

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

онкология, гематология
и радиология **№3, 2018**

№

31

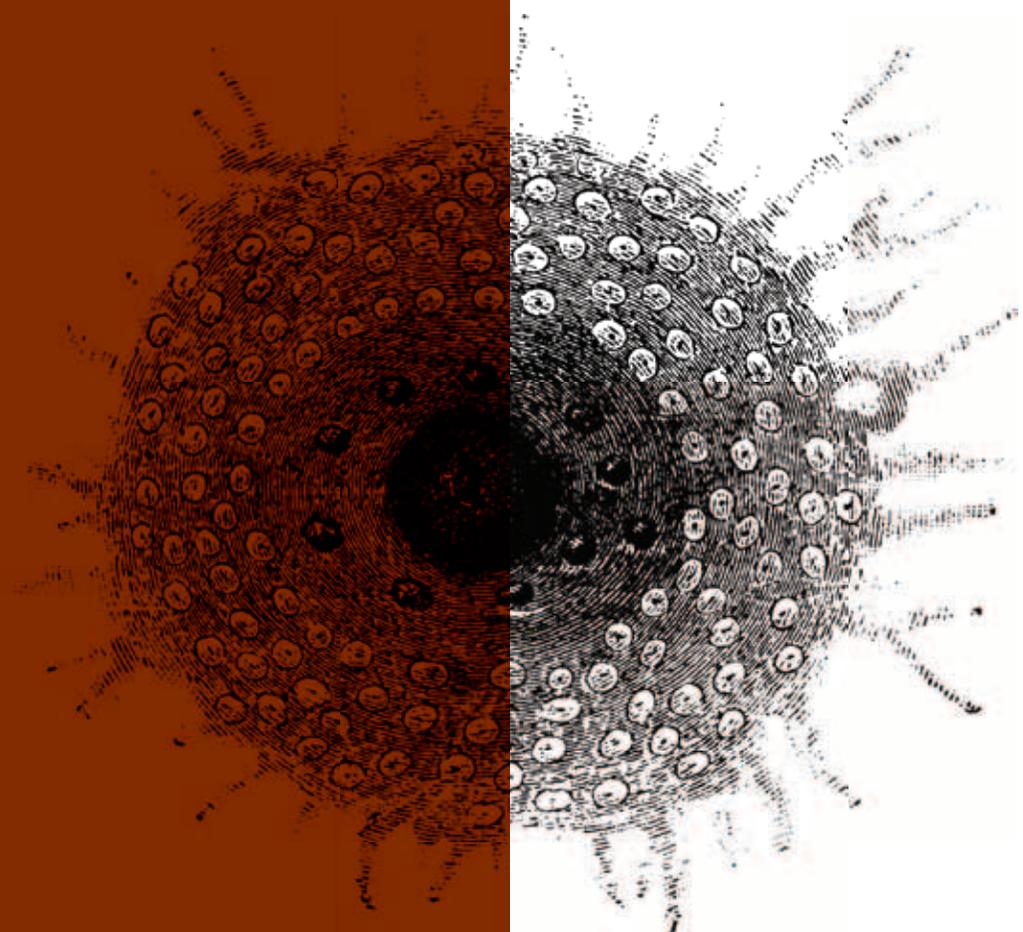
Спецвыпуск

«Новое в лекарственной
терапии солидных опухолей»



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Ацеллбия®

Ритуксимаб

Ключевой компонент
терапии CD20+ НХЛ и ХЛЛ



BIOCAD
Biotechnology Company

Адрес

191186, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Итальянская, д.17, лит. А

Контакты

8 (812) 380-49-33
www.biocad.ru

Эффективная
фармакотерапия. 31/2018.
Онкология, гематология
и радиология. № 3. Спецвыпуск
«Новое в лекарственной терапии
солидных опухолей»

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.В. БАДОКИН
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, проф. В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
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. ГУТОРОВ,
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. СЕНИЧКИН

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

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

Тираж 10 000 экз.
Выходит 4 раза 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 перечень рецензируемых научных изданий ВАК
и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

- Д.М. ПОНОМАРЕНКО:
«Будущее в лечении онкологических заболеваний, а может,
и профилактике – за лекарственной терапией» 4
- Итоги Первого международного форума онкологии и радиологии 8
- Почему рак молочной железы не повод опускать руки 10

Рак молочной железы

- С.С. СИДОРОВА, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК,
Е.А. РЫБКИНА, Н.А. КРАВЧЕНКО, Е.В. ПАНФЕРОВА
Неoadъювантная терапия пациентки с ранним HER2-позитивным раком
молочной железы: эффективность комбинации пертузумаба,
трастузумаба, доцетаксела 12
- С.С. СИДОРОВА, Е.В. ПАНФЕРОВА, Д.М. ПОНОМАРЕНКО,
Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Е.А. РЫБКИНА, Е.В. СЕРЕДКИН
Применение T-DM1 (Кадсила) при метастатическом
HER2-позитивном раке молочной железы 16
- И.И. АНДРЕЯШКИНА
Опыт применения палбоциклиба при метастатическом раке молочной железы 19
- Д.М. ПОНОМАРЕНКО
Первая линия терапии распространенного гормонозависимого
HER2- рака молочной железы. Интенсификация лечения 22

Рак легкого

- Д.Д. САКАЕВА
Применение осимертиниба в первой линии терапии немелкоклеточного рака
легкого у молодой пациентки с метастазами в центральной нервной системе 26
- Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, С.С. СИДОРОВА,
Е.А. РЫБКИНА, Д.Д. МОРИКОВ, Ю.А. ЧАПЫГИНА
Осимертиниб во второй линии терапии немелкоклеточного
рака легкого с мутацией в гене EGFR 32
- Е.А. РЫБКИНА, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, С.С. СИДОРОВА,
С.Г. ВОРОШИЛОВА, Д.А. БОГОМОЛОВ, О.П. ГОЛУБКИНА
Ниволумаб во второй линии терапии немелкоклеточного рака легкого 38

Рак желудка

- Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Т.Н. ЮКАЛЬЧУК,
Е.А. РЫБКИНА, С.С. СИДОРОВА, Е.В. СЕРЕДКИН, Г.Н. ТЕПИКИНА
Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом во второй линии терапии
метастатического рака желудка: окончательные результаты исследования 44

Колоректальный рак

- Е.А. РЫБКИНА, О.В. ПОПОВА, Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК,
С.С. СИДОРОВА, И.Д. КЛИМОВА
Опыт применения препарата афлиберцепт (Залтрап)
во второй линии терапии метастатического колоректального рака 52
- Д.Ю. ЮКАЛЬЧУК, Д.М. ПОНОМАРЕНКО, Т.Н. ЮКАЛЬЧУК,
А.В. ШЕВЧУК, Е.А. РЫБКИНА, С.С. СИДОРОВА, Г.А. АКЫЛБЕКОВА
Регорафениб в третьей линии терапии метастатического
колоректального рака: дневник пожилого пациента 58

Effective Pharmacotherapy. 2018.
Issue 31. Oncology, Hematology
& Radiology. Issue 3. Special Issue
'New in Medicinal Therapy
of Solid Tumors'

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.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, 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. RODIONOVA

(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Contents

People. Events. Dates

D.M. PONOMARENKO: 'The Future in Cancer Treatment, and Maybe Prevention – for Drug Therapy'	4
First International Forum of Oncology and Radiology Results	8
Why Breast Cancer is not the Reason to Give Up	10

Breast Cancer

S.S. SIDOROVA, D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK, Ye.A. RYBKINA, N.A. KRAVCHENKO, Ye.V. PANFYOROVA Neoadjuvant Therapy of a Patient with Early HER-2-Positive Breast Cancer: Efficacy of Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel Combination	12
S.S. SIDOROVA, Ye.V. PANFYOROVA, D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK, Ye.A. RYBKINA, Ye.V. SEREDKIN The Use of T-DM1 (Kadsila) in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer	16
I.I. ANDREYASHKINA Experience of Palbociclib Application in Metastatic Breast Cancer	19
D.M. PONOMARENKO The First Line of Treatment of Common Hormone-Dependent HER2-Breast Cancer, Intensification of Treatment	22

Cell Lung Cancer

D.D. SAKAYEVA The Use of Osimertinib in the First Line of Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer in a Young Patient with Metastatic Lesion of Central Nervous System	26
D.M. PONOMARENKO, D.Yu. YUKALCHUK, S.S. SIDOROVA, Ye.A. RYBKINA, D.D. MORIKOV, Yu.A. CHAPIGINA Osimertinib in the Second Line of Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer with a Mutation in the Gene EGF	32
Ye.A. RYBKINA, D.Yu. YUKALCHUK, S.S. SIDOROVA, S.G. VOROSHILOVA, D.A. BOGOMOLOV, O.P. GOLUBKINA Nivolumab in the Second Line of Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer	38

Gastric Cancer

D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, T.N. YUKALCHUK, Ye.A. RYBKINA, S.S. SIDOROVA, Ye.V. SEREDKIN, G.N. TEPIKINA Ramucirumab Combined with Paclitaxel in the Second Line Therapy of Metastatic Gastric Cancer: Final Results of a Research	44
---	----

Colorectal Cancer

Ye.A. RYBKINA, O.V. POPOVA, D.Yu. YUKALCHUK, S.S. SIDOROVA, I.D. KLIMOVA Experience with the Drug Aflibercept (Zaltrap) in the Second Line of Therapy for Metastatic Colorectal Cancer	52
D.Yu. YUKALCHUK, D.M. PONOMARENKO, T.N. YUKALCHUK, A.V. SHEVCHUK, Ye.A. RYBKINA, S.S. SIDOROVA, G.A. AKILBEKOVA Regorafenib in the Third Line of Metastatic Colorectal Cancer Therapy: an Elderly Patient's Diary	58



КИСКАЛИ В КОМБИНАЦИИ С ЛЕТРОЗОЛОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ HR + HER2- РАСПРОСТРАНЕННОГО РМЖ УВЕЛИЧИВАЕТ МЕДИАНУ ВБП ДО 25,3 МЕСЯЦА ПО СРАВНЕНИЮ С 16 МЕСЯЦАМИ НА МОНОТЕРАПИИ ЛЕТРОЗОЛОМ¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КИСКАЛИ

Примечание: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.²

Регистрационный номер: ЛП-004670.

Рибоциклинб. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ТПО) 200 мг.

Показания к применению. Препарат Кискали показан для лечения женщин в постменопаузе с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы – в комбинации с ингибитором ароматазы в первой линии эндокринной терапии. Дозы и способ применения. Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Кискали составляет 600 мг (3 ТПО x 200 мг) внутрь 1 раз в сутки в течение 21 дня подряд с последующими перерывами на 7 дней, что составляет полный цикл в 28 дней. Пациенты особых категорий. Легкие или умеренные: Коррекция дозы не требуется. Тяжелые: Следует соблюдать осторожность. Нарушения функции печени. Легкие: Коррекции дозы не требуется. Умеренные или тяжелые: Требуется коррекция дозы; рекомендуется применять в начальной дозе 400 мг. Пожилые (≥ 65 лет): Коррекции дозы не требуется. Дети и подростки: Безопасность и эффективность не установлены. Противопоказания. Повышенная чувствительность к рибоциклинбу или любому из вспомогательных компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказана). Беременность и период грудного вскармливания. Предупреждения и меры предосторожности. Наиболее часто отмечалась нейтропения. До начала терапии следует провести полный анализ крови (ПАК). ПАК следует проводить каждые 2 недели в течение первых 2 циклов лечения, в начале каждого из последующих 4 циклов, а затем по клиническим показаниям. У 1,5% пациентов, получавших препарат Кискали в клиническом исследовании III фазы, отмечалась фебрильная нейтропения. В зависимости от степени тяжести нейтропении может потребоваться временная отмена препарата Кискали, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. Отмечалось повышение активности АЛАТ и АСАТ; в большинстве случаев без одновременного повышения уровня билирубина. Повышение активности АЛАТ или АСАТ до $>3 \times$ ВПН с одновременным повышением уровня билирубина до $>2 \times$ ВПН, без повышения активности щелочной фосфатазы и без холестаза, отмечалось у 1,2% пациентов; у всех пациентов показатели нормализовались в течение 154 дней после отмены препарата Кискали. До начала терапии препаратом Кискали следует определить биохимические показатели функции печени (БЛФП). БЛФП следует определять каждые 2 недели в течение первых 2 циклов лечения, в начале каждого из последующих 4 циклов, а затем по клиническим показаниям. В зависимости от степени повышения активности аминотрансфераз может потребоваться временная отмена препарата Кискали, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. На фоне применения препарата Кискали отмечалось удлинение интервала QT. Препарат Кискали следует с осторожностью применять у пациентов, у которых интервал QTc либо уже удлинен, либо может быть удлинен с высокой вероятностью. До начала лечения следует оценить электрокардиограмму (ЭКГ). Терапию препаратом Кискали следует начинать лишь у пациентов, у которых значение интервала QTc составляет ≤ 450 мс. ЭКГ следует повторить примерно на 14-й день первого цикла лечения и в начале второго цикла, а затем повторять по клиническим показаниям. До начала лечения следует определить уровни электролитов в сыворотке (включая уровни калия, кальция, фосфата и магния); также их следует определять в начале каждого из первых 6 циклов и далее по клиническим показаниям. До начала терапии препаратом Кискали имеющиеся нарушения следует скорректировать. В зависимости от удлинения интервала QT на фоне лечения может потребоваться временная отмена препарата Кискали, уменьшение его дозы или его окончательная отмена. Беременность, период грудного вскармливания, женщины и мужчины, способные к деторождению. Беременность. В случае применения во время беременности препарат Кискали может причинить вред плоду. Если препарат Кискали применяется во время беременности или если беременность наступает у пациентки на фоне терапии препаратом Кискали, ее следует предупредить о риске для плода. Период грудного вскармливания. Решение об отказе от кормления грудью или об отмене препарата Кискали и продолжении кормления грудью следует принимать с учетом важности применения препарата Кискали для матери. Женщинам, принимающим препарат Кискали, рекомендуется не кормить грудью в течение по крайней мере 21 дня после последнего применения препарата. Женщины и мужчины, способные к деторождению. Тест на беременность. До начала применения препарата Кискали у женщин, способных к деторождению, следует провести тест на беременность. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, которые ведут половую жизнь, должны применять эффективные методы контрацепции (методы, обеспечивающие частоту наступления беременности на уровне $\leq 1\%$) во время лечения препаратом Кискали и в течение 21 дня после его отмены. Бесплодие: По данным исследований на животных, препарат Кискали может нарушать фертильность у мужчин детородного возраста. Нежелательные лекарственные реакции. Очень часто ($\geq 10\%$): инфекция мочевыводящих путей, нейтропения, лейкопения, пониженный аппетит, головная боль, бессонница, одышка, боль в спине, тошнота, диарея, рвота, запор, стоматит, боль в животе, аплеция, сыпь, зуд, утомляемость, периферический отек, астения, лихорадка, нарушение биохимических показателей функции печени, пониженное число лейкоцитов, пониженное число нейтрофилов, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аспаратаминотрансферазы, повышенный билирубин, пониженный уровень фосфора, пониженный уровень калия. Часто (от 1 до 10%): тромбоцитопения, фебрильная нейтропения, слезотечение, сухость глаз, гипокальциемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, обморок, носовое кровотечение, дисгевзия, диспепсия, гепатотоксичность, эритема, периферический отек, повышенный уровень креатинина в крови, снижение массы тела, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышенный уровень билирубина. Взаимодействия. Следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изоферментов CYP3A, таких как кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, лопинавир, ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телупревир, телитромицин, верапамил и вориконазол, но не ограничиваясь только ими. Следует рассмотреть вопрос о применении других лекарственных препаратов, ингибирующих изоферменты CYP3A в меньшей степени. За пациентами следует наблюдать на предмет НЛР. Если одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A избежать невозможно, дозу препарата Кискали следует уменьшать до 200 мг. Следует избегать употребления гранатов или гранатового сока, а также грейпфрутов или грейпфрутового сока. Следует избегать одновременного применения сильных индукторов изоферментов CYP3A, таких как феноитин, рифамицин, карбамазепин и зверобой (Hypericum perforatum), но не ограничиваясь только ими. Следует рассмотреть вопрос о применении других лекарственных препаратов, у которых способность к индукции CYP3A отсутствует или минимальна. Следует соблюдать осторожность в случаях, когда препарат Кискали применяется одновременно с субстратами изоферментов CYP3A с узким терапевтическим диапазоном (включая алфентанил, циклоспорин, дигидроэрготамин, эрготамин, зверолimus, фентанил, пимозид, хинидин, силорimus и такролимус), но не ограничиваясь только ими; в подобных случаях может потребоваться уменьшение дозы последних. Следует избегать применения препарата Кискали одновременно с лекарственными препаратами, способными удлинять интервал QT, таким как антиаритмические средства (включая амиодарон, дизопирамид, прокаинамид, хинидин и соталол, но не ограничиваясь только ими), другие лекарственные средства, способные удлинять интервал QT, включая хлорохин, галофатринг, квалитромицин, галоферидол, метадон, моксифлоксацин, бепридил, пимозид и ондансетрон (в/в), но не ограничиваясь только ими.

NOVARTIS PHARMA AG, ШВЕЙЦАРИЯ.

1. Hortobagyi GN et al. ASCO 2017, Poster 1038. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кискали ЛП-004670 от 25.01.2018

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



Д.М. ПОНОМАРЕНКО: «Будущее в лечении онкологических заболеваний, а может, и профилактике – за лекарственной терапией»

Последние годы в России отмечается существенный рост заболеваемости злокачественными опухолями. Как ограничить воздействие негативных факторов и тем самым снизить риск развития злокачественных новообразований? Каковы реальные перспективы реализации национальной онкологической программы в отношении борьбы с онкологическими заболеваниями в регионах России? На эти и другие вопросы отвечает заведующий химиотерапевтическим отделением Областного онкологического диспансера г. Иркутска, к.м.н. Дмитрий Михайлович ПОНОМАРЕНКО.



– Дмитрий Михайлович, верно ли сегодня говорить об увеличении случаев выявления злокачественных новообразований в России и за рубежом?

– Ситуация неоднозначная. В экономически развитых странах, например в США, последние десятилетия характеризуются стабилизацией и даже некоторым снижением числа вновь выявляемых случаев злокачественных новообразований. В то же время уровень заболеваемости в этих регионах намного выше, чем в России или других странах постсоветского пространства. Действитель-

но, в нашей стране отмечается существенный рост заболеваемости злокачественными опухолями, обусловленный рядом объективных факторов. Прежде всего это улучшение диагностики (правда, она не всегда своевременна вследствие запущенности процесса и одногодичной летальности в нашей стране) и увеличение продолжительности жизни. Как известно, вероятность развития злокачественной опухоли значительно повышается с возрастом. Онкологи считают, что каждому человеку уготован свой рак, но не каждый до него доживает.

Немаловажную роль в развитии злокачественных опухолей играют факторы окружающей среды и так называемые поведенческие факторы: широкая распространенность курения, неправильное питание, избыток массы тела, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, нарушение экологических условий, рост инфицированности рядом вирусов.

