклитаксела и бе-

онкология



вадизумаба, на фоне которой диагностировано прогрессирование заболевания;

- с июня 2015 г. – смена терапии на эрибулин, который был отменен в августе 2015 г. в связи с прогрессированием опухоли;
- с сентября 2015 г. – монотерапия ПЛД в дозе 50 мг/м² с интервалом три недели.

Клинически зафиксировано улучшение состояния. При контрольном обследовании 22 января 2016 г., по данным мультиспиральной компьютерной томографии, выявлено уменьшение части метастатических очагов в легких (в соответствии с критериями RECIST, эффект расценен как стабилизация).

В целом отмечалась удовлетворительная переносимость терапии. Из побочных эффектов имели место эпизоды тромбоцитопении до 2-й степени СТС АЕ, нейтропении до 3-й степени, а также ладонно-подошвенный синдром 1-й степени, периодически требовавшие отсрочки начала очередного курса. Лечение ПЛД было продолжено до 11 мая 2016 г., когда было диагностировано прогрессирование опухоли. Всего выполнено восемь введенных ПЛД.

С мая 2016 г. последовательно предпринимались попытки проведения химиотерапии капецитабином, карбоплатином, митомицином С. Существенного клинического эффекта не отмечалось. В декабре 2016 г. пациентка скончалась вследствие

прогрессирования опухолевого процесса.

Обсуждение

В рассмотренном случае диагностирован трижды негативный РМЖ на фоне беременности. Несмотря на проведенную в апреле – декабре 2012 г. комплексную терапию, включавшую мастэктомию, адъювантную химиотерапию, послеоперационную лучевую терапию, к октябрю 2013 г. диагностировано бурное прогрессирование заболевания с поражением лимфоузлов, мягких тканей, легких и костей. Факторами, способствовавшими неблагоприятному течению болезни, могли быть молодой возраст пациентки, дебют болезни на фоне беременности и трижды негативный иммуноморфологический статус болезни. Кроме того, проведенное генетическое исследование выявило мутацию гена BRCA1, что могло стать причиной неэффективности адъювантной химиотерапии. Наличие мутаций генов BRCA способно менять прогноз и выбор терапии при различных опухолях. Так, описан случай полной регрессии распространенного рака поджелудочной железы у пациента с носительством мутации BRCA2 при добавлении к схеме терапии цисплатина, несмотря на отсутствие эффекта от терапии гемцитабином [18].

К BRCA1/2-ассоциированным опухолям может относиться рак яичников, молочной железы, желудка, простаты, подже-

лудочной железы, что скорее всего обусловлено повышенной чувствительностью к некоторым препаратам, в частности производным платины, PARP-ингибиторам, эрибулину, ПЛД [15]. Этим объясняются полученные в нашем случае лучшие результаты во время использования цисплатина и в последующем ПЛД у интенсивно «предлеченной» пациентки.

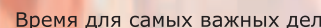
В настоящее время несколько новых препаратов класса ингибиторов PARP продемонстрировали многообещающие результаты в клинических исследованиях при РМЖ, раке яичников и ряде других опухолей, ассоциированных с мутацией в генах BRCA1/2 [19].

Следует отметить, что олапариб и ПЛД оказались сопоставимы по результативности в лечении рецидивного BRCA1/2-ассоциированного рака яичников [16]. ПЛД при диссеминированном РМЖ не уступает антрациклинам по эффективности, имеет лучший профиль безопасности. Его можно комбинировать с другими препаратами и использовать как терапию спасения у интенсивно «предлеченных» больных. При этом эффективность не зависит от чувствительности к обычным антрациклинам [20]. Наша пациентка получала ПЛД на протяжении семи с половиной месяцев с ожидаемым и контролируемым профилем токсичности, несмотря на объем предшествующей химиотерапии. Признаков кардиотоксичности не выявлено.