– Какие онкологические заболевания наиболее распространены в Иркутской области?

– Структура заболеваемости злокачественными новообразо-



Актуальное интервью

ваниями в Иркутской области фактически не отличается от общероссийской. В тройке лидеров – опухоли кожи, рак легкого, рак молочной железы. У женщин наиболее распространенным является рак молочной железы – его диагностируют в одном из пяти случаев, у мужчин – рак легкого. К наиболее распространенным относятся также опухоли женской половой сферы, рак предстательной железы, желудка, ободочной и прямой кишки, поджелудочной железы. Всего в 2017 г. в Иркутской области зарегистрировано свыше 11 600 случаев злокачественных новообразований. Что касается уровня заболеваемости, грубые и стандартизированные показатели в Иркутской области превышают общероссийские.

– Как организовано лечение в вашем диспансере?

– Иркутский онкологический диспансер – это современное медицинское учреждение на 975 койко-мест с подразделениями в областных городах Братске, Ангарске и Усолье Сибирском. При наших сибирских просторах такая территориальная организация под единым началом – важное звено в структуре оказания помощи онкологическим больным региона. По сути это многопрофильная больница, в полном объеме охватывающая и диагностику, и лечение. В структуре диспансера 26 отделений, в том числе узкоспециализированных (онкоурология, нейрохирургия, опухоли мягких тканей и костей, трансплантация костного мозга и др.).

Пациент с диагнозом злокачественной опухоли должен в специализированном учреждении получать плановую медицинскую помощь в полном объеме, включая хирургию, лучевую терапию и химиотерапию в ее широком понимании. Это основной принцип организации лечебной помощи в нашем диспансере.

– Дмитрий Михайлович, расскажите, пожалуйста, о методах первичной диагностики рака, применяемых в диспансере. Какова роль скрининга раннего рака в реальной клинической практике?

– Вопрос непростой. В принципе первичная диагностика рака – удел общей лечебной сети, врачом общей практики и узкого специалиста должна присутствовать высокая онкологическая настороженность, поскольку риск развития злокачественной опухоли в течение жизни достигает 30%. Согласно статистике, каждый третий или четвертый переносит онкологическое заболевание или умирает от него. Иными словами, рак – очень распространенное заболевание. Чем раньше специалист поставит верный диагноз, тем шансы на выздоровление пациента выше, а затраты на лечение – меньше. В настоящее время вопросам скрининга, ранней диагностики уделяется все больше внимания, открываются новые образовательные программы, возрождается система диспансеризации.

– Какой вид опухоли считается наиболее сложным для ранней диагностики?

– Трудно ответить однозначно. Если не говорить о визуальных локализациях, рак заявит о себе только в результате каких-либо осложнений, как правило на распространенных стадиях. Поэтому для ранней диагностики важны программы скрининга с широким охватом населения, формированием групп риска. На мой взгляд, наибольшее практическое значение имеют трудности диагностики рака легкого, при котором запущенность и односторонняя летальность превышают 60%. Казалось бы, для такой патологии, как рак молочной железы, ранняя диагностика очевидна: визуальная локализация, самообследование, маммо-

графия, ультразвуковое исследование. Тем не менее в Иркутской области у 25% пациенток диагноз устанавливают на III–IV стадиях. Показатель лучше, чем в среднем по России, но значительно хуже, чем в США.

– Какие факторы риска развития распространенных типов рака наиболее значимы? Существуют ли территориальные особенности?

– Какие-либо ярко выраженные территориальные особенности отсутствуют. И подтверждение тому – структура заболеваемости, которая соответствует общероссийской. Однако влияние вредных факторов очевидно: широкая инфицированность вирусными гепатитами выводит гепатоцеллюлярную карциному на ведущие позиции в структуре заболеваемости, повышенная инсоляция увеличивает заболеваемость меланомой, характер питания влияет на распространенность рака желудка и опухолей толстой кишки. Развитие 40% злокачественных опухолей можно предотвратить, воздействуя на факторы риска. К наиболее значимым мерам снижения риска относятся: нормализация массы тела; сбалансированное питание (с включением в рацион растительных пищевых волокон, ограничением животного жира и мяса с содержанием гормонов и антибиотиков); ограничение употребления алкоголя; достаточная физическая активность с акцентом на дозированных кардионагрузках; вакцинация против вируса папилломы человека; отказ от курения. Курение повышает риск развития ряда злокачественных опухолей, например рака поджелудочной железы, мочевого пузыря, пищевода. Особенно часто развивается рак полости рта, гортани, трахеи и легкого (в этих случаях соотношение курящих и некурящих 10:1).

Онкология



Актуальное интервью

Онкология

– Связан ли повышенный риск развития онкологического заболевания с наследственностью?

– В большинстве случаев не связан. Ряд наследственных синдромов обусловлен повышенным риском развития новообразований. Повышенный риск может наследоваться при наличии мутации некоторых генов. На сегодняшний день наиболее изучены гены BRCA1/2 при раке молочной железы и яичников. Тем не менее более чем в 95% случаев рак носит спорадический характер и генетические изменения в клетках являются приобретенными.

– Сегодня медицинское сообщество широко обсуждает новую Национальную онкологическую программу, направленную на снижение уровня заболеваемости раком. Какие, на ваш взгляд, положения программы актуальны, в том числе с точки зрения практикующего врача-онколога? Как вы оцениваете реальные перспективы реализации этой программы в отношении борьбы с онкологическими заболеваниями в регионах России?

– Безусловно, акцент делается на снижении смертности. Говорить о снижении заболеваемости в ближайшей перспективе не приходится. Исходя из статистических данных, можно предположить, что заболеваемость злокачественными новообразованиями будет расти. Остановить рост способна только первичная профилактика – общегосударственные меры, изменение сознания граждан, формирование здорового образа жизни и устранение влияния факторов риска. Это долгосрочная перспектива. Снижение смертности от новообразований – ключевой задачей, озвученный Президентом РФ в послании Федеральному собранию в этом году, демонстрирующий результативность онкологической помощи.

Необходимы не только повышение качества и результативности лечения, лечение предопухольных заболеваний, но также адекватная, точная и ранняя диагностика. Своевременно установленный диагноз – залог эффективного лечения. Считаю разработку, а главное, реализацию онкологической программы архиважными. Без этого невозможно развитие отечественной онкологии.

– Дмитрий Михайлович, как вы, будучи специалистом, занимающимся химиотерапией, оцениваете уровень лекарственного обеспечения и доступности противоопухольных препаратов?

– Последние годы появляется все больше новых высокоэффективных противоопухольных препаратов. Однако лекарственные препараты, как правило, дорогостоящие и требуют грамотного, взвешенного подхода к назначению.

Постоянно расширяется информационное поле, имеется свободный доступ к интернет-ресурсам, публикуются и регулярно обновляются российские клинические рекомендации по лекарственной противоопухольной терапии. Вместе с тем клинические рекомендации не являются стандартами лечения. Согласно Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», при назначении схемы лечения необходимо руководствоваться утвержденными стандартами и порядками оказания помощи больным, а не клиническими рекомендациями. Значит, необходимы поправки в существующее законодательство или новые стандарты, которые бы регулярно обновлялись.

Далее. Федеральная льгота по обеспечению необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС). Казалось бы, перечень препаратов ежегодно утвержда-

ется правительством, вопросов быть не должно. Но они возникают. Льгота ОНЛС – федеральная льгота, в рамках которой пациенты должны получать препараты амбулаторно. Перечень же амбулаторных препаратов не определен.

Лечение на основе клинико-статистических групп проводится только в условиях дневного и круглосуточного стационаров за счет средств обязательного медицинского страхования. Где и как должны получать лечение пациенты в рамках льготного обеспечения?

Как видим, вопросов много. Их необходимо решать.

– Онкология – одно из самых наукоемких направлений медицины, основанное на принципах доказательной медицины. Какие, на ваш взгляд, направления научных исследований по разработке новых методов лечения онкологических заболеваний наиболее приоритетны?

– Действительно, онкология – быстро развивающееся направление медицины. Это во многом обусловлено расширением представлений о механизмах развития и прогрессирования опухолей, разработкой новых лекарственных препаратов, влияющих на эти механизмы. Сегодня мы становимся свидетелями формирования новых отраслей в терапии опухолей – таргетной терапии и иммунотерапии. В 2018 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине получили Джеймс Эллисон из США и Тасуку Хондзе из Японии, независимо друг от друга открывшие молекулы контрольных точек (чекпойнт) CTLA-4 и PD-1. Данное открытие послужило основанием для разработки группы препаратов иммунотерапии чекпойнт-ингибиторов. Думаю, будущее в лечении онкологических заболеваний, а может, и профилактике – за лекарственной терапией. ☺



4-й Международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019)

ФАКТ PLUS МОСКВА

21–23 марта 2019 года, Москва, отель «Золотое кольцо»
www.anticoagulants.ru





Итоги Первого международного форума онкологии и радиологии

В Москве завершился беспрецедентный по своему масштабу Первый международный форум онкологии и радиологии. В мероприятии приняли участие свыше 2400 человек.

Первый международный форум онкологии и радиологии – крупнейшее мероприятие, значение которого трудно переоценить, причем не только для отрасли, но и для здравоохранения страны в целом. На конгрессах, сессиях, круглых столах, организованных в рамках форума, рассматривались актуальные вопросы, связанные с ранней диагностикой и лечением злокачественных новообразований, организацией онкологической службы, междисциплинарным взаимодействием специалистов и др.

Сегодня онкологические заболевания не считаются неизлечимыми, в то же время остаются в перечне самых страшных недугов. Согласно статистике, в России ежедневно заболевают раком 1600 человек, а ежегодно от него умирает свыше 300 000 пациентов.

Интерес к форуму не только профессионального медицинского сообщества, но и первых лиц государства обусловлен прежде всего тем, что снижение смертности от онкологических заболеваний в настоящее время одна из приоритетных государственных задач.

В майском указе Президента РФ обозначены конкретные цифры: к 2024 г. снизить смертность от новообразований до 185 случаев на 100 тыс. человек, то есть на 6%.

Как отметил в своем обращении к делегатам форума Президент РФ Владимир Владимирович ПУТИН, борьба с онкологическими заболеваниями является одним из приоритетных направлений современной медицины во всем мире. В ближайшие шесть лет в России будет реализована масштабная программа по профи-

лактике и лечению онкопатологии. Ее результатом должно стать увеличение продолжительности жизни людей. Для достижения этой цели планируются модернизация онкологических клиник, внедрение перспективных технологий и разработок, формирование единой комплексной системы – от ранней диагностики до современной качественной помощи пациентам.

Председатель Правительства РФ Дмитрий Анатольевич МЕДВЕДЕВ в обращении к участникам форума подчеркнул: «Все вы – уникальные специалисты, которые помогают пациентам преодолеть тяжелую болезнь и возвращают им надежду. Благодаря развитию медицинской науки, современной диагностике, применению новейших методов лечения многие онкологические заболевания успешно лечатся. Но рак по-прежнему остается одним из самых серьезных заболеваний в мире».

Проведение форума поддержала министр здравоохранения РФ Вероника Игоревна СКВОРЦОВА: «Снижение смертности от онкологических заболеваний – одна из первоочередных государственных задач. К ее решению привлечено не только медицинское сообщество, но и органы власти».

Министерством здравоохранения РФ подготовлена новая Национальная онкологическая программа до 2030 г., призванная совершить прорыв по всем направлениям – от профилактики и диагностики до лечения и реабилитации больных, расширить возможности использования высоких технологий и повысить их доступность в клинической практике. Затронув эту тему, д.м.н., академик РАН, генеральный директор Национально-

го медицинского исследовательского центра (НМИЦ) радиологии, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Андрей Дмитриевич КАПРИН констатировал: «Перед нашим профессиональным сообществом поставлены амбициозные задачи. Многие из наших коллег, присутствующие сегодня на форуме, неоднократно принимали участие в обсуждении при Министерстве здравоохранения РФ Национальной онкологической программы. И сегодня достигнуты большие успехи в лечении онкологических больных. Об этом свидетельствуют индикаторы качества онкологической службы, которые улучшаются с каждым годом». Конгрессы и сессии, состоявшиеся в рамках форума, вызвали огромный интерес у его участников. Так, на сессии «Онкоурология» эксперты проанализировали проблемы диагностики и лечения основных онкоурологических заболеваний – рака предстательной железы, мочевого пузыря и почки, заболеваемость которыми ежегодно увеличивается. Сессия «Новые технологии в хирургической онкогинекологии» была посвящена рассмотрению вопросов, возникающих между гинекологами и онкологами, а также анализу ошибок, допускаемых при выполнении лапароскопических операций. В ходе мероприятия прозвучали четкие алгоритмы лечения, позволяющие свести к минимуму врачебные ошибки.

Насыщенной дискуссиями и инновациями стала сессия «Онкофертильность». Новые подходы к организации онкологической помощи обсуждались в рамках дискуссион-



Здравоохранение сегодня

ного клуба с участием заведующих отделениями онкогинекологии онкологических диспансеров России.

В рамках форума состоялась научная сессия «Опухоли головы и шеи». Ее ключевой темой стал междисциплинарный подход к лечению рака гортаноглотки. Речь шла о робот-ассистированной хирургии головы и шеи, комплексном лечении метастатического рака щитовидной железы с поражением костей скелета, этапах хирургического лечения при эктопротезировании лица, эндоларингеальной хирургии рака складчатого отдела гортани, комплексной реабилитации пациентов после операций на ЛОР-органах.

На конгрессе Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов было затронуто немало острых проблем, в частности стандарты лучевой терапии в нейроонкологии. Участники конгресса особое внимание уделили инновациям в своей области онкологии и проблемам торакальной радиотерапии.

Кроме того, все желающие смогли пройти обучение в школе ESTRO. Преподаватели школы – ведущие радиологи мира, лекции и семинары которых в разных странах собирают многочисленные аудитории.

На конгрессе «Инновационные методики лечения заболеваний молочной железы» делегаты обсудили вопросы оптимизации системы обследования молочной железы с учетом «омоложения» рака, а также роль реконструктивно-пластической органосохраняющей эстетической хирургии в повышении качества жизни женщины.

В научной сессии «Будущие стратегии в онкологии» участвовали зарубежные гости.

На конгрессе, посвященном проблемам онкоортопедии, эксперты проанализировали тактику ведения пациентов с опухолевыми поражениями опорно-двигательного аппарата, в том числе лечение наиболее тяжелой категории больных с опухолями тазовых костей и позвоночника.

Ключевой темой еще одного конгресса стала торакоабдоминальная хирургия – одно из активно развива-

ющихся направлений онкологии. Акцент был сделан на малоинвазивных вмешательствах.

Дискуссии, разгоревшиеся на конгрессе организаторов здравоохранения в онкологии, касались структуры онкологической службы РФ, которая успешно функционирует с 1945 г. Участники конгресса затронули тему развития системы Федерального ракового регистра, вопросы правового обеспечения. Самое главное – конгресс выявил основные проблемы отрасли, такие как учет больных со злокачественными новообразованиями, определение сроков лечения от момента начала постановки диагноза. По итогам конгресса была принята резолюция по каждому затронутому вопросу. В ходе данного конгресса прозвучало сообщение о создании Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии, президентом которой стал Валерий Владимирович СТАРИНСКИЙ.

В конгрессе «Сестринское дело» приняли участие представители профессионального сообщества медицинских сестер из разных регионов России. Они обсудили перспективы развития профессии, эффективность использования медицинского персонала.

В рамках форума также состоялся VII Всероссийский конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», направленный прежде всего на междисциплинарное взаимодействие при раннем выявлении опухолевых заболеваний на основе инновационных разработок.

Участники научной сессии «Лучевые методы экспериментальной терапии и диагностики» рассмотрели инновационные радиофармпрепараты, новые методы получения радионуклидов для медицины. На мероприятии были озвучены результаты новейших биологических исследований.

Конгресс «Вопросы патоморфологии» был посвящен роли цитологии и патологической анатомии в диагностике опухолей и опухолеподобных процессов различных локализаций. Первоочередной целью конгресса стал анализ ошибок

в практике ведения больных. Эксперты сошлись во мнении, что современные патоморфологические методики снижают вероятность подобных ошибок.

Конгресс «Эндоскопическая диагностика и лечение ранних форм рака» включал два больших блока: первый – эндоскопические критерии ранних форм рака и признаки раннего рака, второй – основные подходы к эндоскопическому лечению онкологических заболеваний.

На конгрессе «Эндоваскулярная хирургия» эксперты представили результаты применения методик рентгенэндоваскулярной хирургии в лечении злокачественных новообразований по нескольким локализациям. В частности, в профессиональной аудитории рассмотрели итоги внутриартериальной химиоинфузии при раке молочной железы, возможности предоперационной эмболизации при лечении гипертанзивных опухолей позвоночника, суперселективную химиоэмболизацию опухолей прямой кишки в неадьювантном режиме.

В рамках конгресса по нейроонкологии был организован ряд лекций, докладов, дополненных интерактивным обсуждением сложных клинических случаев. Специалисты проанализировали тактику лечения первичных и вторичных опухолевых заболеваний центральной нервной системы, в частности методы современной терапии, включающие радиохирургию и комплексное лекарственное лечение.

Участникам форума представилась возможность посетить III Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба («Современные технологии в ядерной медицине: диагностика и лечение»).

Форум завершился торжественным заседанием с подведением итогов. А.Д. Каприн поблагодарил всех, кто участвовал в организации и проведении Первого международного форума онкологии и радиологии, и заверил, что встречи продолжатся.

Следующий форум соберет делегатов ровно через год. ☺

Источник: <http://forum-forlife.ru>

ОНКОЛОГИЯ



Почему рак молочной железы не повод опускать руки

В России стартовала всероссийская социальная кампания «Поднимите руки!», направленная на повышение информированности женщин о важности ранней диагностики рака молочной железы и оказание комплексной поддержки тем, у кого заболевание выявлено на поздних стадиях. Социальный проект, подготовленный компанией «Новартис» в партнерстве с ассоциацией онкологических пациентов «Здравствуй!», затронет большинство регионов Российской Федерации.

Как известно, при профилактическом осмотре маммолог просит женщину поднять руки. Так появилось название социального проекта «Поднимите руки!». Цель кампании, стартовавшей 10 октября 2018 г., – распространение в доступной форме информации о значимости ранней диагностики рака молочной железы, а также оказание комплексной поддержки пациенткам, у которых заболевание выявлено на более поздних стадиях. Организаторы проекта фармацевтическая компания «Новартис» и ассоциация онкологических пациентов «Здравствуй!» планируют провести информационную кампанию, направленную на повышение мотивации женщин пройти маммографическое обследование и при необходимости получить консультацию специалиста.

Рак молочной железы – наиболее частое злокачественное новообразование и одна из главных причин смертности у женщин. В России в 2017 г. это заболевание диагностировано более чем у 70 000 пациенток, причем почти у 30% из них заболевание выявлено на III–IV стадии¹, когда прогноз выживаемости менее оптимистичен.