Заключение

Рассмотренный случай демонстрирует потенциально высокую эффективность ПЛД при BRCA1-ассоциированном РМЖ. Повышенная чувствительность BRCA1/2-ассоциированных опухолей к определенным препаратам требует дальнейшего изучения и определения данных мутаций в рутинной клинической практике при выборе тактики лечения. ☺

Пегилированный липосомальный доксорубицин при диссеминированном раке молочной железы не уступает антрациклинам по эффективности, имеет лучший профиль безопасности. Его можно комбинировать с другими препаратами и использовать как терапию спасения у интенсивно «предлеченных» больных. При этом эффективность не зависит от чувствительности к обычным антрациклинам



- С сердечно-сосудистой патологией – 1/5 женщин к 60 годам имеют сердечно-сосудистую патологию в анамнезе^{2,3}
- С предшествующей антрациклиновой и лучевой терапией – основными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений^{4,5,6}

КЕЛИКС® решает проблему достижения кумулятивной дозы
предшествующего лечения антрациклиновыми препаратами^{4,5}

Эффективность и безопасность препарата КЕЛИКС® доказана в более чем 600 клинических исследованиях, что дает уверенность в надежности и предсказуемости результата⁷

Создан для эффективности, Усовершенствован для безопасности

Важно! **Способ применения и дозы:** внутривенно капельно. Препарат вводится струей или в неразмешанном виде. **Раз молочной железы или раз яичников.** При раке молочной железы и раз яичников препарат вводится внутривенно в дозе 50 мг/м² 1 раз в 4 недели, до прогресса болезни и пока сохраняется допустимая переносимость. **Множественная миелома.** При лечении множественной миеломы препарат вводят в дозе 30 мг/м² на 4-й день трехдневного цикла в течение 3 дней. **СПИД-ассоциированный саркома Капоши.** Препарат вводится внутривенно в дозе 20 мг/м² 1 раз каждые 2-3 недели, до прогресса болезни и пока сохраняется допустимая переносимость. Следует избегать интервалов между дозированием менее 10 дней посылку в данном случае возможно накопление препарата в организме и повышение его токсичности. Для достижения терапевтического эффекта курс лечения должен составлять 2-3 мес. **Побочные эффекты:** тошнота, рвота, диарея, запор, боли в животе, головная боль, лихорадка, сыпь, зуд, молочная железа; фарингит; folliculitis; грибовидные инфекции, дискоронные высыпания на коже (не герпетические), инфекции верхних дыхательных путей; ангина, неглотница, тромбоцитопения.

препарата Келикс[®] в основном во время первой инфузии и в результате взаимодействия с другими лекарственными средствами наблюдались анафилактические реакции, приступы удушья, астма, отек лица, расширение сосудов, повышение или снижение артериального давления, крапивница, боль в животе, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, сонливость, повышенная потливость, затруднение дыхания, фарингит, кожная сыпь, зуд, кожная повышенная потливость, судороги (онемение, покалывание, ощущение жжения, ощущение холода), а также реакции в месте введения. Временное прекращение инфузии обычно приводит к разрешению данных симптомов без дополнительного лечения. При появлении симптомов, связанных с применением препарата Келикс[®], необходимо немедленно прекратить инфузию и начать лечение (антигистаминные препараты и/или глюкокортикоиды короткого действия). Возобновление инфузии возможно после полного купирования всех симптомов с уменьшением скорости введения дискурбисина натрия. Пациенты, получившие ранее повторные курсы лечения с исключением случаев, когда стоматит приводит к невозможности приема пищи пациентам. В данном случае возможно продление интервала между введениями препарата на 1–2 недели или лечение кожными высыпаниями красноватого цвета. У пациентов, отмечающих данное явление, оно обычно наблюдается после двух-трех циклов терапии. У большинства пациентов состояние приходит к улучшению одной-двух недель при терапии глюкокортикоидными или без нее. **Карадотомия**

Предшествующие изменения на ЭКГ, такие как удлинение QTc, снижение сегмента ST и клинически малозначимые нарушения ритма не являются обязательными показателями к отмене дискурбисина натрия. **Миелиоспонгиоз.** Во время терапии дискурбисина натрия следует регулярно и тщательно наблюдать за количеством числа клеток. **Влияние на вождение автомобилей и работу с механизмами.** Этот препарат напрямую не влияет на способность к вождению автомобиля, тем не менее, у некоторых пациентов может наблюдаться головокружение, сонливость, тошнота, рвота, поэтому пациентам необходимо воздержаться от вождения автомобиля и управления механизмами.

Контактная информация:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2.
Тел.: (495) 755-83-57
Факс: (495) 755-83-58

janssen 

Для более подробной информации по продукту смотрите полную инструкцию для применения медицинского препарата **реклама**

PHBII/CAF/0716/0004



Литература

1. American Cancer Society Cancer Facts & Figures – American Cancer Society, 2015 // old.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/ac-spc-044552.pdf.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.
4. Данные организационно-методического отделения ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, 2016 // www.iOOD.ru.
5. Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н. и др. Наследственный первично-множественный рак молочной железы и яичников (клинический случай) // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 1. С. 54–57.
6. Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O. et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. № 19. P. 1482–1485.
7. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. № 15. Pt. 1. P. 4429–4434.
8. Higgins M.J., Wolff A.C. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer // Oncology (Williston Park). 2008. Vol. 22. № 6. P. 614–623.
9. Carrick S., Ghera D., Wilcken N., Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 2. CD003374.
10. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. № 12. P. 2812–2823.
11. Sledge G.W., Neuberg D., Bernardo P. et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193) // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 4. P. 588–592.
12. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii11–19.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*: Breast Cancer Version 1.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2014.
14. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 97–122.
15. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // Hered. Cancer Clin. Pract. 2016. Vol. 14. № 1. P. 17.
16. Kaye S.B., Lubinski J., Matulonis U. et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 4. P. 372–379.
17. Konstantinopoulos P.A., Cannistra S.A. Comparing poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors with standard chemotherapy in BRCA-mutated, recurrent ovarian cancer: lessons learned from a negative trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 4. P. 347–350.
18. Sonnenblick A., Kadouri L., Appelbaum L. et al. Complete remission, in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy // Cancer Biol. Ther. 2011. Vol. 12. № 3. P. 165–168.
19. Curtin N. PARP inhibitors for anticancer therapy // Biochem. Soc. Trans. 2014. Vol. 42. № 1. P. 82–88.
20. Артамонова Е.В. Место пегилированного липосомального доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т. 12. № 2. С. 35–45.

Monotherapy of Progressive Metastatic Breast Cancer with Pegylated Liposomal Doxorubicin

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.V. Panferova, D.D. Morikov, Yu.A. Chapigina, I.D. Klimova, Ye.A. Likhova, A.V. Shevchuk, S.V. Prokopchuk

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Dmitry Mikhaylovich Ponomarenko, ponomarenkodm@gmail.com

Here, a case of successfully treated BRCA1-associated metastatic breast cancer with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is presented. PLD monotherapy may be considered as an alternative approach for this type of cancer.

Key words: metastatic breast cancer, BRCA1 mutation, monochemotherapy, pegylated liposomal doxorubicin



ПЕРВЫЙ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

FIRST EURASIAN
ORTHOPEDIC
FORUM



Россия,
Москва



4000 m²
выставочной
площади



Более
3000
участников

5 ПРИЧИН ПОСЕТИТЬ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

- 1 ВПЕРВЫЕ БУДУТ ШИРОКО ПРЕДСТАВЛЕНЫ РАЗРАБОТКИ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ АЗИИ И БЛИЖНЕГО ВОСТОКА
- 2 НА ФОРУМЕ СОБЕРУТСЯ БОЛЕЕ 3000 ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ИЗ 25 СТРАН АТР И ЕВРОСОЮЗА
- 3 КРУПНЕЙШАЯ В ЕВРАЗИИ ВЫСТАВКА МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ И ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ТРАВМАТОЛОГИИ-ОРТОПЕДИИ ПЛОЩАДЬЮ БОЛЕЕ 4000 КВ. МЕТРОВ
- 4 ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРМАТ ФОРУМА – 2 ДНЯ, 10 ЗАЛОВ, БОЛЕЕ 150 СЕКЦИЙ
- 5 ПРОГРАММА ФОРУМА РАЗРАБАТЫВАЕТСЯ С УЧЕТОМ ВАШИХ ПОЖЕЛАНИЙ, КОТОРЫЕ МОЖНО ВЫСКАЗАТЬ НА САЙТЕ **WWW.EOFORUM.RU**

29-30 ИЮНЯ 2017

РЕГИСТРАЦИЯ
ОТКРЫТА

www.eoforum.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- АССОЦИАЦИЯ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ РОССИИ
- АССОЦИАЦИЯ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ МОСКВЫ
- ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Н.Н. ПРИОРОВА
- ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РФ
- ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО
- АССОЦИАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ ОБОРОННО-ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА – ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ОБОРУДОВАНИЯ (АПИ-ОПК)
- КОНСАЛТИНГОВАЯ ГРУППА «ПОЛИЛОГ»
- ФГУП «ЦИТО»



Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака

Е.А. Лихова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, А.В. Шевчук

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Лихова, kat-likhova@yandex.ru

На конкретном примере проанализирована эффективность афлиберцепта во второй линии терапии FOLFIRI у пациентки с метастатическим колоректальным раком, получавшей в анамнезе оксалиплатин-содержащую схему с включением бевацизумаба.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, вторая линия терапии, оксалиплатин, афлиберцепт

Введение

В настоящее время лечение пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) является одним из приоритетных направлений современной онкологии. Актуальность проблемы обусловлена высокими показателями заболеваемости и смертности. В структуре онкологической заболеваемости пациентов обоего пола в России КРР занимает третье место. На его долю приходится 11,5%. В 2015 г. в России зарегистрировано 16 395 новых случаев рака ободочной кишки и 23 287 летальных исходов от данного заболевания. Показатели заболеваемости КРР в нашей стране ежегодно увеличиваются. С 2005 по 2016 г. прирост показателей заболеваемости раком ободочной кишки составил 26,09%, раком прямой кишки – 8,95%. По данным за 2015 г., в Иркутской области показатель заболеваемости раком ободочной кишки составил 17,65 на 100 тыс. населения, показатель смертности – 8,37 на 100 тыс. населения [1].

Сегодня можно говорить об определенных успехах в лечении мКРР. В частности, с развитием молеку-

лярно-генетического направления расширились возможности лекарственной терапии. Последние годы активно развивалась таргетная терапия злокачественных опухолей толстой кишки. Наиболее изученными мишенями представляются рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые часто гиперэкспрессируются в опухолях [2]. На эти мишени направлены две группы препаратов – моноклональные антитела к EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), ингибиторы неоангиогенеза (бевацизумаб, афлиберцепт, регорафениб) [3]. С учетом центральной роли семейства VEGF в ангиогенезе, а также повышенной экспрессии VEGF во многих типах опухолей это семейство факторов роста стало важной терапевтической мишенью. Доступные в настоящее время анти-VEGF-препараты для лечения мКРР включают моноклональное антитело бевацизумаб, которое связывает VEGF-A, а также моноклональные антитела цетуксимаб и панитумумаб, которые опосредованно ингибируют ангиогенез, направленно взаимо-

действуя с рецептором эпителиального фактора роста (VEGFR). Несмотря на это, ответ пациентов на анти-VEGF-терапию недостаточен, клиническая польза непродолжительна. Нередко после начального ответа возобновляются рост опухоли и прогрессирование заболевания, что свидетельствует о способности опухолевых клеток функционально ускользать от терапевтического ингибирования ангиогенеза [4].

Развитие резистентности некоторых типов опухолей к долгосрочной антиангиогенной терапии способствовало поиску и разработке вариантов лечения, предназначенных для преодоления предполагаемых механизмов резистентности к антиангиогенной терапии.

Афлиберцепт, растворимый рекомбинантный гибридный белок, служит ловушкой для многочисленных ангиогенных факторов, блокирует проангиогенную сеть за счет связывания не только VEGF-A, но также VEGF-B и PlGF. Афлиберцепт создан путем соединения частей второго иммуноглобулинового (Ig) домена VEGFR-1 и третьего Ig-домена VEGFR-2 с Fc-фрагментом IgG1 человека [5].

Афлиберцепт зарегистрирован в России в 2014 г. Препарат предназначен для лечения мКРР, резистентного к оксалиплатин-содержащей химиотерапии или при прогрессировании опухоли после применения такой терапии в сочетании с режимом, включающим иринотекан, фторурацил и калия фолинат (FOLFIRI) [6].