По мнению Антона Владимировича СНЕГОВОГО, д.м.н., заведующего отделением амбулаторной химиотерапии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, при раке молочной железы, равно как и при любом другом злокачественном новообразовании, стадия, на которой выявлена опухоль, очень

важна для пациента с точки зрения выживаемости. Сегодня в арсенале врачей имеются подходы, позволяющие провести радикальное лечение, если заболевание диагностировано своевременно. При множественных метастазах в других органах рассчитывать на радикальное лечение не приходится, но вероятность достижения позитивных результатов существует всегда. Вариантов лечения много. Появляются новые препараты, снижающие агрессивность распространения заболевания. Поэтому сегодня метастатический рак молочной железы не повод опускать руки. Специалисты уверены, что женщины, у которых злокачественная опухоль выявлена на поздних стадиях, нуждаются в корректной информации о своем заболевании, а также во всесторонней поддержке. Так, в США уже в течение многих лет 13 октября отмечается день повышения осведомленности о метастатическом раке молочной железы.

Программа «Поднимите руки!» призвана информировать женщин о том, что регулярная маммография повышает шансы на их счастливое будущее и рак молочной железы, даже выявленный на поздней стадии, не приговор. Пациентки должны верить в себя. По словам Ирины Валерьевны БОРОВОВОЙ, президента ассоциации онкологических пациентов «Здравствуй!», участники ассоциации – онкологические больные, которые прошли путь от установления диагноза до ремиссии, через тяжелое многолетнее лечение, от отчаяния до веры. Они понимают, что подде-

ржка семьи, друзей и таких же, как они, – важная составляющая эффективности лечения. Именно поэтому ассоциация, обладая ресурсами общественных организаций, врачей, психологов, юристов и представителей бизнеса, стала одним из инициаторов кампании «Поднимите руки!». Ядро программы – сайт podnimite-ruki.ru, содержащий всю необходимую информацию для женщин, которые хотят узнать больше о раке молочной железы и о том, где и когда можно пройти бесплатное обследование и получить консультацию специалиста. Еще один раздел сайта предназначен для тех, у кого диагностировано это злокачественное новообразование. В данном разделе содержится информация о современных методах лечения и реабилитационных мероприятиях. Сайт предоставляет возможность получить психологическую помощь и ознакомиться с историями пациенток, которые не опустили руки, боролись и победили болезнь.

Что делать тем, кому поставлен диагноз метастатического рака молочной железы? «Ни в коем случае не отчаиваться, – считает Наталья Андреевна КОЛЕРОВА, генеральный менеджер департамента онкологических препаратов „Новартис“, – продолжать лечение, сотрудничать с врачом в поисках новых решений в рамках доказательной медицины. Мы призываем не опускать руки, ведь вера в себя – это тоже значительная составляющая эффективного лечения. Мы вместе с врачами готовы оказывать пациенткам всестороннюю поддержку».

Источник: www.novartis.ru

¹ Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

30 ноября,
1–2 декабря 2018



СЫГРАННЫЙ ОРКЕСТР СПЕЦИАЛИСТОВ – ГАРМОНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

КОНГРЕСС «PRO9» КОНГРЕСС БЕРЕМЕННЫХ 2018



Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

Организаторы

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России

Формат участия

Пленарное заседание, дискуссионные панели, экспертные диалоги. В рамках конгресса пройдет специализированная выставка, на которой ведущие компании-производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки в области репродуктивного здоровья, акушерства и гинекологии.

Основные темы

- Актуальные вопросы акушерско-гинекологической службы
- Маммология в репродукции
- Текущее состояние неонатологии и педиатрии
- Московская педиатрия – вчера, сегодня, завтра
- Приоритет – здоровье детей
- ЭКО. Проблема XXI века
- Анестезия и реанимация в неонатологии
- Пластическая хирургия и эстетическая косметология на стыке специальностей
- Неврология и эндокринология в фокусе акушерства и гинекологии
- Онкогинекология – особенности современной диагностики и терапии

РЕКЛАМА

Конгресс-оператор



+7 (495) 419-08-68
info@kstinterforum.ru

PRO9.RU



Областной
онкологический
диспансер,
Иркутск

Неoadъювантная терапия пациентки с ранним HER2-позитивным раком молочной железы: эффективность комбинации пертузумаба, трастузумаба, доцетаксела

С.С. Сидорова, Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, Е.А. Рыбкина,
Н.А. Кравченко, Е.В. Панферова

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s_koninina@mail.ru

Появление новых эффективных препаратов для лечения больных раком молочной железы, с одной стороны, расширяет возможности терапии, с другой – создает некоторые сложности при определении последовательности назначений или формировании новых комбинаций препаратов. Наиболее успешной признана комбинация пертузумаба и трастузумаба – двух моноклональных антител, имеющих разные точки приложения, но обладающих высоким синергизмом.

Ключевые слова: ранний HER2-позитивный рак молочной железы, неoadъювантная таргетная терапия, трастузумаб, пертузумаб

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире и в России. В 2017 г. показатель распространенности заболевания составил 456,6 на 100 тыс. населения. В 2017 г. зарегистрировано свыше 64,5 тыс. новых случаев заболевания РМЖ. Из них доля раннего РМЖ составила 91,5% [1]. Общая и бессобытийная выживаемость при раннем РМЖ зависит не только от стадии заболевания, но и от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Основным фактором высокого риска рецидива является гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) на поверхности опухолевой клетки [2]. План лечения также зависит от молекулярно-биологического подтипа РМЖ и стадии заболевания. Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO, неoadъювантная лекарственная терапия улучшает безрецидивную и общую выживаемость (ОВ) лишь в случае достижения полного патоморфологического ответа [3].

Анализ результатов крупных клинических испытаний с доступными данными о полном морфологическом ответе (pCR) показал, что стандартные режимы химиотерапии (антрациклины + таксаны) не демонстрируют достоверных отличий при проведении в пред- и послеоперационный период [4].

Добавление трастузумаба (Герцептин – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело против HER2 [5]) к стандартным режимам химиотерапии в неoadъювантном режиме в рамках исследования NOAH значительно увеличивало частоту объективного ответа на лечение – 81 против 73% ($p=0,18$) и частоту полных патоморфологических ответов до 43 против 23% ($p=0,002$) [6]. К сожалению, примерно у 15% больных HER2-положительным РМЖ отмечается первичная или приобретенная резистентность к трастузумабу [7]. С целью преодоления одного из механизмов резистентности к трастузумабу разработано еще одно моноклональное антитело – пертузумаб (Перьера). Пертузумаб связывается с доменом II

HER2, блокируя лиганд-индуцированную HER2/HER3-гетеродимеризацию (то есть удвоение рецепторов и, как следствие, их активацию) [8].

В исследовании NeoSphere изучали достижение полного патоморфологического ответа при назначении комбинации трастузумаба и доцетаксела с пертузумабом в неoadъювантном режиме. Полный патоморфологический ответ в группе пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом регистрировался практически в два раза чаще, чем в группе стандартной терапии трастузумабом и доцетакселом. Частота pCR – 45,8% [9].

На основании проведенных клинических исследований получено разрешение на использование данной схемы в клинической практике и ее включение в схему стандартного лечения в соответствии с рекомендациями NCCN [10].

Клинический случай

Пациентка М. 1954 года рождения обратилась в Иркутский областной онкологический диспансер в июне 2016 г. с жалобами на боли, наличие опухолевидного образования в правой молочной железе. В ходе обследования выявлен опухолевый узел в центральном квадранте правой молочной железы размером до 18 × 14 мм. Гистологически – инвазивная карцинома неспецифицированного типа. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновых срезах обнаружена рецептор-позитивная инвазивная опухоль молочной железы: прогестерон – 0 баллов, эстроген – 5 баллов с положительным статусом по HER2/neu 3+ (Ventana). Индекс пролифера-



ции Ki-67 до 40%. В пунктате лимфоузла правой подмышечной области обнаружены структуры метастатической аденокарциномы. Патогенные мутации в гене BRCA-1 (185delAG, 5382insC, 300 T>G (Cys61Gly), 4153 delA, 3819delG TAAA, 3875delG TCT, 2080 delA) и гене BRCA-2 (6174delT) не выявлены.

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России, проведено лечение: шесть циклов доцетаксела 75 мг/м² внутривенно в 1-й день один раз в три недели + карбоплатин AUC-6 внутривенно в 1-й день один раз в три недели + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) внутривенно в 1-й день один раз в три недели + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) внутривенно в 1-й день один раз в три недели. На фоне лечения достигнут полный ответ. При обследовании после окончания неoadъювантной терапии образований в правой молочной железе и поражения подмышечных лимфоузлов не выявлено.

Второй этап предусматривал проведение мастэктомии по Маддену справа. При патоморфологическом исследовании в центральном секторе умеренно плотный тяж, достоверно опухоль не определяется. Достигнут лечебный патоморфоз опухоли 4-й степени. Поражения подмышечных лимфоузлов также не выявлено. На третьем этапе проведен курс лучевой терапии классическим фракционированием на парастермальную, шейно-надключичную, подключичную область справа СОД 44 Гр. Далее проводилась терапия трастузумабом 6 мг/кг, 18 введений. Назначена гормонотерапия тамоксифеном 20 мг/сут в течение пяти лет. Нежелательных явлений, связанных с лечением, за исключением нейтропении 2–3-й степени во время неoadъювантной терапии, не зафиксировано. Пациентка находится под наблюдением на протяжении 27 месяцев, признаки прогрессирования отсутствуют.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует успешное проведение неoadъювантной терапии. Достижение полного клинического и патоморфологического ответа позволяет наде-

яться на длительный бессобытийный период.

В Иркутском областном онкологическом диспансере в рутинную клиническую практику давно вошло определение рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2-статуса) на поверхности опухолевых клеток иммуногистохимически и определение амплификации гена HER2/неу методом FISH-гибридизации. Определение молекулярно-биологического подтипа опухоли молочной железы, а также индекса пролиферации Ki-67 является необходимым для прогнозирования заболевания, подбора адекватной противоопухолевой, в том числе таргетной, терапии [2]. При раннем РМЖ особое значение приобретает неoadъювантная терапия. Увеличения медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования можно добиться только при полном патоморфологическом ответе на терапию. Таким образом, для проведения неoadъювантного лечения необходимо подбирать наиболее эффективную схему. Кроме того, важно обозначить факторы, при наличии которых достижение pCR будет более вероятным [11]. Эффективность трастузумаба, добавленного к стандартной химиотерапии в неoadъювантном режиме при раннем HER2-позитивном РМЖ, изучали в рамках рандомизированного исследования NOAH. 228 пациентов получали химиотерапевтическое лечение: три цикла доксорубицина и паклитаксела, четыре цикла паклитаксела, три цикла «циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил» с добавлением или без добавления трастузумаба. При добавлении трастузумаба не только достоверно увеличивалась частота полных патоморфологических ответов до 81%, но и улучшался показатель бессобытийной трехлетней выживаемости – 71 против 56% в группах без трастузумаба [6].

Трастузумаб связывается с субдоменом IV HER2-рецептора, маркирует опухолевую клетку для распознавания естественными лимфоцитами-киллерами, а также нарушает работу сигнал-транскрипторных систем внутри клетки, что приводит к прекращению роста клетки и апоптозу [12]. Пертузумаб связывается с внеклеточным доменом II рецептора HER2

опухоли и препятствует димеризации (образованию пар) рецепторов. Пертузумаб и трастузумаб имеют разные точки приложения на рецепторе HER2. Понимание механизма действия пертузумаба позволяет предположить, что пертузумаб и трастузумаб должны использоваться одновременно для блокирования различных субдоменов рецептора HER2 и прерывания нескольких сигнальных путей [8]. В крупном многоцентровом открытом рандомизированном клиническом исследовании II фазы NeoSphere (NCT00545688) изучали эффективность пертузумаба и/или трастузумаба в комбинации с препаратами из группы таксанов в качестве неoadъювантной терапии. Доказана достоверно более высокая эффективность комбинации «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел».

417 пациентов с ранним HER2-позитивным РМЖ были рандомизированы на четыре группы по четыре цикла терапии комбинациями:

- 1) трастузумаб + доцетаксел;
- 2) пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел;
- 3) пертузумаб + трастузумаб;
- 4) пертузумаб + доцетаксел.

Наибольшая частота полного патоморфологического ответа наблюдалась в группе триплета – 45,8%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 84%. При этом частота нежелательных явлений была сопоставима во всех группах [9]. Следует отметить, что частота pCR была на высоком уровне не только при использовании комбинаций цитотоксической терапии с таргетным агентом (доцетаксел + трастузумаб – 29%, доцетаксел + пертузумаб – 24%), но и в группе комбинации «трастузумаб + пертузумаб» (16,8%). То есть добиться полного ответа опухоли удалось без применения цитостатиков. Интересно, что полный патоморфологический ответ во всех группах чаще отмечался у пациенток с эстроген-отрицательным рецепторным статусом [9].

Еще одно крупное многоцентровое рандомизированное исследование II фазы TRYPHAENA (NCT00976989) было посвящено оценке токсичности, прежде всего кардиологической, при добавлении комбинации «пертузумаб + трастузумаб» к одному из трех неoadъювантных режимов:



- 1) одновременное применение Перьеты, Герцептина и антрациклин-содержащей химиотерапии;
- 2) антрациклин-содержащая химиотерапия с последующим назначением Перьеты и Герцептина;
- 3) в отсутствие антрациклинов назначение анти-HER2-препаратов одновременно с карбоплатином и доцетакселом [13].

Какого-либо достоверного различия между группами не установлено. Ни в одной из исследуемых групп не зарегистрировано нежелательных явлений со сто-

роны сердечно-сосудистой системы [13].

Актуальным остается вопрос эскалации и деэскалации в терапии раннего РМЖ. Как показывает анализ данных международных исследований, назначение в неoadъювантном режиме комбинации пертузумаба, трастузумаба, доцетаксела наиболее оправданно в случае раннего РМЖ при наличии факторов неблагоприятного прогноза: размер опухоли более 2 см, метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов, эстроген-негативный статус опухоли, высокий индекс пролиферации Ki-67 [10].

Выводы

В настоящее время активно проводятся фармакоэкономические исследования пертузумаба, поскольку его применение в неoadъювантном режиме является не только более эффективной, но и более затратной опцией. Однако с учетом увеличения выживаемости без прогрессирования использование в России двойной таргетной терапии в неoadъювантном режиме у пациенток с HER2+ РМЖ представляется экономически целесообразным [14]. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. С. 114–117, 198–199.
2. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy // *Oncologist*. 1998. Vol. 3. № 4. P. 237–252.
3. 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.
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Неoadъювантное лечение HER2-позитивного рака молочной железы // *Фарматека*. 2016. № 8 (321). С. 14–16.
5. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // *Science*. 1987. Vol. 235. № 4785. P. 177–182.
6. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9712. P. 377–384.
7. Nahta R., Esteva F.J. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance // *Breast Cancer Res*. 2006. Vol. 8. № 6. P. 215.
8. Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F. et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
9. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. 2012. Vol. 13. № 1. P. 25–32.
10. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R. et al. Breast Cancer Version 2.2015 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2015. Vol. 13. № 4. P. 448–475.
11. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. 2014. Vol. 384. № 9938. P. 164–172.
12. Hudis C.A. Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 357. № 1. P. 39–51.
13. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA) // *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. Suppl. 24. P. 112s.
14. Косторов В.А., Семиглазова Т.Ю., Павлыш А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты неoadъювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы // *Медицинский совет*. 2018. № 10. С. 140–145.

Neoadjuvant Therapy of a Patient with Early HER2-Positive Breast Cancer: Efficacy of Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel Combination

S.S. Sidorova, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.A. Rybkina, N.A. Kravchenko, Ye.V. Panfyorova

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Svetlana Sergeevna Sidorova, s_koninina@mail.ru

The emergence of new effective drugs used in patients with breast cancer, on the one hand, broaden the possibilities of treatment, on the other – creates some difficulties in detecting the appointments sequence or the formation of new drugs combinations. The combination of pertuzumab and trastuzumab – two monoclonal antibodies with different points of application, but with high synergism – was recognized as the most successful.

Key words: early HER2-positive breast cancer, neoadjuvant targeted therapy, trastuzumab, pertuzumab



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

IX

M O S C O W

15-17 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2018

M O S C O W

International
Interdisciplinary
Congress

Международный
междисциплинарный
конгресс

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, д. 2/1, стр. 6





Областной
онкологический
диспансер,
Иркутск

Применение Т-DM1 (Кадсила) при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы

С.С. Сидорова, Е.В. Панферова, Д.М. Пономаренко,
Д.Ю. Юкальчук, Е.А. Рыбкина, Е.В. Середкин

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s_koninina@mail.ru

На клиническом примере рассмотрена эффективность трастузумаба эмтанзина во второй линии терапии у пациентки с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы. В отличие от стандартной комбинации лапатиниба и капецитабина терапия трастузумабом эмтанзином редко сопровождается нежелательными явлениями 3–4-й степени, хорошо переносится, увеличивает время до прогрессирования. Применение трастузумаба эмтанзина в третьей линии позволяет увеличить медиану общей выживаемости.

Ключевые слова: метастатический HER2-позитивный рак молочной железы, таргетная терапия второй линии, трастузумаб эмтанзин, Т-DM1

Введение

Среди злокачественных новообразований рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему удерживает ведущие позиции как в России, так и за рубежом. В 2016 г. в общей структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации РМЖ занимал второе место после рака кожи (11,5 и 12,5% соответственно). На долю меланомы приходилось 14,2% [1]. РМЖ считается ведущей онкологической патологией (21,0%) у женского населения РФ [1]. В России в 2017 г. с впервые установленным диагнозом РМЖ поставлено на учет 64 798 пациенток, из них 9330 – в Сибирском федеральном округе, 1235 – в Иркутской области [2]. При этом примерно в 30% случаев имела место III или IV стадия заболевания [2]. Кроме того, достаточно высоким остается показатель смертности от РМЖ – 14,61% [2].

К основным факторам неблагоприятного прогноза при метастатическом РМЖ относится избыточная экспрессия рецептора HER2 – трансмембранного рецептора с активностью тирозинкиназы, что является результатом амплификации гена HER2 в 17-й хромосоме [3].

Больные HER2-позитивным метастатическим РМЖ (mPMЖ) должны получать таргетную анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией [4]. В отсутствие специфического лечения медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) составляет 4,6 и 20,3 месяца соответственно.

Трастузумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором HER2 на поверхности опухолевых клеток. Добавление трастузумаба к химиотерапии первой линии увеличивает ВБП и ОВ до 7,4 и 25,1 месяца соответственно [5]. При первом прогрессировании на фоне терапии трастузумабом необходима смена химиотерапии или гормонотерапии, причем терапия трастузумабом может быть продолжена [4]. Для лечения mPMЖ, резистентного к трастузумабу, обычно назначают комбинацию лапатиниба и капецитабина [4, 6]. В рандомизированном исследовании III фазы EGF100151 сравнивали эффективность комбинации лапатиниба и капецитабина с эффективностью монотерапии трастузумабом в первой линии после адъювантной терапии трастузумабом. Именно

комбинация лапатиниба и капецитабина позволила достичь статистически значимой разницы в отношении как ВБП (24,4 против 18,6 недели), так и ОВ (71,4 против 56,6 недели) [7]. В то же время медиана общего ответа достоверно не различалась в обеих группах (77,1 против 80,9 недели) [7].