Клинический случай

Женщина 47 лет. Злокачественное новообразование сигмовидной кишки выявлено по месту жительства в ходе обследования по поводу боли в поясничной области. Пациентка с целью дообследования и лечения самостоятельно обратилась в ЦКБ г. Москвы. 2 октября 2013 г. выполнена передняя резекция прямой кишки. Гистологическое заключение: аденокарцинома G3 дистального отдела сигмовидной кишки с инвазией ее брыжейки и прорастанием за пределы серозной оболочки, метастазы в семи регионарных лимфоузлах. На основании гистологического заключения, данных проведенного дообследования поставлен диагноз «рак сигмовидной кишки pT3N2M0, стадия III, третья клиническая группа». Согласно практическим рекомендациям пациентке в плане комплексного лечения назначена адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1–14-й дни) до шести курсов. Проведение одного курса ПХТ осложнилось возникновением боли в грудной клетке с затруднением дыхания на фоне приема капецитабина. Данные об острой коронарной патологии не получено. Пациентка самостоятельно прекратила прием препарата. Схему ПХТ заменили на LF-режим (клиника Мейо) (20 мг/м² внутривенно струйно с последующим болюсом 5-ФУ 425 мг/м² в 1–5-й дни). По данной схеме проведено три курса (последний от 23 декабря 2013 г.), которые сопровождались гастроэнтеротоксичностью 1–2-й степени по критериям СТС. Пациентка от дальнейшего лечения отказалась.

С октября 2014 г. появились жалобы на периодические боли в нижних отделах живота, примесь крови в кале при дефекации. В клинику обратилась в декабре 2014 г. При дообследовании выявлен рецидив опухоли с ростом в правый яичник. Признаки поражения брюшинных лимфоузлов. От предложенного лечения в Иркутском областном онкологическом дис-

пансере отказалась. Обратилась в клинику Германии, где 2 февраля 2015 г. были проведены гистерэктомия, удаление аппендикса, адгезиолизис. Гистологически недифференцированная инвазивная железистая аденокарцинома. Проведено генетическое исследование мутаций в генах RAS. Выявлена мутация KRAS во втором экзоне. Рекомендована ПХТ первой линии по схеме FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м², двухчасовая инфузия в 1-й день, лейковорин 400 мг/м² внутривенно в течение двух часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² внутривенно струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м², очередной курс на 15-й день) + таргетная терапия бевацизумабом (5 мг/кг каждые две недели) с оценкой эффективности после четырех курсов. Курсы ПХТ сопровождались гематологической, гастроэнтерологической токсичностью 1-й степени. По данным контрольного обследования, онкопатология не выявлена, полный регресс брюшинных лимфоузлов. Количество курсов увеличили до восьми, последний – в июне 2015 г.

При очередном контрольном обследовании в ноябре 2015 г. зафиксировано прогрессирование заболевания за счет метастатического поражения паравerteбральных лимфоузлов, надпочечника, канцероматоза малого таза. Пациентке, согласно общепринятым рекомендациям, назначены ПХТ второй линии по схеме FOLFIRI (ириротекан 180 мг/м², 90-минутная инфузия в 1-й день, лейковорин 400 мг/м² внутривенно в течение двух часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м² внутривенно струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м²) + таргетная терапия афлиберцептом (4 мг/кг). На момент проведения лечения состояние пациентки – 0–1 балла по шкале ECOG. Курсы лечения сопровождались гематологической токсичностью 1-й степени, гастроэнтерологией 1-й степени. По данным контрольного обследования от 20 января 2016 г., после трех курсов лечения при оценке

опухоли по критериям RECIST – стабилизация процесса. Лечение продолжено до восьми курсов, последний – 23 апреля 2016 г.

По завершении лечения в мае 2016 г. проведена контрольная мультиспиральная томография органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза. Состояние расценено как стабилизация процесса: новых очагов не обнаружено, забрюшинные лимфоузлы уменьшились. Состояние пациентки на момент завершения терапии по шкале ECOG – 1 балл. Жалоб по основному заболеванию нет. Поддерживающая терапия афлиберцептом не назначена из-за невозможности приобретения препарата. От предложенной поддерживающей терапии фторпиримидинами пациентка отказалась. В декабре 2016 г. сохранялась стабилизация процесса: данные контрольной мультиспиральной томографии (август 2016 г.) не показали прогрессирования заболевания, раковый эмбриональный антиген – 1,7 нг/мл, статус по шкале ECOG – 0–1. Пациентка ведет активный образ жизни. Планируется продолжить наблюдение с оценкой состояния каждые три месяца.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику препаратов группы ингибиторов VEGF при проведении второй линии химиотерапии позволило значительно улучшить результаты лечения пациентов с мКРР.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы VELOUR оценивали эффективность и безопасность афлиберцепта в сочетании с FOLFIRI во второй линии терапии мКРР. В исследовании приняли участие 1226 больных мКРР, ранее получавших химиотерапию с оксалиплатином. 30,4% пациентов в первой линии был назначен бевацизумаб. Первые результаты исследования были опубликованы при медиане наблюдения 22,28 месяца. Общий эффект в группе афлиберцепта составил 19,8%, в группе плаце-

Онкология



бо – 11,1% ($p = 0,0001$). Медиана времени до прогрессирования также оказалась достоверно выше в группе FOLFIRI и афлиберцепта – 6,9 против 4,67 месяца (относительный риск 0,758; $p = 0,00007$). Показатели медианы общей выживаемости составили 13,5 и 12,1 месяца соответственно [7]. Последующее наблюдение продемонстрировало достоверное преимущество афлиберцепта перед плацебо при оценке общей выживаемости. К 18 месяцам этот показатель достиг 38,5% в группе афлиберцепта и 30,9% в группе плацебо, к 24 – 28,0 и 18,7%, к 30 месяцам – 22,3 и 12,0% соответственно. Таким образом, 30-месячная выживаемость в группе FOLFIRI и афлиберцепта в два раза превысила таковую в группе FOLFIRI и плацебо. Положительный клинический эффект комбинации афлиберцепта и FOLFIRI сопровождается

ожидаемым ростом числа нежелательных явлений, обусловленных как химиотерапией, так и ингибированием VEGF. Ряд нежелательных явлений, характерных для FOLFIRI (диарея, стоматит, инфекции, нейтропения и связанные с ней осложнения), при добавлении афлиберцепта усиливается. Токсичность, связанная с ингибированием VEGF (например, артериальная гипертензия, кровотечение из слизистых и протениурия), также чаще наблюдалась в группе афлиберцепта. Перфорация желудочно-кишечного тракта, геморрагические осложнения и артериальная тромбоэмболия были редкими, но два последних нежелательных явления чаще имели место в группе афлиберцепта. Токсичность 3–4-й степени на фоне применения как афлиберцепта, так и химиотерапии отмечалась относительно редко, не носила кумулятивный харак-

тер и была обратимой [8]. Представленный клинический случай подтверждает эффективность афлиберцепта во второй линии терапии FOLFIRI у пациентки с МКРР, получавшей ранее оксалиплатин-содержащую схему с включением бевацизумаба. На фоне лечения зафиксирована стабилизация процесса, качество жизни – без ухудшения. Нежелательные явления 1–2-й степени корректировались самостоятельно.

Заключение

Афлиберцепт – первый препарат, который достоверно увеличивает выживаемость у пациентов с оксалиплатин-содержащей химиотерапией в анамнезе, получавших FOLFIRI по поводу МКРР. Результаты клинических исследований демонстрируют эффективную противоопухолевую активность препарата и приемлемый профиль безопасности и переносимости. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2017.
2. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 5. P. 1011–1027.
3. Schmoll H.J., van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2479–2516.
4. Ferrara N., Hillan K.J., Gerber H.P., Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer // Nat. Rev. Drug Discov. 2004. Vol. 3. № 5. P. 391–400.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Залтрап® // grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&FilePath=Vneseno_v_Grls436719IP&idReg=147932&isOld=0&fileType=jpg&pfolder=2.
6. Sanz-Garcia E., Grasselli J., Argiles G. et al. Current and advancing treatments for metastatic colorectal cancer // Expert Opin. Biol. Ther. 2016. Vol. 16. № 1. P. 93–110.
7. Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. № 28. P. 3499–3506.
8. Ruff P., Ferry D.R., Lakomy R. et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy // Eur. J. Cancer. 2015. Vol. 51. № 1. P. 18–26.

Clinical Experience of Using Aflibercept in the Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer

Ye.A. Likhova, D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, A.V. Shevchuk

District Oncological Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Yekaterina Aleksandrovna Likhova, kat-likhova@yandex.ru

Efficacy of aflibercept in the FOLFIRI second-line therapy was analyzed in patient with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-containing regimen together with bevacizumab.