Кроме того, пациентам с распространенным HER2-позитивным mPMЖ при прогрессировании заболевания во время или в течение шести месяцев после завершения терапии с использованием трастузумаба и препаратов из группы таксанов (последовательно или в комбинации) назначают препарат Кадсила (трастузумаб эмтанзин, Т-DM1) в монорежиме 3,6 мг/кг внутривенно каждый 21 день [4].

Кадсила (Т-DM1) – принципиально новый препарат для лечения HER2-позитивного РМЖ. В состав препарата входят трастузумаб и цитотоксический агент эмтанзин, стабилизирующий микротрубочки и способный ингибировать деление клеток и индуцировать их гибель [8]. Механизм действия Т-DM1 заключается в следующем. Препарат достигает HER2-позитивной опухолевой клетки-мишени и специфически связывается с HER2-рецептором. Цитотоксический агент высвобождается внутрь опухолевой клетки, избавляя неопухолевые клетки от повреждений [9].

В крупном международном рандомизированном открытом исследовании III фазы EMILIA (2013 г.) сравнивали эффективность трастузумаба эмтанзина в режиме монотерапии и комбинации лапатиниба и капецитабина во второй линии анти-HER2-терапии. Результаты исследования послужили основанием для регистрации в России 31 октября 2014 г. препарата трастузумаб эмтанзин во второй линии распространенного HER2-позитивного РМЖ [10] под на-



званием Кадсила® (Kadcyla®) [4]. Препарат включен в практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного РМЖ.

Клинический случай

Пациентка Е. 1982 года рождения обратилась в Иркутский областной онкологический диспансер 17 апреля 2013 г. На основании проведенного обследования установлен диагноз рака левой молочной железы – T1N3M0, стадия IIIc. Цитологические подтверждено метастатическое поражение подмышечных узлов слева и подключичного лимфатического узла справа. При иммуногистохимическом исследовании опухоли левой молочной железы на парафиновых срезах выявлено отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогена. Реакция антител с рецепторами HER2/neu 2+. Методом FISH (fluorescence in situ hybridization, флуоресцентная гибридизация *in situ*) выявлена амплификация гена HER2. Проведено комплексное лечение:

- ✓ первый этап: восемь циклов монокимиотерапии доцетакселом 75 мг/м²;
- ✓ второй этап: лучевая терапия классическим фракционированием СОД 46 Гр;
- ✓ третий этап: радикальная мастэктомия по Маддену слева. Морфологически подтверждена инвазивная протоковая карцинома с множественными опухолевыми эмболами. Лечебный патоморфоз 1-й степени;
- ✓ четвертый этап: еще четыре цикла адьювантной химиотерапии, затем последовательно таргетная терапия Герцептином, четыре введения.

Комплексное лечение завершено 25 августа 2014 г. В марте 2015 г. в толще левой грудной мышцы – рецидивный рост, метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов справа. Проведена терапия трастузумабом в комбинации с препаратом из группы таксанов. Лечение сопровождалось гематологической токсичностью 4-й степени. В результате достигнут полный ответ. На протяжении 19 месяцев пациентка получала поддерживающую терапию Герцептином в монорежиме. На фоне лечения появился очаг в ниж-

ней доле правого легкого, увеличился подключичный лимфоузел справа. Выполнена эксцизионная биопсия подключичного лимфоузла. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновых срезах обнаружена рецептор-негативная инвазивная опухоль молочной железы: прогестерон – 0 баллов, эстроген – 0 баллов с положительным статусом по HER2/neu 3. Индекс пролиферации Ki-67 до 90%. На консилиуме врачей Иркутского областного онкологического диспансера принято решение о назначении пациентке препарата Кадсила (трастузумаб эмтанзин) во второй линии терапии в дозе 3,6 мг/кг внутривенно один раз в 21 день. На текущий момент проведено 24 цикла терапии препаратом Кадсила, достигнут полный ответ. Пациентка ведет активный образ жизни. Нежелательных явлений, связанных с терапией, не зарегистрировано. Планируется продолжение терапии препаратом Кадсила до прогрессирования.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику анти-HER2-терапии позволило значительно улучшить результаты лечения прогностически неблагоприятной группы больных РМЖ с гиперэкспрессией рецептора HER2 на поверхности опухолевых клеток [3]. Определение экспрессии HER2/neu на поверхности опухолевой клетки является обязательным в повседневной клинической практике и позволяет идентифицировать больных, нуждающихся в анти-HER2-терапии [3]. Назначение трастузумаба в адьювантной терапии позволило пациентке Е. прожить семь месяцев без прогрессирования заболевания. В целом это соответствует данным ряда рандомизированных исследований Герцептина, таких как HERA [5].

В первой линии терапии пациентке назначили комбинацию трастузумаба и препарата из группы таксанов, согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению инвазивного РМЖ [4]. Достигнутый полный ответ сохранился в течение 19 месяцев. Однако лечение сопровождалось гематологической и эметогенной токсичностью 3–4-й степени, что требовало пролонгирования гос-

питализации, проведения длительной и дорогостоящей терапии.

Прогрессирование заболевания на фоне терапии трастузумабом является показанием для назначения анти-HER2-терапии второй линии. Поскольку полное выздоровление при метастатическом РМЖ невозможно, основная задача терапии – сохранить качество жизни пациента [11]. В данном случае предпочтительным оказалось назначение трастузумаба эмтанзина. Уникальный механизм действия T-DM1 обусловлен эффектом обоих компонентов. DM1 действует аналогично винкоалкалоидам, но токсичнее их в 100 раз [12]. Трастузумаб, связываясь с субдоменом IV HER2-рецептора, маркирует опухолевую клетку для распознавания естественными лимфоцитами-киллерами. Кроме того, трастузумаб нарушает работу сигнал-трансдукторных систем внутри клетки, что приводит к прекращению роста клетки и апоптозу [12].

В крупном международном рандомизированном открытом исследовании III фазы (EMILIA, 2013 г.) сравнивали эффективность трастузумаба эмтанзина в режиме монотерапии и комбинации лапатиниба и капецитабина во второй линии анти-HER2-терапии. Результаты исследования подтвердили эффективность трастузумаба эмтанзина. Выявлено статистически достоверное различие медианы ОБ и медианы ВВП в группе монотерапии T-DM1. В группе монотерапии трастузумабом эмтанзином медианы ВВП и ОБ достигли 9,6 и 30,9 месяца соответственно. В группе комбинации лапатиниба и капецитабина аналогичные показатели составили 6,4 и 25,1 месяца [10]. При этом частота нежелательных явлений 3–4-й степени, требовавших коррекции доз препаратов, была достоверно ниже в группе T-DM1 [10].

Благодаря избирательному действию T-DM1 на опухолевые клетки частота нежелательных явлений 3–4-й степени значительно меньше, чем при использовании других препаратов [13]. В крупном рандомизированном многоцентровом открытом исследовании III фазы (TH3RESA, 2014 г.) сравнивали эффективность терапии препаратом Кадсила в монорежиме и терапии по выбору лечащего врача у паци-

Онкология



енток с HER2-позитивным метастатическим РМЖ, ранее получавших лечение как Герцептином, так и лапатинибом [13]. Медиана ВВП составила 6,2 месяца в группе препарата Кадсила и 3,3 месяца в группе терапии по выбору лечащего врача [13]. Пациенткам группы терапии по выбору лечащего врача при прогрессировании заболевания также назначался препарат Кадсила в монорежиме, что позволи-

ло увеличить ОВ в обеих группах [13]. Следовательно, T-DM1 подходит для применения не только во второй, но также в третьей и последующих линиях терапии.

Заключение

В рассмотренном клиническом случае препарат Кадсила продемонстрировал эффективность во второй линии терапии метастатического

HER2-позитивного РМЖ, прогрессирующего на фоне терапии trastuzumabом. Продолжительность жизни пациентки с момента прогрессирования заболевания составила 20 месяцев. Признаки прогрессирования не обнаружены. При этом отсутствие тяжелых нежелательных явлений позволяет больной вести привычный образ жизни, сохранять социальный статус, продолжать терапию. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. С. 114–117.
3. Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy // *Oncologist*. 1998. Vol. 3. № 4. P. 237–252.
4. 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.
5. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 344. № 11. P. 783–792.
6. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 355. № 26. P. 2733–2743.
7. Cameron D., Casey M., Oliva C. et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial // *Oncologist*. 2010. Vol. 15. № 9. P. 924–934.
8. Peddi P.F., Hurvitz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer // *Future Oncol*. 2013. Vol. 9. № 3. P. 319–326.
9. Lambert J.M., Chari R.J. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer // *J. Med. Chem*. 2014. Vol. 57. № 16. P. 6949–6964.
10. Welslau M., Diéras V., Sohn J.H. et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer // *Cancer*. 2014. Vol. 120. № 5. P. 642–651.
11. Дамян Г.А., Семизлазов В.Ф., Криворотько П.В. и др. Новые перспективы применения препарата Кадсила® при раке молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015. Т. 11. № 4. С. 46–53.
12. Junttila T.T., Li G., Parsons K. et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat*. 2011. Vol. 128. № 2. P. 347–356.
13. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15. № 7. P. 689–699.

The Use of T-DM1 (Kadsila) in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer

S.S. Sidorova, Ye.V. Panfyorova, D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, Ye.A. Rybkina, Ye.V. Seredkin

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Svetlana Sergeevna Sidorova, s_koninina@mail.ru

On a clinical example the efficiency of trastuzumab emtansine in the second line of therapy in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer is discussed. Unlike the standard combination of lapatinib and capecitabine, trastuzumab emtansine therapy is rarely accompanied by adverse events of the 3rd-4th degree, is well tolerated and increases the time till progression. The use of trastuzumab emtansine in the third line helps to increase the median overall survival.

Key words: metastatic HER2-positive breast cancer, targeted second-line therapy, trastuzumab emtansine, T-DM1

Опыт применения палбоциклиба при метастатическом раке молочной железы

И.И. Андряшкина

Адрес для переписки: Ирина Ивановна Андряшкина, i.andreyashkina@mknc.ru

Как показал метаанализ рандомизированных клинических исследований, гормональная терапия обеспечивает сравнимую с химиотерапией продолжительность жизни и характеризуется значительно меньшей токсичностью, однако несколько уступает по частоте объективного ответа. В статье представлен опыт применения палбоциклиба в реальной популяции больных метастатическим раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормональная терапия, рецепторы эстрогенов, химиотерапия

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) может характеризоваться длительным торпидным течением. Считается, что благоприятный клинический прогноз имеет гормонозависимый HER2-негативный подтип опухоли. Вместе с тем в подавляющем большинстве случаев при люминальном HER2-негативном мРМЖ развивается резистентность к препаратам эндокринной терапии. При этом медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании любой схемы гормонотерапии первой линии не превышает одного года, а медиана общей выживаемости достигает почти трех лет [1–9].

Добавление ингибитора mTOR эверолимуса к экземестану у пациенток с положительным по гормональным рецепторам (ГР+) HER2-негативным мРМЖ, прогрессирующим на фоне применения нестероидных ингибиторов ароматазы, существенно не изменило ситуацию: увели-

чилась ВБП (отношение рисков (ОР) 0,43; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,54; $p < 0,001$), но статистически значимого увеличения продолжительности жизни не произошло [10]. Важным достижением в гормонотерапии ГР+ мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK). Как следствие – создание первого ингибитора CDK – палбоциклиба [11, 12].

Комбинация палбоциклиба с летрозолом или фулвестрантом принципиально улучшила результаты первой и второй линий гормонотерапии у больных ГР+ мРМЖ, преодолев плато терапевтических возможностей и обеспечив достижение ВБП более двух лет [13, 14].

Высокая эффективность комбинации палбоциклиба и летрозола в первой линии терапии ГР+ мРМЖ подтверждена в крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы

PALOMA-2 с участием 666 пациенток. Медиана ВБП в группе комбинации летрозола и палбоциклиба значительно превысила таковую в группе монотерапии летрозолом – 27,6 и 14,5 месяца соответственно ($p < 0,001$). Выигрыш зарегистрирован во всех подгруппах пациенток независимо от возраста, статуса по шкале ECOG, локализации метастазов, предшествующей химио- или гормонотерапии, а также периода с момента окончания адъювантного лечения до рецидива болезни [13, 15].

В масштабном РКИ PALOMA-3 при добавлении палбоциклиба к фулвестранту у 521 пациентки с ГР+ HER2-негативным мРМЖ, получившей предшествующую терапию, медиана ВБП достигла 11,2 месяца. В группе монотерапии фулвестрантом данный показатель составил 4,6 месяца (ОР 0,50; 95% ДИ 0,40–0,62; $p < 0,0001$). Частота объективного ответа (ЧОО) у больных с измеряемыми очагами достигла 24,6 и 10,9% соответ-



Основные характеристики групп наблюдения

Подгруппа	Палбоциклиб + любой ингибитор ароматазы (n = 91)	Палбоциклиб + фулвестрант (n = 19)
Балл по шкале ECOG:		
▪ 0	84	13
▪ 1	7	6
Возраст:		
▪ младше 65 лет	78	12
▪ старше 65 лет	13	7
Раса:		
▪ азиатская	2	0
▪ неазиатская	89	19
Рецепторный статус:		
▪ ER+; PR+	89	14
▪ иной	2	5
Метаастазы в печени или легких, в том числе сочетанные:		
▪ нет	27	10
▪ есть	64	9
Только костное поражение:		
▪ да	27	11
▪ нет	64	8
Предшествующая гормонотерапия:		
▪ ингибиторы ароматазы	50	8
▪ тамоксифен и экземестан	36	10
▪ нет	5	1
Предшествующая химиотерапия:		
▪ нет	50	11
▪ да	41	8

Примечание. ER+ – эстроген-положительный. PR+ – прогестерон-положительный.

ственно ($p = 0,0012$). Клинический выигрыш имел место в 64 и 36% случаев соответственно ($p < 0,0001$) [14].

Таким образом, в РКИ III фазы, посвященных оценке эффективности палбоциклиба в комбинации со стандартной гормональной терапией, комбинированная стратегия имела преимущества перед гормонотерапией.

Материал и методы исследования

Для оценки эффективности комбинированной терапии с применением палбоциклиба был проведен анализ данных пациенток с ГР+ HER2-негативным мРМЖ, проходивших обследование и получавших лечение в медицинских учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы. Период наблюдения составил 12 месяцев – с сентября 2017 г. по сентябрь 2018 г. Больные по-

лучали терапию палбоциклибом в стандартной дозе 125 мг один раз в сутки по схеме 3/1 в комбинации с любым ингибитором ароматазы либо фулвестрантом в дозах, одобренных к применению [16].

Результаты

Проведен анализ данных 110 пациенток с ГР+ HER2-негативным мРМЖ, получавших палбоциклиб в комбинации с гормонотерапией. Клинико-эпидемиологические характеристики приведены в таблице.

Эффективность палбоциклиба в комбинации с гормонотерапией В рамках настоящего анализа при медиане наблюдения 12 месяцев ЧОО во всей популяции пациенток в обеих комбинациях с ингибиторами ароматазы и фулвестрантом составила 43%, в подгруппе больных с измеря-

емыми очагами – 52%. В целом контроль роста опухоли, включавший объективный ответ и стабилизацию, зарегистрирован в 78% случаев. На момент анализа данных медиана ВВП в группе палбоциклиба в комбинации с любым ингибитором ароматазы не достигнута, более 90% пациенток продолжают получать терапию. Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования на предшествующей терапии обеспечил медиану ВВП 8,4 месяца, ЧОО у больных с измеряемыми очагами составила 24,6%, клинический выигрыш имел место в 64% случаев. Исходный менопаузальный статус пациенток не влиял на результаты терапии.

Переносимость палбоциклиба в комбинации с гормонотерапией

Основными нежелательными явлениями, обусловленными применением палбоциклиба, были нейтропения, лейкопения и тромбоцитопения. Случаев фебрильной нейтропении не зарегистрировано. Тем не менее из-за нежелательных явлений 3–4-й степени у 5% пациенток группы палбоциклиба и ингибитора ароматазы и 8% больных группы палбоциклиба и фулвестранта лечение прерывалось. Начало очередного цикла откладывалось у 27–32% пациенток. В 24% случаев потребовалось снижение дозы. Этот показатель оказался ниже аналогичных показателей, зарегистрированных в РКИ PALOMA-2 и PALOMA-3.

Заключение

Данные литературы и представленный клинический опыт демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость комбинированных режимов гормонотерапии с ингибиторами CDK 4/6 типа, в частности палбоциклибом. Подобные комбинации целесообразно применять уже в первых линиях терапии, прежде всего при наличии факторов



риска агрессивного течения ГР+ HER2-негативного мРМЖ (люминальный тип В опухоли, висцеральные и сочетанные метастазы, в том числе с множественными локусами метастазирования, предшествующая терапия цитостатиками). Палбощиклиб характеризуется управляемым профилем токсичности с предусмотренной схемой редукции доз и требует минимального мониторинга в ходе лечения. В данном наблюдении частота уменьшения дозы препарата из-за нежелательных явлений была ниже, чем в регистрационных клинических исследованиях. ☺

Литература

1. *Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. et al.* Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. № 25. P. 3069–3103.
2. *Wilcken N., Hornbuckle J., Ghera D.* Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 2. CD002747.
3. *Mauri D., Pavlidis N., Polyzos N.P., Ioannidis J.P.* Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. № 18. P. 1285–1291.
4. *Bonnetterre J., Thürlimann B., Robertson J.F. et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 22. P. 3748–3757.
5. *Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al.* Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 10. P. 2596–2606.
6. *Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al.* Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 11. P. 2101–2119.
7. *Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A. et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 136. № 2. P. 503–511.
8. *Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al.* Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American Trial // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 16. P. 3386–3395.
9. *Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al.* Fulvestrant, formerly ICI 182780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment // *Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 16. P. 3396–3403.
10. *Baselga J., Campone M., Piccart M. et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 6. P. 520–529.
11. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001 // www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine.
12. *Finn R.S., Dering J., Conklin D. et al.* PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro // *Breast Cancer Res.* 2009. Vol. 11. № 5. R77.
13. *Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 1925–1936.
14. *Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 4. P. 425–439.
15. *Finn R.S., Dieras V., Rugo H.S. et al.* Palbociclib (PAL) + letrozole (L) as first-line (1L) therapy (tx) in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): efficacy and safety across patient (pt) subgroups // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. Suppl. Abstr. 1039.
16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ибранса (палбощиклиб), РУ ЛП-003878.

Experience of Palbociclib Application in Metastatic Breast Cancer

I.I. Andreyashkina

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Irina Ivanovna Andreyashkina, i.andreyashkina@mknc.ru

As shown by the meta-analysis of randomized clinical trials, hormone therapy provides a life expectancy comparable with chemotherapy and is characterized by significantly lower toxicity, but slightly inferior in frequency of objective response. The article presents the experience of palbociclib application in the real population of patients with metastatic breast cancer.

Key words: breast cancer, hormone therapy, estrogen receptors, chemotherapy



Первая линия терапии распространенного гормонозависимого HER2- рака молочной железы. Интенсификация лечения

Д.М. Пономаренко

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

В статье обсуждается применение комбинации летрозолола и рибоциклиба в первой линии терапии диссеминированного гормонозависимого HER2- рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормонотерапия, ингибиторы ароматазы, ингибиторы CDK4/6

Введение

Рак молочной железы является одной из самых распространенных опухолей в мире [1]. В России в 2016 г. с впервые установленным диагнозом рака молочной железы поставлено на учет 68 547 пациентов [2]. Грубые показатели заболеваемости и смертности составили 87,09 и 28,27 на 100 тыс. женского населения соответственно, прирост заболеваемости за десять лет – 33,08% [2]. Ежегодно в Иркутской области рак молочной железы диагностируется более чем у 1200 женщин, около 10% из них на момент первичной диагностики имеют отдаленные метастазы [3, 4]. Несмотря на расширение знаний о молекулярно-генетических характеристиках рака молочной железы и развитие таргетной терапии, пятилетняя выживаемость пациенток с метастатическими формами рака остается около 27% [5]. После радикального лечения у 30% больных со стадией N- и до 70% со стадией N+ отмечаются рецидив и прогрессирование заболевания [6]. С появлением

отдаленных метастазов цель лечения меняется с выздоровления на увеличение выживаемости при сохранении удовлетворительного качества жизни [7].

Выбор терапии зависит от ряда молекулярно-генетических маркеров. До назначения лечения все больные должны пройти исследования рецепторов к стероидным гормонам – эстрогенам (РЭ) и прогестерону (РП), HER2, Ki-67, а в ряде случаев исследование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [7, 8].

Установлено, что в 33% случаев злокачественная опухоль молочной железы гиперэкспрессирует рецепторы HER2, в 71% – РЭ и/или РП. В 19% случаев опухоль может быть отнесена к трижды негативному раку с отсутствием экспрессии рецепторов гормонов и HER2 [9]. В первой линии при рецептор-негативном раке назначают химиотерапию, при гормонозависимой опухоли в отсутствие признаков висцерального криза – гормонотерапию [7, 8]. К гормонозависимым опухолям относятся новообразования с позитивной

экспрессией РЭ и/или РП в более чем 1% клеток опухоли. Медиана продолжительности ответа на первую линию гормонотерапии составляет от 11 до 16 месяцев [10, 11]. Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK4/6), включенные в схему лечения, способны повышать его эффективность [12].

Клинический случай

Пациентка З. 1972 года рождения обратилась в Иркутский областной онкологический диспансер в апреле 2014 г. В ходе обследования был диагностирован рак молочной железы T2N0M0, стадия IIА. При исследовании трюкат-биоптата первичной опухоли обнаружена рецептор-позитивная опухоль с отрицательным статусом HER2 1+. Индекс пролиферации Ki-67 7%.

2 июня 2014 г. выполнены радикальная кожноберегающая мастэктомия слева, одномоментная реконструкция левой молочной железы с эндопротезированием. Результаты гистологического исследования операционного материала: левая молочная железа с подмышечной клетчаткой, в центральном секторе, в толще, опухолевый узел молочно-белого цвета 2,5 × 1,5 см, при микроскопии в опухоли структуры инвазивной карциномы неспецифицируемого типа, в клетчатке три лимфатических узла 1–1,5 см обычного строения pT2N0G2.



В рамках комплексного лечения с 23 июня по 6 октября 2014 г. проведено шесть курсов химиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м², циклофосфан 600 мг/м²). 20 ноября 2014 г. выполнена операция – второй этап реконструкции левой молочной железы, эксплантация грудного экспандера, эндопротезирование имплантата ARION.

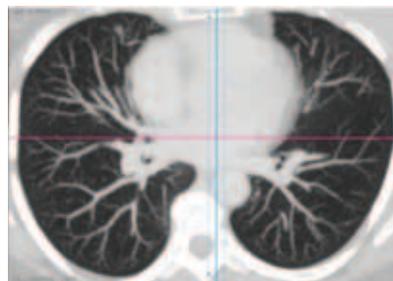
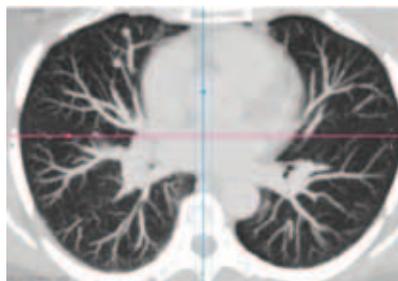
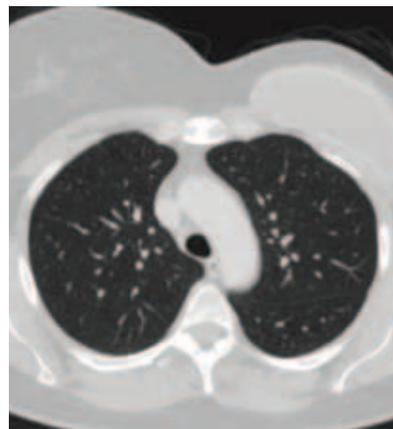
С ноября 2014 г. назначена адъювантная эндокринотерапия тамоксифеном 20 мг/сут ежедневно на протяжении пяти лет.

21 апреля 2016 г. проведены лапаротомия, ампутация матки с придатками по поводу миомы матки и гиперплазии эндометрия, удаление яичников выполнено с учетом возраста, гормонотерапии рака молочной железы и профилактики возможного рака яичников. Исследования BRCA-статуса не проводилось.

С мая 2017 г. появились сухой кашель, боли в грудной клетке, требовавшие регулярного приема анальгетиков. В июне 2017 г. пациентка обратила внимание на увеличение лимфатического узла в левой надключичной области. В июле 2017 г. обратилась к онкологу. При обследовании, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), выявлено прогрессирование заболевания: метастазы в плевре, легких и лимфатических узлах. Метастазирование в костную систему исключено на основании результатов остеогаммасцинтиграфии. Сопутствующей патологии не выявлено.

24 июля 2017 г. выполнена эксцизионная биопсия надключичного лимфатического узла слева.

При гистологическом исследовании в лимфоузле надключичной области слева размером до 1 см обнаружен метастаз аденокарциномы с солидно-железистыми структурами. Проведено иммуногистохимическое исследование на парафиновых срезах с антителами GCDPF-15, Mammaglobin, PЭ, PП. В клетках метастатической карциномы – положительные реакции с вышеперечисленными



Метастазы в правое легкое, костальную плевру справа, парастернальные и медиастинальные лимфатические узлы (слева, сентябрь 2017 г.) и полный регресс метастазов на фоне терапии рибоциклибом и летрозолом (справа, август 2018 г.)

маркерами. Реакция с HER2/неу негативная. Заключение: метастатическая рецептор-позитивная карцинома молочной железы. Тамоксифен в адъювантном режиме отменен в связи с генерализацией процесса. В общем и биохимическом анализе крови клинически значимых отклонений не выявлено. Результаты электрокардиограммы в пределах нормы, скорректированный интервал QT, рассчитанный по формуле Фридерика (QTcF), – 350 мсек. 8 сентября 2017 г. начато лечение в рамках клинического исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности комбинации в расширенной популяции пациентов CLEE011A2404 (NCT02941926): рибоциклиб (LEE011) в дозе 600 мг перорально ежедневно с 1-го по 21-й день цикла совместно с летрозолом 2,5 мг перорально ежедневно непрерывно длительно. Через восемь недель терапии нормализовалось общее состояние,

исчезли перечисленные выше жалобы. По данным МСКТ, в динамике (по состоянию на 28 ноября 2017 г., спустя два месяца терапии) достигнута частичная регрессия опухоли. При исследовании 20 февраля 2018 г. (через пять месяцев терапии) диагностирована полная регрессия опухоли, сохранявшаяся в сентябре 2018 г. (рисунок).

Из нежелательных явлений зарегистрированы кратковременная кожная сыпь, степень СТС АЕ 1, тошнота на первой неделе приема рибоциклиба, степень СТС АЕ 1. Нейтропения до 3-й степени СТС АЕ 1 продолжительностью менее семи дней отмечалась после первых двух циклов приема рибоциклиба и не потребовала снижения дозы.

Обсуждение

После проведенного в 2014 г. комплексного лечения в августе 2017 г. у пациентки диагностирован диссеминированный гор-

ОНКОЛОГИЯ



монозависимый рак молочной железы на фоне адъювантной терапии тамоксифеном. Больная находилась в состоянии постменопаузы после ампутации матки с придатками по поводу миомы матки и гиперплазии эндометрия. Удаление яичников выполнено с учетом возраста, гормоночувствительности рака молочной железы и профилактики возможного рака яичников. Исследование BRCA-статуса в тот период не проводилось. В такой ситуации назначается гормонотерапия. Возможными опциями могут быть высокие дозы фулвестранта 500 мг каждые четыре недели или ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан) в монорежиме [7, 8]. Данная терапия высокоэффективна, но у одних пациентов существует первичная резистентность, у других неминуемо развивается приобретенная. Медиана продолжительности ответа колеблется от 13,8 до 16,6 месяца [13].

Согласно данным клинического исследования FALCON, в отличие от анастрозола фулвестрант эффективен в отсутствие висцеральных метастазов.

При использовании новой группы препаратов ингибиторов CDK4/6 в терапии первой и последующих линий при гормоночувствительном HER2-негативном диссеминированном раке молочной железы были получены обнадеживающие результаты [12, 14–16]. В исследованиях MONALEESA2 и PALOMA2 при добавлении ингибитора CDK4/6 к ингибитору ароматазы увеличилась выживаемость без прогрессирования (ВБП) в первой линии. Так, на фоне применения комбинации

рибоциклиба и летрозола ВБП увеличилась с 16 до 25,3 месяца по сравнению с монотерапией летрозолом. При этом комбинация «рибоциклиб + летрозол» существенно увеличила медиану ВБП как у пациентов с предшествующей нео(адъювантной) эндокринотерапией (19,3 месяца), так и без нее (на момент среза данных медиана ВБП не была достигнута) [17]. Двухлетняя ВБП в группе рибоциклиба и летрозола составила 54,7%, в группе плацебо – 35,9% [18]. Аналогичные результаты получены при использовании другого ингибитора CDK4/6 – палбоциклиба в комбинации с летрозолом [19]. В более позднем исследовании рибоциклиба в комбинации с тамоксифеном или нестероидным ингибитором ароматазы и гозерелином у женщин в пременопаузе в качестве первой линии терапии при гормоночувствительном HER2-негативном раке (MONALEESA 7) были подтверждены ранее полученные данные [20].

Еще один ингибитор CDK4/6 абемациклиб в комбинации с летрозолом или анастрозолом также значительно увеличивает ВБП [21]. Но в настоящее время абемациклиб не зарегистрирован в России.

Доказана эффективность комбинаций CDK4/6-ингибиторов с фулвестрантом [22–24].

Назначенная нами комбинация рибоциклиба и летрозола оказалась высокоэффективной и привела к обратному развитию клинической симптоматики (кашель, боли в грудной клетке), отмене сопутствующей обезболивающей терапии и полной регрессии опухоли, по данным МСКТ с конт-

растированием, в соответствии с критериями RECIST 1.1, через 16 недель от начала терапии.

К наиболее частым нежелательным явлениям при терапии рибоциклибом относятся нейтропения и повышение уровней трансаминаз [17, 18, 25, 26]. Удлинение интервала QTcF – явление достаточно редкое: по данным клинического исследования MONALEESA-2 – 3,3% случаев. В рассматриваемой ситуации из негативных явлений зарегистрированы кожная сыпь, степень CTC AE 1, тошнота на первой неделе приема рибоциклиба, степень CTC AE 1. Нейтропения до 3-й степени CTC AE 1 продолжительностью менее семи дней отмечалась после первых двух циклов приема комбинации рибоциклиба и летрозола. Клинически значимых изменений на электрокардиограмме и удлинения интервала QTcF не зарегистрировано. В целом переносимость комбинации была хорошей. Снижения доз препаратов или модификации режима приема не требовалось.

Заключение

Препараты группы ингибиторов CDK4/6 значительно повышают эффективность первой линии терапии гормоночувствительного HER2-негативного распространенного рака молочной железы. Комбинация рибоциклиба и летрозола, зарегистрированная в России, характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Приведенный клинический случай демонстрирует новый потенциал лечения распространенного рака молочной железы с возможностью достижения полной ремиссии. ☺

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68. № 1. P. 7–30.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
4. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2018 // www.iOOD.ru.
5. National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) database. Cancer statistics: female breast cancer // seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Accessed September 21, 2018.



6. *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. vii11–19.
7. *Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли.* 2017. Т. 7. №3–с2. С. 105–133.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast cancer. Version 1.2018–March 20, 2018. NCCN.org // www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx. Accessed September 21, 2018.
9. *Jung S.Y., Rosenzweig M.* Sequential metastatic breast cancer chemotherapy: should the median be the message? // *Front. Public Health.* 2013. Vol. 1. ID49.
10. *Mouridsen H., Chaudri-Ross H.A.* Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer // *Oncologist.* 2004. Vol. 9. № 5. P. 497–506.
11. *Paridaens R.J., Dirix L.Y., Beex L.V. et al.* Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 30. P. 4883–4890.
12. *Xu H., Yu S., Liu Q. et al.* Recent advances of highly selective CDK4/6 inhibitors in breast cancer // *J. Hematol. Oncol.* 2017. Vol. 10. № 1. P. 97.
13. *Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet.* 2016. Vol. 388. № 10063. P. 2997–3005.
14. *Finn R.S., Aleshin A., Slamon D.J.* Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers // *Breast Cancer Res.* 2016. Vol. 18. № 1. P. 17.
15. *Knudsen E.S., Witkiewicz A.K.* The strange case of CDK4/6 inhibitors: mechanisms, resistance, and combination strategies // *Trends Cancer.* 2017. Vol. 3. № 1. P. 39–55.
16. *Vidula N., Rugo H.S.* Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for the treatment of breast cancer: a review of preclinical and clinical data // *Clin. Breast Cancer.* 2016. Vol. 16. № 1. P. 8–17.
17. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al.* Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 18. P. 1738–1748.
18. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al.* Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2017. Abstr. 1038.
19. *Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 20. P. 1925–1936.
20. *Tripathy D., Sohn J., Im S.-A. et al.* First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. Abstr. Gs2-05.
21. *Goetz M.P., Toi M., Campone M. et al.* MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. № 32. P. 3638–3646.
22. *Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P. et al.* MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35. № 25. P. 2875–2884.
23. *Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 4. P. 425–439.
24. *Slamon D.J., Neven P., Chia S. et al.* Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3 // *J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 36. № 24. P. 2465–2472.
25. *Janni W., Burris H., Blackwell K.L. et al.* First-line ribociclib + letrozole in HR-positive (HR+), HER-2-negative (HER-2-), advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 safety results American Society of Clinical Oncology, 2017. Abstr. 1038.
26. KISQALI® (package insert). East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2017.

Онкология

The First Line of Treatment of Common Hormone-Dependent HER2-Breast Cancer. Intensification of Treatment

D.M. Ponomarenko

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

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

The article discusses the application of a combination of letrozole and ribociclib in first-line treatment of metastatic hormone-dependent HER2-breast cancer.

Key words: breast cancer, hormone therapy, aromatase inhibitors, CDK4/6 inhibitors



Применение осимертиниба в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого у молодой пациентки с метастазами в центральной нервной системе

Д.Д. Сакаева

Адрес для переписки: Дина Дамировна Сакаева, d_sakaeva@mail.ru

В последние десятилетия подходы к лекарственной терапии в онкологии изменились коренным образом. В частности, появились таргетные препараты, эффективно работающие при наличии активирующих мутаций, например мутации в гене EGFR. С 2017 г. арсенал онкологов, в котором имелись препараты первого (гефитиниб и эрлотиниб) и второго (афатиниб) поколений, пополнился препаратом третьего поколения – осимертинибом. В статье представлен клинический случай успешного применения осимертиниба в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого у молодой пациентки с обширным метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, EGFR, метастазы в центральной нервной системе, осимертиниб

Введение

В последние десятилетия подходы к лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) существенно изменились. Это обусловлено открытием драйверных мутаций, пониманием механизмов противоопухолевого иммунитета и роли микроокружения опухоли, а также внедрением в клиническую практику новых препаратов. В 2000-х гг. первыми из класса таргетных препаратов появились ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR).

В исследовании IPASS препарат ИТК EGFR первого поколения гефитиниб продемонстрировал преимущество перед стандартной

терапией первой линии у пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR [1]. С 2017 г. арсенал онкологов, состоявший из препаратов первого (гефитиниб и эрлотиниб) и второго (афатиниб) поколений, пополнился препаратом третьего поколения – осимертинибом. В отличие от препаратов предыдущих поколений осимертиниб необратимо и селективно ингибирует тирозинкиназу EGFR при активирующих мутациях и мутации резистентности T790M, а также проявляет активность в центральной нервной системе (ЦНС) [2].

Препарат, изначально зарегистрированный в России в качестве терапии распространенного НМРЛ с мутацией T790M в EGFR у взрослых пациентов, в мае 2018 г. заре-

гистрирован в качестве первой линии терапии у пациентов с распространенным НМРЛ с наличием драйверной мутации в гене EGFR. Регистрация осимертиниба в первой линии терапии основана на результатах двойного слепого рандомизированного исследования III фазы FLAURA [3]. В исследовании эффективность и безопасность осимертиниба 80 мг один раз в сутки сравнивали с таковыми гефитиниба и эрлотиниба у больных распространенным НМРЛ с активирующей мутацией в гене EGFR. Исследование достигло первичной конечной точки с высокой степенью статистической значимости данных. По оценке исследователей, выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе осимертиниба составила 18,9 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 15,2–21,4), в группе стандартной терапии – 10,2 месяца (95% ДИ 9,6–11,1). Относительный риск (ОР) – 0,46 (95% ДИ 0,37–0,57), $p < 0,0001$ при зрелости данных 62% (342 события у 556 пациентов на момент среза данных: группа осимертиниба – 136 (49%) событий, группа стандартной терапии – 206 (74%) событий). При этом осимертиниб продемонстрировал преимущество абсолютно во всех проанализированных подгруппах пациентов (пол, возраст, статус курения, наличие метастазов в ЦНС, вариант мута-



ции и т.д.)[3]. Частота объективного ответа достигла 80% в группе осимертиниба и 76% в группе стандартной терапии, отношение шансов – 1,28 (95% ДИ 0,85–1,93; $p = 0,2335$). Таким образом, осимертиниб стал новой высокоэффективной опцией в терапии первой линии распространенного НМРЛ при наличии мутаций в гене EGFR.

Клинический случай

Пациентка Ш. 1980 года рождения, европейской этнической принадлежности. Семейный и индивидуальный онкологический анамнез не отягощен, не курит, профессиональная деятельность не связана с вредными и опасными условиями, жалоб нет.