Key words: metastatic colorectal cancer, second-line therapy, oxaliplatin, aflibercept

— Платцебо + FOLFIRI (n = 614)
— Залтрат[®] + FOLFIRI (n = 612)

Медiana наблюдений: 22,28 месяца
OR = 0,817 [95,34 % ДИ, 0,713–0,937]
P = 0,0032

Снижение риска смерти на 18 %

Время, месяцы	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Вероятность выживания, %	100	95	88	80	70	60	50	42	35	30	25	22	20	18
Платцебо/FOLFIRI	79,1				50,3		30,9		18,7		12,0			
Залтрат [®] /FOLFIRI	81,9				56,1		38,5		28,0		22,3			
Число пациентов в группе риска	614	485			280		131		51		14			
	612	498			311		148		75		33			

рек лама



ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с 9 по 11 октября 2017 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. м. «Юго-Западная»).

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед неделей **с 6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО»

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: fin.fin@ru.net , rga-org@yandex.ru

Сайты: www.gastro.ru , www.liver.ru

14-16 НОЯБРЯ 2017

XXI

**РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSSONCOWEB.RU

XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ



Зарегистрировано
в России



БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ

RESP + NSE

ЛЕНВИМА® + эверолимус:
первая и единственная комбинация
двух таргетных препаратов, одобренная
для лечения пациентов с распространенным ПКР,
после одной линии анти-VEGF-терапии^{1*}

- | | | |
|---|--|---|
|  Быстрый:
Среднее время
до объективного
ответа: 2 месяца ² |  Выраженный:
Частота объективного
ответа: 43% ³ |  Длительный:
Медиана выживаемости
без прогрессирования:
14,6 месяца ³ |
|---|--|---|

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЛЕНВИМА®; РУ ЛП 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 06.12.2016. 2. Glen H. Lenvatinib therapy for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Future Oncol. 2016;12(19):2195-2204. 3. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕНВИМА® (ленватиниб)

Показания: в комбинации с эверолимусом для терапии пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, после одного предшествующего курса таргетной терапии ингибиторами рецепторов фактора роста эндотелия сосудов; для терапии пациентов с прогрессирующей местно-распространенной или метастатической дифференцированной карциномой щитовидной железы, рефрактерной к радиоактивному йоду. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют), хронические заболевания почек в терминальной стадии (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **С осторожностью:** пациентам с артериальной гипертензией; с тяжелой степенью печеночной или почечной недостаточности; после перенесенных хирургических операций или лучевой терапии; с артериальной тромбоэмболией в анамнезе за предшествующие 6 месяцев; старше 75 лет; с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, с застойной сердечной недостаточностью, брадикардией; при одновременной терапии лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (необходим мониторинг ЭКГ). **Способ применения и дозы:** внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Рекомендованная суточная доза левнатиниба для терапии пациентов с почечно-клеточной карциномой - 18 мг (в комбинации с 5 мг эверолимуса); для терапии пациентов с карциномой щитовидной железы - 24 мг. Доза левнатиниба может быть уменьшена в зависимости от проявлений токсичности. Лечение должно продолжаться пока присутствует клиническая польза либо до проявления неприемлемой токсичности. **Побочное действие:** очень часто ($\geq 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, тромбоцитопения, гипотиреоз, повышение ТТГ в крови, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, снижение аппетита, снижение массы тела, бессонница, головная боль, головокружение, дисгевзия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, кровотечения, дисфония, кашель, диарея, боль в животе, воспаление полости рта, рвота, тошнота, боль в полости рта, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, ладонная эритема, сыпь, alopecia, боль в спине, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, протинурия, утомляемость, астения, периферический отек. Часто ($\geq 1/10$, $1/10 <$): лимфопения, обезвоживание, гипонатриемия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, снижение фракции выброса, тромбоэмболия легочной артерии, фистула прямой кишки, метеоризм, повышение уровня АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, билирубина, гипоальбуминемия, нарушение функции печени, почек, эпизоды почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина, мочевины в крови, гиперкератоз, чувство дискомфорта.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата ЛЕНВИМА® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015, с изменениями от 06.12.2016г.).

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

*одобренная в России на сегодняшний день, ПКР = почечно-клеточный рак, VEGF = фактор роста эндотелия сосудов

ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1,
Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru



Lenvima-RU0043, март 2017

реклама