Плановая флюорография в 2014 г. без патологии.

В сентябре 2016 г. после родов направлена на плановую флюорографию. Обнаружено образование в верхней доле правого легкого.

Компьютерная томография (КТ) отдела грудной клетки: в верхней доле правого легкого образование $33 \times 30 \times 30$ мм, внутригрудные лимфоузлы не увеличены, данных об отдаленных метастазах нет.

10 октября 2016 г. выполнена видеоассистированная верхняя лобэктомия справа.

Гистологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома легкого с метастазами в двух лимфоузлах. При проведении молекулярно-генетической диагностики операционно-опухолевой материала выявлена мутация del19ex в гене EGFR. Заключительный диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого, T2N1M0.

В послеоперационном периоде с декабря 2016 г. по март 2017 г. проведено четыре курса адъювантной химиотерапии в режиме «винорелбин + цисплатин». На фоне терапии отмечалось развитие гематологической токсичности (нейтропения 3-й степени).

Контрольная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)-КТ в марте и октябре 2017 г. – без признаков метастазов.

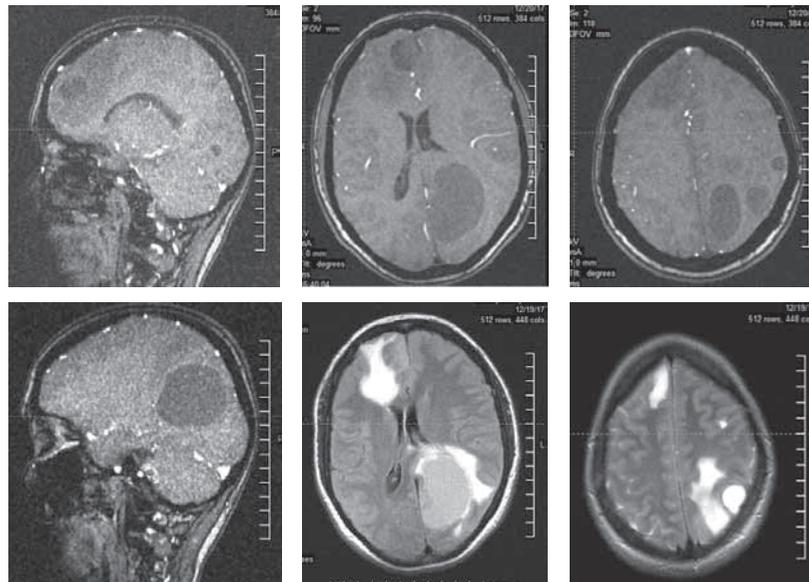


Рис. 1. МРТ головного мозга от 19 декабря 2017 г.

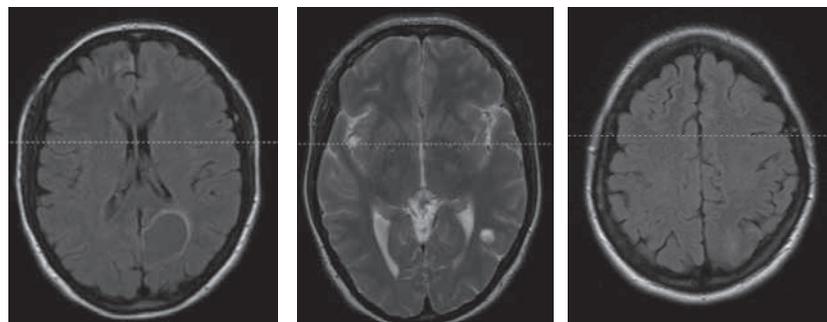


Рис. 2. МРТ головного мозга от 6 апреля 2018 г.

В декабре 2017 г. появились интенсивные головные боли, не купируемые анальгетиками, головокружение, снижение памяти.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 19 декабря 2017 г.: в медиальной доле полюса правой лобной доли округлое образование с кольцевидным накоплением контраста около 15 мм с большим перифокальным отеком. В левой теменной и затылочных долях несколько подобных образований до 50×40 мм, в левой лобной доле единичное кольцевидное образование до 7 мм без перифокального отека. Аналогичное кольцевидное образование в правой затылочной доле. Срединные структуры головного мозга смещены вправо на 7 мм. Желудочки поддавлены, деформированы, субарахноидаль-

ное пространство сужено. Участок накопления контрастного вещества в правой теменной кости, вероятно, вторичного генеза (рис. 1). Назначены дексаметазон, ацетазоламид, маннитол. На фоне применения препаратов наблюдался незначительный положительный эффект.

27 декабря 2017 г. пациентка начала прием осимертиниба 80 мг. Уже через три дня отмечались существенное уменьшение головных болей и субъективное улучшение самочувствия.

ПЭТ-КТ в январе 2017 г.: гиперметаболическая активность в лимфоузлах шеи и надключичных лимфоузлах.

Контрольная МРТ в апреле 2018 г. показала положительную динамику. Образования, накапливающие контрастное вещество «по коль-

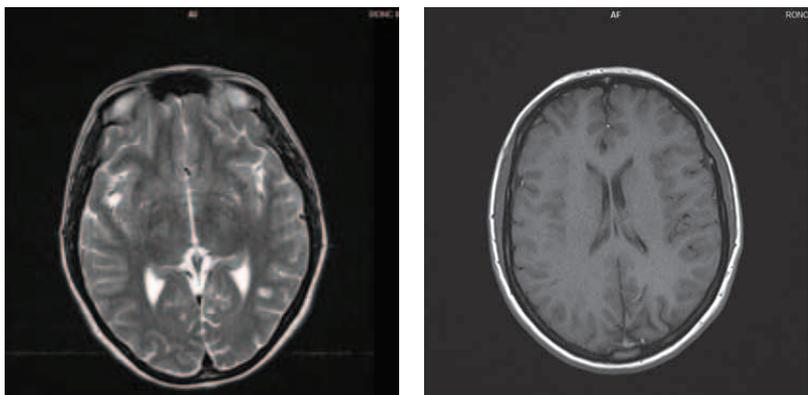


Рис. 3. МРТ головного мозга от 13 августа 2018 г.

цу» парасагиттально в правой лобной доле 9×6 мм, в медиальных отделах левой теменной доли 28×37 мм и конвекситально 7×6 мм, в левой височной доле паравентрикулярно 123×9 мм. Ранее описываемый очаг в левой лобной доле не определен. Срединные структуры не смещены, желудочковая система обычной формы и размеров (рис. 2).

МРТ головного мозга от 20 июня 2018 г.: в веществе головного мозга визуализируются очаги солидно-кистозной структуры с признаками лечебного воздействия: в левой затылочной области парасагиттально до 2,5×1,5 см (ранее до 2,8×2,6 см), латеральнее заднего рога левого бокового желудочка до 1 см (без динамики). Желудочковая система обычных размеров и формы, срединные структуры не смещены. Положительная динамика.

ПЭТ-КТ в июне 2018 г.: остаточная опухолевая ткань с низкой метаболической активностью в лимфатических узлах шеи, дальнейшая положительная динамика (по сравнению с результатами предыдущих обследований).

МРТ головного мозга в августе 2018 г.: в веществе головного мозга сохраняются два очага солидно-кистозной структуры с признаками лечебного воздействия – в левой затылочной области 1,7×0,8 см, латеральнее заднего рога левого бокового желудочка до 1 см (без динамики). Положительная динамика (рис. 3).

ПЭТ-КТ в августе 2018 г.: на момент обследования данных об активной опухолевой ткани нет – полная ремиссия.

Пациентка продолжает терапию осимертинибом. Лечение переносит хорошо. На текущий момент ВБП достигла восьми месяцев.

Обсуждение

Метастатическое поражение головного мозга (как солидные метастазы, так и канцероматоз мозговых оболочек) развивается у 25–40% пациентов с НМРЛ (у 8–10% пациентов с другими злокачественными новообразованиями). У 20% пациентов изначально диагностируются очаги в головном мозге, еще у 30% больных с первичным неметастатическим НМРЛ очаги в ЦНС возникают при рецидиве или в результате развития резистентности к ИТК [4].

ИТК EGFR первого и второго поколений у пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR имеют преимущество перед химиотерапией, но демонстрируют умеренную активность в очагах в ЦНС (таблица) [5–12].

Осимертиниб отличается от других представителей этого класса повышенной активностью в отношении метастатических очагов в ЦНС. В доклинических исследованиях осимертиниб сравнивали с гефитинибом, афатинибом и другими ИТК. Он показал значительное накопление в ЦНС по сравнению с плазмой и другими органами [13]. На момент включения в исследование FLAURA около 20% пациентов имели метастатическое поражение ЦНС. Анализ ВБП в этой подгруппе пациентов показал снижение риска прогрессирования и смерти на 53%, при этом медианы ВБП в группе осимертиниба и стандартной терапии составили соответственно 15,2 (95% ДИ 12,1–24,4) и 9,6 (95% ДИ 7,0–12,4) месяца, ОР – 0,47 (95% ДИ 0,30–0,74), $p < 0,0009$ [3]. Таким образом, высокая терапевтическая активность препарата подтверждена и в клинических исследованиях. Интерес к рассмотренному клиническому случаю обусловлен тем, что НМРЛ развився у молодой пациентки (возраст 36 лет) в отсутствие факторов риска. Кроме того, имело место хотя характерное для НМРЛ, но весьма драматическое прогрессирование через год (множественные крупные метастазы в головном мозге и поражение лимфоузлов на шее).

Активность ИТК EGFR при метастазировании НМРЛ в ЦНС

Препарат	n	Критерии включения	Объективный ответ	Общая выживаемость, мес.
Эрлотиниб [5]	17	EGFRm	82%	NS
Гефитиниб или эрлотиниб [6]	28	EGFRm	83%	15,9
Гефитиниб [7]	9	EGFRm	89%	NS
Гефитиниб или эрлотиниб [8]	23	Азиаты, никогда не курившие	74%	18,8
Эрлотиниб [9]	40	Неотобранная популяция	86%	11,8
Гефитиниб [10]	41	EGFRm	88%	21,9
Афатиниб [11]	42	EGFRm	70%	11,1
Афатиниб [12]	49	EGFRm	75%	8,2

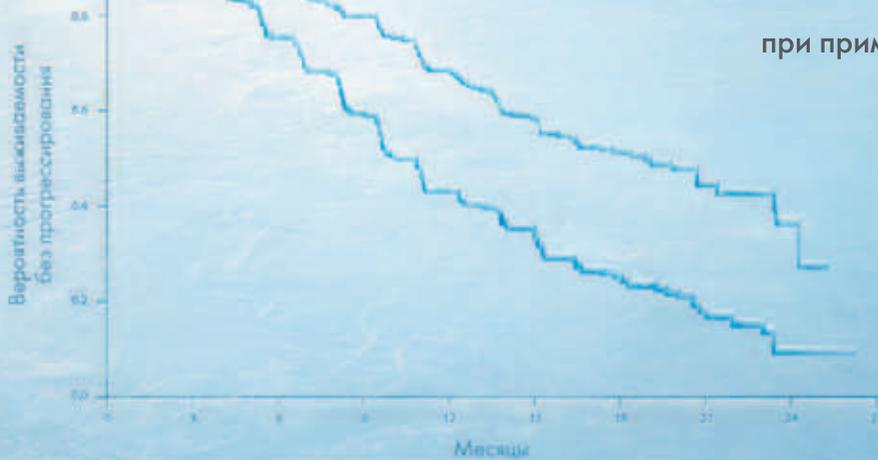
Примечание. EGFRm – мутации в гене EGFR. NS – различия недостоверны.

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РФ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ НМРЛ EGFR^m

Назначение ТАГРИССО® в первой линии терапии НМРЛ EGFR^m увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования

до 18,9 vs 10,2 мес.

при применении современного стандарта
терапии ИТК EGFR ($p < 0,0001$)^{1,2}



ТАГРИССО®
осимертиниб

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб) ЛП-004492 от 11.05.2018. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baac-ca2fd4b840eb&f= (дата обращения 17.05.2018).
2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125.

Краткая инструкция по медицинскому применению

Регистрационный номер: ЛП-004492. **Международное непатентованное название:** осимертиниб (osimertinib).
Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, протинкиназы ингибитор. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 40 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниб мезилат* 47,7 мг, что соответствует осимертинibu 40 мг. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 80 мг содержит: Действующее вещество: осимертиниб мезилат* 95,4 мг, что соответствует осимертинibu 80 мг. **Способ применения и дозы:** До назначения препарата Тагриссо® следует подтвердить статус мутации в гене EGFR в образцах ткани опухоли или в свободно циркулирующей дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) опухоли, выделенной из плазмы крови, с помощью валидированного теста: делеция в экзоне 19 или замена L858R в экзоне 21 (в случае терапии первой линии); мутация T790M (в случае прогрессирования заболевания во время или после терапии ингибитором тирозинкиназы EGFR. Дозы: Рекомендуемая доза осимертинибa – 80 мг один раз в сутки. Терапию продолжают до наступления прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Препарат следует принимать ежедневно в одно и то же время вне зависимости от приема пищи. В случае пропуска приема препарата пропущенную дозу следует принять в том случае, если до времени приема следующей дозы осталось не менее 12 часов. **Способ применения:** Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует делить, дробить или разжевывать таблетки. **Показания к применению:** Первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в опухолевых клетках мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (делеция в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов. Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого с мутацией T790M в гене EGFR у взрослых пациентов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к осимертинibu или любому из компонентов препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, включая пациентов на гемодиализе. Нарушение функции печени средней и тяжелой степени. Дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). Прием препаратов зверобоя продырявленного на фоне терапии препаратом Тагриссо противоопухолевое. **Совместное применение мощных индукторов CYP3A4** (например, феноитин, рифампицин, и карбамазепин). **С осторожностью:** интерстициальная болезнь легких, удлинение интервала QTc, совместное применение с умеренными индукторами CYP3A4 (например, бозетин, эфавиренз, модафинил), нарушение функции печени легкой степени тяжести. **Побочное действие:** Информация о профиле безопасности препарата Тагриссо отражает опыт его применения у 1142 пациентов НМРЛ с мутацией в гене EGFR. Все эти пациенты принимали препарат в дозе 80 мг в сутки в двух рандомизированных исследованиях III фазы (первая линия терапии в исследовании FLAURA, вторая линия терапии в исследовании AURA 3), двух исследованиях, проводимых в одной группе (вторая или последующие линии терапии в исследованиях AURA 2) и в одном исследовании I фазы (первая или последующие линии терапии в исследовании AURA 1). Большинство нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были диарея (49%) и сыпь (47%). Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести в обоих исследованиях составили 9,7% и 0,9%, соответственно. 2,1% пациентов, получавших препарат Тагриссо® в дозе 80 мг в сутки, потребовалось снижение дозы из-за развития нежелательных лекарственных реакций. У 4,3% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. **Определение частоты побочных реакций:** очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследованиях FLAURA и AURA** [AURA 3, AURA 2 и AURA 1]. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** частота интерстициальной болезни легких, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – диарея, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,2%, очень часто – стоматит, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,2%. **Нарушения со стороны органа**

зрения: нечасто – кератит, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** очень часто – сыпь, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,9%, очень часто – сухость кожи, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%, очень часто – паронихия, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,3%, очень часто – зуд, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,1%. **Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований** (результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE) [отражает частоту лабораторных отклонений, а не частоту отмеченных нежелательных явлений]: нечасто – удлинение интервала QTc [0,9%], очень часто – снижение количества тромбоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,6%, очень часто – снижение количества лейкоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 1,5%, очень часто – снижение количества лимфоцитов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 7,2%, очень часто – снижение количества нейтрофилов, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 4,1%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании FLAURA** (степень определяли по CTCAE): **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,9%, степень 3 и выше – 1,1%. **Нарушения со стороны органа зрения:** кератит – любая степень – 0,4%, степень 3 и выше – 0%. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 2,2%, стоматит – любая степень – 29%, степень 3 и выше – 0,7%. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь – любая степень – 58%, степень 3 и выше – 1,1%, сухость кожи – любая степень – 36%, степень 3 и выше – 0,4%, паронихия – любая степень – 35%, степень 3 и выше – 0,4%, зуд – любая степень – 17%, степень 3 и выше – 0,4%. **Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований:** Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. **Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE:** снижение количества тромбоцитов – любая степень – 51%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 72%, степень 3 и выше – 0,4%, снижение количества лимфоцитов – любая степень – 63%, частота нежелательных реакций 3-4 степени – 0,6%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 3,0%. **Нежелательные лекарственные реакции, отмеченные в исследовании AURA 3** (степень определяли по CTCAE): **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** интерстициальная болезнь легких – любая степень – 3,6%, степень 3 и выше – 0,4%. **Нарушения со стороны органа зрения:** кератит – любая степень – 1,1%, степень 3 и выше – 0%. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея – любая степень – 41%, степень 3 и выше – 1,1%, стоматит – любая степень – 1,5%, степень 3 и выше – 0%. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь – любая степень – 34%, степень 3 и выше – 0,7%, сухость кожи – любая степень – 23%, степень 3 и выше – 0%, паронихия – любая степень – 22%, степень 3 и выше – 0%, зуд – любая степень – 13%, степень 3 и выше – 0%. **Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований:** Удлинение интервала QTc – любая степень – 1,4%, степень 3 и выше – 0%. **Результаты исследований, представленные как изменение степени по CTCAE:** снижение количества тромбоцитов – любая степень – 46%, степень 3 и выше – 0,7%, снижение количества лейкоцитов – любая степень – 61%, степень 3 и выше – 1,1%, снижение количества нейтрофилов – любая степень – 27%, степень 3 и выше – 2,2%. **Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию:** ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1, тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, Дата утверждения: 11.05.2018. Если вам стало известно о нежелательных явлениях, другой информации по безопасности или случаях неэффективности при использовании препаратов нашей компании, пожалуйста, в течение 24 часов свяжитесь с сотрудниками подразделения по безопасности лекарственных препаратов 7 (495) 799 56 99 (доб. 2580) или отправьте всю известную вам информацию на электронный адрес: AdverseEvents.ru@AstraZeneca.com.

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

реклама

AstraZeneca

TAG-RL-4072-20/05/2018



Опираясь на научные данные, а также учитывая молодую возраст пациентки, размер метастазов, необходимость сохранения качества жизни и интеллектуальной активности, в качестве первой линии терапии мы выбрали именно осимертиниб. Мы понимали, что необходимо максимально быстро достичь эффекта, чтобы избежать осложнений, уг-

рожающих жизни. Осимертиниб оправдал наши ожидания. Значительное уменьшение симптомов наблюдалось уже через три дня терапии, уменьшение перифокального отека и смещения срединных структур мозга зафиксировано через месяц терапии. В настоящее время (спустя восемь месяцев) достигнуто значительное уменьшение размеров очагов

в ЦНС и получен полный ответ в лимфоузлах шеи. Наблюдается продолжение нарастания ответа.

Заключение

Осимертиниб – уникальная терапевтическая опция для пациентов с распространенным НМРЛ с мутациями в гене EGFR при наличии метастатических очагов в головном мозге. ☺

Литература

1. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 10. P. 947–957.
2. Инструкция к лекарственному препарату Тагриссо (осимертиниб) // https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a4580b6-f188-4c78-baaeca2fd4b840eb&t.
3. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 2. P. 113–125.
4. Berger L.A., Riesenbergh H., Bokemeyer C., Atanackovic D. CNS metastases in non-small-cell lung cancer: current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives // Lung Cancer. 2013. Vol. 80. № 3. P. 242–248.
5. Porta R., Sánchez-Torres J.M., Paz-Ares L. et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 3. P. 624–631.
6. Park S.J., Kim H.T., Lee D.H. et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation // Lung Cancer. 2012. Vol. 77. № 3. P. 556–560.
7. Li Z., Lu J., Zhao Y., Guo H. The retrospective analysis of the frequency of EGFR mutations and the efficacy of gefitinib in NSCLC patients with brain metastasis // J. Clin. Oncol. 2011. № 29. № 15. Suppl.
8. Kim J.E., Lee D.H., Choi Y. et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis // Lung Cancer. 2009. Vol. 65. № 3. P. 351–354.
9. Welsh J.W., Komaki R., Amini A. et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 7. P. 895–902.
10. Iuchi T., Shingyoji M., Sakaida T. et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma // Lung Cancer. 2013. Vol. 82. № 2. P. 282–287.
11. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 27. P. 3327–3334.
12. Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 2. P. 213–222.
13. Ballard P., Yates J.W., Yang Z. et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity // Clin. Cancer Res. 2016. Vol. 22. № 20. P. 5130–5140.

The Use of Osimertinib in the First Line of Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer in a Young Patient with Metastatic Lesion of Central Nervous System

D.D. Sakayeva

Republican Oncologic Dispensary, Ufa

Contact person: Dina Damirovna Sakayeva, d_sakayeva@mail.ru

The treatment approaches for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) have been dramatically changed over the past decades. In particular, the target medicines, which effectively affect cancer cells with activating mutations, such as EGFR, are in clinical oncological practices. Nowadays, oncologists have TKIs of the first generation (gefitinib and erlotinib), the second generation (afatinib) and since 2017 the newest third generation (osimertinib). In this article we present the case of young women with major central nervous system lesions with successful osimertinib administration in the first line of EGFR + NSCLC therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR, metastasis in the central nervous system, osimertinib

VII Национальный конгресс ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ, ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И КОСМЕТОЛОГИЯ

«Radisson Royal Hotel, Moscow»
6–8 декабря 2018 года

При поддержке:

Министерства здравоохранения РФ
Департамента здравоохранения города Москвы
Российской академии медицинских наук
Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов
Российского общества хирургов
Российского общества реконструктивной микрохирургии
Кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Национального альянса дерматологов и косметологов
Общества эстетической медицины
Общества специалистов эстетической медицины
Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии

Основные темы научной программы:

- Пластическая хирургия:
 - и эстетика
 - и общая хирургия
 - и челюстно-лицевая хирургия
 - и нейрохирургия
 - и онкология
 - и травматология и ортопедия
 - и гинекология
 - и офтальмология
 - и оториноларингология
 - и детская хирургия
 - и урология
 - Трансплантология в пластической хирургии. Социальная значимость
 - Робототехника в пластической хирургии
 - Аспекты психологии в пластической хирургии и косметологии
 - Развитие эстетического подхода пластического хирурга методами изобразительного искусства в художественной студии
 - Анестезиология и реаниматология в пластической хирургии
- Регенеративная медицина
- Осложнения в косметологии (филлеры, нити, ботулинотерапия, лазеры)
- Проблемы дерматокосметологии
- Эстетическая медицина и косметология
 - Комбинация малоинвазивных методов в косметологии: нитевые технологии, филлеры, ботулотоксины. Оптимальные алгоритмы, правильные сочетания, безопасность применения
 - В сессии «Дуэт пластического хирурга и косметолога» доклады впервые пройдут в новом формате. Одна проблема – два докладчика – разные решения: коррекция орбитальной зоны, губ, средней трети лица, формирование овала лица, скульптурирование тела «в плюс» и «в минус»
 - Методы косметологического воздействия в свете антивозрастной медицины. Последние открытия в фармакологии гиалуроновой кислоты, пептидная революция в косметологии, антиоксиданты в коррекции и профилактике старения
 - Практическая анатомия лица
 - Осложнения в косметологии (филлеры, нити, ботулинотерапия, лазеры)
 - В сессии примут участие приглашенные смежные специалисты – офтальмологи, ЛОР, неврологи, стоматологи
 - Проблемы дерматокосметологии. Дерматологический пациент на приеме у косметолога – акне, розацеа, атопический дерматит, псориаз и пр.
- Отдельные тематические блоки:
 - Эстетическая флебология
 - Эстетическая гинекология
 - Трихология
 - Коррекция фигуры
 - Эстетическая стоматология
 - Дерматоскопия и дерматоонкология
 - Лазерные технологии
- Сестринское дело в пластической хирургии и косметологии

Место проведения: конгресс-парк гостиницы «Украина»
Адрес: Россия, Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1.

Официальный сайт конгресса: www.plastsur.ru

* В программе возможны изменения

Конгресс-оператор
Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва, Обручева 30/1, стр. 2
Тел.: +7 (495) 722-64-20
Электронная почта: mail@interforum.pro



Осимертиниб во второй линии терапии немелкоклеточного рака легкого с мутацией в гене EGFR

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, С.С. Сидорова,
Е.А. Рыбкина, Д.Д. Мориков, Ю.А. Чапыгина

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

На конкретном примере проанализирован алгоритм лечения пациентки с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и развившейся резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы EGFR первого поколения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы, осимертиниб

Введение

Рак легкого остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний в мире [1], в том числе в России [2]. В Иркутской области в 2016 г. рак легкого впервые диагностирован у 1303 пациентов, умерло 1015, показатели заболеваемости и смертности составили 54,05 и 42,10 на 100 тыс. населения соответственно [2, 3]. Более чем у 54% больных заболевание диагностировано на IV стадии, показатель смертности на первом году достиг 64% [3, 4]. В данном регионе наиболее часто регистрируются мелкоклеточный (21,7%) и плоскоклеточный рак (47,9%), аденокарцинома (26,3%) [3]. В США и европейских странах в структуре немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) преобладает аденокарцинома – до 55% [5]. Несмотря на появление новых методов, лечение пациентов с метнораспространенным метастатическим НМРЛ остается одной из

актуальных проблем современной онкологии. Основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных, улучшение ее качества (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта и качества жизни [6, 7].

Проведенные в 1990-х гг. исследования и их метаанализы убедительно показали преимущество химиотерапии платиносодержащими комбинациями перед поддерживающей терапией при распространенном НМРЛ [8, 9]. В то же время медиана общей выживаемости составила менее года, а время до прогрессирования – от четырех до шести месяцев.

Улучшение результатов лечения стало возможным благодаря введению новых молекулярно нацеленных препаратов (таргетной терапии), высокоэффективных при наличии активирующих мутаций

в гене EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) и транслокации гена ALK (киназы анапластической лимфомы), а также использованию поддерживающей терапии пеметрекседом после достижения эффекта на фоне химиотерапии платиносодержащими комбинациями [10].

У больных неплоскоклеточным НМРЛ на первом этапе проводится генетический анализ для выявления мутаций в гене EGFR и транслокации ALK. Делеции в экзоне 19 и замена в кодоне 858 экзона 21 (L858R) составляют около 90% выявляемых мутаций [11]. Обладая информацией о наличии подобных изменений в гене EGFR, можно прогнозировать чувствительность опухоли к группе препаратов ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR. Пациентам с мутациями в гене EGFR в качестве терапии первой линии рекомендованы препараты первого поколения эрлотиниб или gefitinib, второго поколения – афатиниб и третьего поколения – осимертиниб (зарегистрирован в мае 2018 г.) [6, 12]. Однако с течением времени, в среднем через 8–12 месяцев [13, 14], неизбежно развивается резистентность к ИТК EGFR первого-второго поколения. В большинстве случаев (до 60%) появление резистентности связано с мутацией T790M в гене EGFR [13, 14].



Осимертиниб – новый необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, который действует при активирующих мутациях в гене EGFR – делециях в 19-м экзоне или мутации в 21-м экзоне L858R, активен при мутации резистентности T790M в гене EGFR. Осимертиниб обладает минимальной активностью в отношении немутированного EGFR, а также способен проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать высокой концентрации в центральной нервной системе [15]. Это предопределяет возможность эффективного использования осимертиниба в первой и второй линиях терапии пациентов с распространенным НМРЛ и мутациями в гене EGFR.

Клинический случай

Пациентка Д. 1950 года рождения в сентябре 2016 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на нарастающие одышку и кашель. На основании результатов рентгенографии органов грудной клетки был диагностирован диссеминированный процесс в легких (рис. 1). После дообследования у фтизиатра и исключения туберкулеза больная 25 ноября 2016 г. была направлена в Иркутский областной онкологический диспансер.

Из анамнеза: пациентка не курит, существенная сопутствующая патология отсутствует.

5 декабря 2016 г. проведена видеоэндоскопическая атипичная резекция верхней доли правого легкого. В ходе операции обнаружены множественные очаговые образования до 5 мм в костальной плевре, а также субплеврально, во всех долях правого легкого, множественные образования диаметром до 1–2 см. При морфологическом исследовании выявлены структуры инвазивной карциномы G2. Для уточнения гистогенеза проведено иммуногистохимическое исследование – в клетках аденокарциномы обнаружена позитивная экспрессия СК18, СК7, Napsin, TTF1 и фокально CDX2. Рецепторы, чувствительные к эстрогену и прогестерону, СК20 – реакции

отрицательные. Установлены гистоструктура и фенотип первичной легочной аденокарциномы.

Дальнейшее молекулярно-генетическое исследование выявило активирующую мутацию L858R в гене EGFR.

С января 2017 г. пациентке назначена терапия гефитинибом 250 мг/сут в качестве первой линии, на фоне которой отмечались уменьшение клинической симптоматики и достижение частичной регрессии опухоли (рис. 2). Терапия гефитинибом продолжена до февраля 2018 г., когда вновь стала нарастать одышка и, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), было зафиксировано прогрессирование опухоли.

В феврале 2018 г. выполнено повторное молекулярно-генетическое тестирование, материалом для которого послужила плазма пациентки. Выявлены мутации L858R в 21-м экзоне и T790M в 20-м экзоне гена EGFR.

Гефитиниб отменен, назначен осимертиниб 80 мг/сут ежедневно. Клинически отмечались улучшение общего самочувствия, уменьшение одышки, кашля. Общий эффект от терапии был расценен как частичная регрессия (рис. 3). Нежелательных явлений, связанных с лечением, в частности гематологической и другой токсичности, не зарегистрировано.

По состоянию на сентябрь 2018 г. достигнутый эффект от лечения сохранялся. Планируется продолжить терапию осимертинибом до появления признаков прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику препаратов группы ИТК EGFR в качестве первой линии (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и ИТК третьего поколения осимертиниб) позволило значительно улучшить результаты лечения НМРЛ с мутацией в гене EGFR [16].

На основании имеющихся данных определение мутаций в гене EGFR является обязательным в повседневной клинической практике при



Рис. 1. Рентгенологическая картина диссеминированного процесса в паренхиме обоих легких

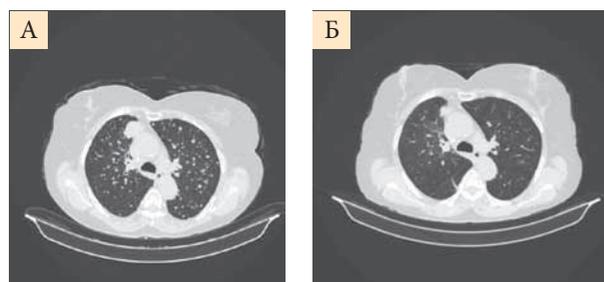


Рис. 2. Множественные метастазы в паренхиме обоих легких от 5 до 20 мм в декабре 2016 г. (А) и частичный регресс метастазов на фоне терапии гефитинибом в ноябре 2017 г. (Б)

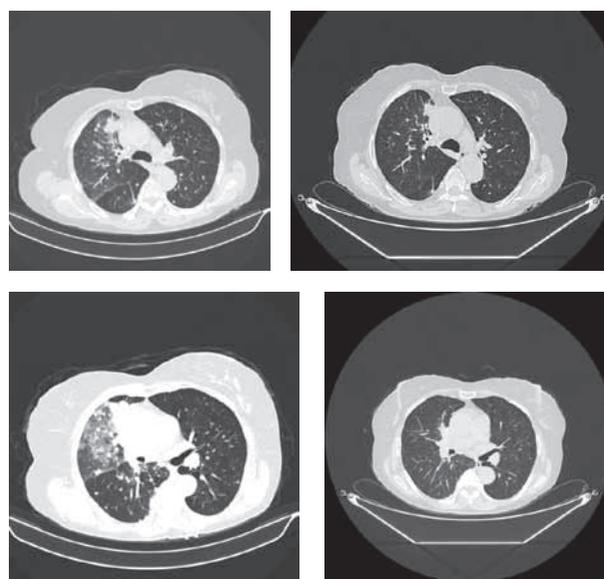


Рис. 3. Прогрессирование метастазов в легких (слева, февраль 2018 г.) и частичный регресс на фоне терапии осимертинибом (справа, июль 2018 г.)



выборе терапии неплоскоклеточного НМРЛ. Делеции в 19-м экзоне гена EGFR и замена в кодоне 858 экзона 21 (L858R) наиболее частые – около 90% выявляемых мутаций [11].

В таблице приведены результаты исследований ингибиторов первого и второго поколений в первой линии терапии аденокарциномы легкого IIIB и IV стадий с частыми мутациями в гене EGFR [16].

Несмотря на высокую эффективность ИТК EGFR, существенную проблему представляет резистентность. Она может быть как первичной, так и вторичной. Первичная резистентность предполагает исходное отсутствие чувствительности к ИТК первого и второго поколений

и может быть обусловлена редкими мутациями в гене EGFR, активацией PIK3CA сигнального пути, полиморфизмом гена BCL2L1(BIM) и др. Вторичная резистентность, как правило, развивается на фоне длительной терапии ИТК EGFR. Причинами могут быть фенотипическая трансформация, альтернативные механизмы активации сигнальных путей (амплификация HER2, MET), вторичные мутации в гене EGFR, такие как T790M [13].

Как видно из таблицы, медиана выживаемости без прогрессирования составляет от 8 до 13,6 месяца. Мутация T790M, представляющая собой замену аминокислоты метионина треонином в 790-й позиции 20-го экзона гена EGFR, являет-

ся наиболее распространенным (~ 60%) механизмом приобретенной резистентности к существующим одобренным к применению ИТК EGFR первого и второго поколений у пациентов с распространенным НМРЛ. В рассмотренном случае удалось получить хороший ответ на терапию гефитинибом. После 13 месяцев терапии закономерно началось прогрессирование опухоли, обусловленное мутацией T790M.

Проведение молекулярно-генетического тестирования для определения мутации T790M возможно в опухолевом материале (полученном при биопсии на момент прогрессирования) и свободно циркулирующей опухолевой ДНК (сцДНК) плазмы крови. В образ-

Сравнительная эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназы и стандартной химиотерапии в первой линии у пациентов с НМРЛ и активирующими мутациями

Исследование	Рандомизация	Количество пациентов, абс.	ЧОО, %	ВБП, мес.	ОВ, мес.
IPASS*	Гефитиниб vs карбоплатин/ паклитаксел	261	71,2 vs 47,3; p < 0,001	9,5 vs 6,3; ОР 0,48; p < 0,0001	21,6 vs 21,9; ОР 1,00; p = 0,99
First-SIGNAL**	Гефитиниб vs гемцитабин/ паклитаксел	42	84,6 vs 37,5; p = 0,002	8,0 vs 6,3; ОР 0,54; p = 0,086	27,2 vs 25,6; ОР 1,043
WJTOG3405	Гефитиниб vs цисплатин/ доцетаксел	177	62,1 vs 32,2; p < 0,001	9,2 vs 6,3; ОР 0,49; p < 0,001	36 vs 39; ОР 1,185
NEJ002	Гефитиниб vs карбоплатин/ паклитаксел	228	73,7 vs 30,7; p < 0,001	10,8 vs 5,4; ОР 0,30; p < 0,001	27,7 vs 26,6; ОР 0,887; p = 0,483
OPTIMAL	Эрлотиниб vs гемцитабин/ карбоплатин	154	83 vs 36; p < 0,0001	13,1 vs 4,6; ОР 0,16; p < 0,0001	22,6 vs 28,8; ОР 1,065; p = 0,685
EURTAC	Эрлотиниб vs первая линия химиотерапии	173	58 vs 15; p < 0,0001	9,7 vs 5,2; ОР 0,37; p < 0,0001	19,3 vs 19,5; ОР 1,04; p = 0,87
ENSURE	Эрлотиниб vs гемцитабин/ цисплатин	148	68,2 vs 39,3; p < 0,0001	11 vs 5,5; ОР 0,33; p < 0,0001	–
LUX-Lung 3	Афатиниб vs цисплатин/ пеметрексед	345	56,0 vs 23,0; p = 0,001	13,6 vs 6,9***; ОР 0,47; p < 0,001	31,6 vs 28,2***; ОР 0,78; p = 0,1090
LUX-Lung 6	Афатиниб vs цисплатин/ гемцитабин	364	67,0 vs 23,0***; p < 0,0001	11,0 vs 5,6***; ОР 0,25; p < 0,0001	23,6 vs 23,5***; ОР 0,83; p = 0,1756

* С участием пациентов с редкими мутациями.

** В исследовании первичной конечной точкой была общая выживаемость.

*** Пациенты только с частыми мутациями (LUX-Lung 3, n = 308; LUX-Lung 6, n = 324).

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа. ВБП – выживаемость без прогрессирования. ОВ – общая выживаемость. ОР – отношение рисков.



це ткани опухоли, полученной при биопсии, – большое содержание опухолевых клеток и мутантной ДНК, что позволяет анализировать различные генетические нарушения. Однако при выполнении биопсии на фоне прогрессирования заболевания можно столкнуться со сложностями технического характера из-за труднодоступной локализации опухоли, а также общего состояния больного. Кроме того, из-за нарушения правил фиксации ткани качество образца может снижаться. Не исключено, что из-за гетерогенности опухоли полученный материал будет нерепрезентативным.

Исследование сцДНК плазмы имеет ряд преимуществ перед биопсией. Речь идет о минимальной инвазивности, получении материала в любое время, потенциальной возможности исследовать ДНК из всех клонов опухоли при условии ее гетерогенности. В то же время исследование сцДНК плазмы характеризуется рядом недостатков в отличие от исследования опухолевой ткани: на ранних стадиях заболевания или при ограниченном метастазировании количество циркулирующей опухолевой ДНК может быть недостаточным для детекции. Чувствительность метода пока уступает тестированию мутации в ткани [14, 17, 18]. В рассматриваемом случае при очевидных сложностях получения повторного биоптата опухолевой ткани для исследования молекулярно-генетический анализ плазмы оказался оптимальным.

На фоне применения осимертиниба отмечались быстрое обратное развитие клинической симптоматики, улучшение общего состояния, уменьшение одышки. По данным МСКТ, достигнута частичная регрессия опухоли. Появление мутации Т790М предсказывает высокую эффективность ИТК EGFR третьего поколения осимертиниба.

В исследовании III фазы AURA3 419 пациентов с приобретенной резистентностью к первой линии терапии ИТК EGFR первого и второго поколений были рандомизированы в группы осимертиниба и химио-

терапии цисплатином и пеметрекседом. Выживаемость без прогрессирования была существенно выше в группе осимертиниба (медиана 10,1 и 4,4 месяца; относительный риск (ОР) 0,30; $p < 0,001$) [19].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании осимертиниба являются диарея, стоматит, сыпь, паронихии, снижение количества тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов. Однако преобладает токсичность 1–2-й степени по СТС АЕ. В отличие от химиотерапии переносимость осимертиниба лучше. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени в группе осимертиниба составила 23%, в группе химиотерапии – 47% [19]. На основании исследования AURA3 в октябре 2017 г. Тагриссо (осимертиниб) был разрешен к применению у взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией Т790М в гене EGFR.

На фоне приема осимертиниба у нашей пациентки токсичности более 2-й степени не отмечалось.

11 мая 2018 г. в России зарегистрировано новое показание для применения лекарственного препарата Тагриссо (осимертиниб) – первая линия терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ при наличии в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов [12].

Расширение показаний к применению стало возможным после получения положительных результатов исследования FLAURA (рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы, в котором сравнивали эффективность и безопасность осимертиниба и ИТК EGFR первого поколения гефитиниба или эрлотиниба) у нелеченых больных местнораспространенным или метастатическим НМРЛ при наличии мутации в гене EGFR без предшествующего лечения. В исследование было включено 556 пациентов [20]. Осимертиниб продемонстрировал статистически значимое улучшение показателя выживаемости без прогрессирования в сравнении

с ИТК EGFR: 18,9 и 10,2 месяца соответственно, снижение риска прогрессирования или смерти на 54% относительно ИТК EGFR (ОР 0,46; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,57; $p < 0,0001$) при раннем разделении графиков выживаемости до прогрессирования. Осимертиниб был эффективен у пациентов как с метастазами в центральной нервной системе (выживаемость без прогрессирования 15,2 месяца при использовании Тагриссо и 9,6 месяца на фоне применения ИТК EGFR; ОР 0,47; 95% ДИ 0,30–0,74; $p < 0,0009$), так и без них на момент включения в исследование (выживаемость без прогрессирования 19,1 месяца в группе Тагриссо и 10,9 месяца в группе терапии ИТК EGFR; ОР 0,46; 95% ДИ 0,36–0,59; $p < 0,0001$). При использовании осимертиниба выявлено меньше событий прогрессирования и новых очагов в центральной нервной системе. Профиль безопасности осимертиниба был сопоставим с таковым других ИТК EGFR. Однако применение осимертиниба сопровождалось более низкой частотой прекращения терапии, а также меньшим количеством нежелательных явлений 3-й степени и более [20].

Заключение

Терапия необратимым ИТК EGFR третьего поколения осимертинибом высокоэффективна при метастатическом неплоскоклеточном НМРЛ как в первой линии у пациентов с драйверными мутациями в гене EGFR, так и во второй линии при наличии подтвержденной мутации резистентности Т790М в 20-м экзоне гена EGFR. Терапия хорошо переносится пациентами и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования.

Терапия осимертинибом должна стать рутинным методом лечения больных НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR и пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ИТК первого и второго поколений с приобретенной резистентностью, обусловленной мутацией Т790М. ☺

ОНКОЛОГИЯ



Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. № 1. P. 7–30.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2018 // www.iOOD.ru.
4. Rolfo C., Passiglia F., Ostrowski M. et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians // *J. Am. Board Fam. Med.* 2015. Vol. 28. № 1. P. 124–133.
5. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // *Злокачественные опухоли.* 2017. Т. 7. № 3–с2. С. 28–42.
6. Losanno T., Gridelli C. Safety profiles of first-line therapies for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer // *Expert Opin. Drug Saf.* 2016. Vol. 15. № 6. P. 837–851.
7. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // *BMJ.* 1995. Vol. 311. № 7010. P. 899–909.
8. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 28. P. 4617–4625.
9. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Богомолов Д.А. и др. Применение бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии и в поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого: обсуждение клинических случаев // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 14. Онкология, гематология и радиология. № 1. С. 38–42.
10. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors // *Future Oncol.* 2015. Vol. 11. № 8. P. 1245–1257.
11. Lee C., Davies L.C., Wu Y.-L. et al. The impact on overall survival (OS) of first-line gefitinib (G) and erlotinib (E) and of clinical factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut) based on meta-analysis of 1,231 patients (pts) enrolled in 6 major randomized trials // *J. Clin. Oncol.* 2015. Suppl. Abstr. 8072.
12. Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4. № 9. P. 1046–1061.
13. Li C., Jia R., Liu H. et al. EGFR T790M detection and osimertinib treatment response evaluation by liquid biopsy in lung adenocarcinoma patients with acquired resistance to first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors // *Diagn. Pathol.* 2018. Vol. 13. № 1. P. 49.
14. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J. et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. № 7. P. 629–640.
15. Suda K., Mizuuchi H., Maehara Y., Mitsudomi T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation – diversity, ductility, and destiny // *Cancer Metastasis Rev.* 2012. Vol. 31. № 3–4. P. 807–814.
16. Wu S.G., Shih J.Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer // *Mol. Cancer.* 2018. Vol. 17. № 1. P. 38.
17. Camidge D.R., Pao W., Sequist L.V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 11. № 8. P. 473–481.
18. Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al.; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 2. P. 113–125.
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо® (осимертиниб). Регистрационное удостоверение ЛП-004492 от 11.05.2018.
20. Cho B.C., Chewaskulyong B., Lee K.H. et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Asian subset // *J. Thorac. Oncol.* 2018. [Epub ahead of print]

Osimertinib in the Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with a Mutation in the Gene EGFR

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, S.S. Sidorova, Ye.A. Rybkina, D.D. Morikov, Yu.A. Chapigina

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

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

Analyzed the algorithm for the treatment of a patient with advanced non-planar non-small cell lung cancer with the mutation in the gene of epidermal growth factor receptor (EGFR) and developed resistance to first-generation tyrosine kinase inhibitors EGFR.

Key words: non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, osimertinib

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



8-11 АПРЕЛЯ 2019 г.



Ниволумаб во второй линии терапии немелкоклеточного рака легкого

Е.А. Рыбкина, Д.Ю. Юкальчук, С.С. Сидорова, С.Г. Ворошилова,
Д.А. Богомолов, О.П. Голубкина

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

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний в мире. Новое перспективное направление лечения пациентов с НМРЛ связано с использованием ингибиторов точек иммунного контроля, в частности препаратов, подавляющих активность пути PD-1. Эти препараты демонстрируют выраженную эффективность при различных гистологических подтипах диссеминированного НМРЛ, прогрессирующего на фоне предшествующей платиносодержащей химиотерапии. В статье рассмотрен клинический случай успешного применения ниволумаба во второй линии терапии при метастатической аденокарциноме легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, иммуноонкология, ингибиторы PD-1, ниволумаб

Введение

Рак легкого является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием в мире [1]. В Российской Федерации рак легкого в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения и смертности у мужчин и женщин занимает лидирующие позиции – 17,6 и 17,4% соответственно. На немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) приходится 80–85% всех форм рака легкого, при этом к моменту установления диагноза почти в 70% случаев имеет место распространенная форма заболевания [2]. В связи с этим поиск эффективных методов лечения местнораспространенных и метастатических форм НМРЛ остается одной из основных проблем онкологии.

Современные стандарты лекарственной терапии больных НМРЛ, за исключением пациентов с драйверными мутациями, достаточно ограничены. Так, в первой линии применяются платиносодержащие препараты как в монорежиме, так и в комбинации. Эти препараты характеризуются сопоставимой эффективностью в отношении частоты общего ответа от 30 до 60%. Медиана выживаемости в группе платиносодержащих режимов составляет 8–10 месяцев, время до прогрессирования – 4–6 месяцев [3]. Варианты лечения при прогрессировании или резистентности НМРЛ крайне ограничены. К препаратам, рекомендуемым в настоящее время в качестве второй линии терапии НМРЛ, относятся ци-

тостатики доцетаксел и пеметрексед (последний предусмотрен для пациентов с неплоскоклеточным раком) [4, 5]. Поскольку пеметрексед – один из препаратов выбора в терапии первой линии больных неплоскоклеточным НМРЛ, доцетакселу принадлежит ведущая роль в последующем лекарственном лечении [6]. Клиническая эффективность лекарственной терапии второй линии незначительна: частота объективного ответа не превышает 10%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости – 3–4 и 7–9 месяцев соответственно [5].

Последние годы в терапии больных НМРЛ наблюдается устойчивая позитивная динамика благодаря внедрению новых методов. В частности, назначение высокоэффективных таргетных препаратов с учетом молекулярного подтипа опухоли позволило улучшить прогноз заболевания, повысить эффективность лечения, увеличить общую выживаемость до 20 месяцев и более у пациентов с драйверными мутациями (EGFR, ALK и т.д.). Между тем частота выявления мутаций составляет 15–20% всех случаев заболевания НМРЛ [7]. Сегодня активно развивается новое направление – иммуноонкология. Понимание механизмов взаимодействия опухоли и иммунной системы сделало реальной разработку новых иммунотерапевтических препаратов – блокаторов точек иммунного контроля.



В 2015 г. в США для клинического применения во второй линии терапии больных НМРЛ были одобрены ниволумаб и пембролизумаб. Эти препараты блокируют взаимодействие между рецептором программируемой смерти (programmed cell death 1, PD-1) и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Ингибирование PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 способствует реактивации опухолеспецифических Т-лимфоцитов и пролонгированию их противоопухолевого эффекта [8].

В клинических исследованиях активно изучаются другие ингибиторы точек иммунного контроля.

Применение препаратов анти-PD-1 и анти-PD-L1 коренным образом изменило взгляд на прогноз пациентов с распространенным НМРЛ, прогрессирующим после предшествующей платиносодержащей химиотерапии. Подтверждение тому – результаты международных рандомизированных исследований III фазы, в частности CheckMate 017 с участием больных плоскоклеточным раком легкого и CheckMate 057 с участием пациентов с непластическим НМРЛ [8, 9].

При первом промежуточном анализе CheckMate 017 было показано значительное увеличение медианы общей выживаемости в группе ниволумаба – 9,2 месяца по сравнению с 6,0 месяца в группе доцетаксела ($p < 0,001$). Одногодичная выживаемость составила 42% в группе ниволумаба и 24% в группе доцетаксела [10].

В исследовании CheckMate-057 частота объективного ответа достигла 19 против 12%, медиана общей выживаемости – 12,2 против 9,4 месяца, одногодичная выживаемость – 51 против 39% в пользу ниволумаба. Профиль безопасности ниволумаба в отличие от такового доцетаксела более благоприятный [11].

Согласно данным приведенных исследований, ингибиторы PD-1, в частности ниволумаб, становятся новой опцией в борьбе за увеличение выживаемости, времени до прогрессирования, улучшение качества жизни больных диссеминированным НМРЛ.

Клинический случай

Пациентка Т. 1965 года рождения. В январе 2013 г. при выполнении по месту жительства рентгенографии легких в проекции верхней доли правого легкого выявлена инфильтративная тень. К врачам по этому поводу не обращалась. В январе 2015 г. появились жалобы на кашель. Пациентка обратилась в клинику. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 21 марта 2015 г.: признаки поствоспалительного фиброза субсегмента верхней доли правого легкого, на фоне которого не исключен бронхоальвеолярный рак.

26 марта в Иркутском областном онкологическом диспансере выполнено оперативное лечение – расширенная верхняя лобэктомия справа с билатеральной медиастинальной лимфаденэктомией.

Гистологическое заключение: аденокарцинома легкого с участками высоко- и умеренно дифференцированного строения. Активирующих мутаций в гене EGFR, транслокации ALK не выявлено.

На основании данных гистологического заключения, проведенного обследования установлен диагноз: рак верхней доли правого легкого рT2N2M0, стадия IIIa. В рамках комплексного лечения проведено шесть курсов адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме «пеметрексед 500 мг/м² внутривенно + цисплатин 75 мг/м² внутривенно в первый день 21-дневного цикла» (последний курс – август 2015 г.). Курсы ПХТ переносила с выраженной эметогенной токсичностью. При очередном контрольном обследовании в марте 2017 г., по данным КТ, выявлено бессимптомное прогрессирование заболевания за счет появления дополнительного объемного образования в левой надключичной области, метастазов по костальной плевре.

Дополнительное ультразвуковое исследование (УЗИ) над- и подключичных лимфатических узлов показало поражение надключичных лимфоузлов слева, с инвазией в мягкие ткани. Выполнена биопсия под УЗИ-контролем. Морфологически подтвержден метастаз аденокарциномы.

21 апреля 2017 г. начат первый курс ПХТ первой линии по схеме «пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин АУС6» (цисплатин не назначали из-за выраженной эметогенной токсичности в анамнезе). Проведено три курса, отмечалась гематологическая токсичность (лейкопения) 2-й степени по критериям СТС. По данным контрольной КТ, состояние без отрицательной динамики, уменьшение образования в надключичной области.

ПХТ увеличена до шести курсов в прежних дозах с применением granulocytarного колониестимулирующего фактора. После шести курсов состояние пациентки ухудшилось: появились болевой синдром в левой половине грудной клетки, одышка при умеренной физической нагрузке. Контрольная КТ в августе 2018 г.: гидроторакс слева, увеличение количества образований по плевре, рост надключичного лимфоузла слева.

Результаты медико-генетического тестирования гистологического блока показали позитивную экспрессию PD-L1.

Решением врачебной комиссии пациентке в качестве второй линии с сентября 2017 г. назначена иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг (200 мг на одно введение) внутривенно один раз в две недели, длительно, с оценкой эффекта через три месяца.

Введение препарата пациентка переносила удовлетворительно, нежелательных явлений, в том числе иммуноопосредованных реакций, не зафиксировано.

После четырех введений препарата состояние пациентки улучшилось.

Контрольное обследование в декабре 2017 г. (после шести введений): уменьшение размеров и количества образований по плевре слева, уменьшение количества содержимого в плевральной полости слева, признаков увеличения надключичного лимфоузла слева не выявлено. Динамика расценивалась как частичная регрессия по критериям RECIST 1.1. Продолжено введение препарата в прежнем режиме до прогрессирования, с оценкой эффекта каждые три месяца.

В марте 2018 г. рентгенологическая картина не отличалась от таковой

Онкология



в декабре 2017 г.: частичная регрессия опухоли сохранялась. Продолжено введение препарата.

Клинически состояние пациентки (на август 2018 г.) без отрицательной динамики, ECOG – 0. Введение препаратов переносит удовлетворительно, качество жизни не страдает. Пациентка ведет активный образ жизни. Следующее контрольное обследование запланировано на сентябрь 2018 г.

Обсуждение

При выборе и проведении терапии распространенного неплазматического НМРЛ следует учитывать, что заболевание на этой стадии неизлечимо. Поэтому основной задачей лечения является сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни пациентов [12, 13].

Рассмотренный клинический случай показывает потенциальный благоприятный эффект в отношении отдаленных результатов лечения при использовании ниволумаба во второй линии терапии распространенного НМРЛ. На фоне проводимого лечения (пациентка получает ниволумаб в течение года) отмечается частичная ремиссия. Кроме того, качество жизни и социальный статус пациентки сохраняются на протяжении всего периода применения иммуноонкологического препарата.

Ниволумаб значительно улучшает показатели выживаемости больных метастатическим НМРЛ, прогрессирующим после предшествующей платиносодержащей терапии, и сохраняет качество жизни, что подтверждают результаты международных исследований.

На конгрессе AACR-2017 были представлены данные исследования первой фазы применения монотерапии препаратом ниволумаб у предлеченных пациентов с НМРЛ с анализом пятилетней общей выживаемости. У сильно предлеченных пациентов с НМРЛ, получавших три линии терапии и более, на фоне применения ниволумаба частота ответа достигла 17,6%, при однолетней общей выживаемости – 42%, двухлетней – 23% и пятилетней – 16% [11, 14]. С учетом положительных результатов иссле-

дований ранних фаз были проведены исследования третьей фазы, в которых сравнивали эффективность ниволумаба и стандартной терапии второй линии. Поскольку во второй линии терапии гистологический подтип НМРЛ имеет значение при выборе режима, были проведены два отдельных исследования для плоскоклеточного и неплазматического НМРЛ.

В международное рандомизированное исследование CheckMate 017 включались пациенты с плоскоклеточным НМРЛ, прогрессирующим после платиносодержащей химиотерапии. Исследователи сравнивали эффективность и безопасность ниволумаба 3 мг/кг внутривенно каждые две недели и доцетаксела 75 мг/м² внутривенно каждые три недели. Первичной конечной точкой служила общая выживаемость. Кроме того, оценивались ВБП, частота объективного ответа и качество жизни [11]. Медиана выживаемости составила 9,2 месяца (95% доверительный интервал (ДИ) 7,3–13,3) в группе ниволумаба и 6,0 месяца (95% ДИ 5,1–7,3) в группе доцетаксела. При использовании ниволумаба риск смерти был на 41% ниже, чем при применении доцетаксела (относительный риск (ОР) 0,59; 95% ДИ 0,44–0,79; $p < 0,001$). В течение первого года общий показатель выживаемости составил 42% (95% ДИ 34,0–50,0) в группе ниволумаба и 24% (95% ДИ 17,0–31,0) в группе доцетаксела. Частота объективного ответа составила 20 и 9% соответственно (разница высоко достоверна: $p = 0,008$), медиана ВБП – 3,5 и 2,8 месяца соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,47–0,81; $p < 0,001$). Экспрессия лиганда PD-1 (PD-L1) не имела прогностического значения и не являлась предиктивной в отношении положительного эффекта. Нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с проводимой терапией, имели место у 7% пациентов в группе ниволумаба и у 55% в группе доцетаксела.

В международном рандомизированном исследовании CheckMate 057 участвовали пациенты с неплазматическим НМРЛ, прогрессирующим после платиносодержащей

химиотерапии. Ученые сравнивали эффективность и безопасность терапии ниволумабом 3 мг/кг внутривенно каждые две недели и доцетакселом 75 мг/м² внутривенно каждые три недели. Первичной конечной точкой служила общая выживаемость. В исследовании оценивали также ВБП, частоту объективного ответа и качество жизни [11]. Общая выживаемость в группе ниволумаба превысила таковую в группе доцетаксела. Медиана общей выживаемости в группе ниволумаба (292 пациента) составила 12,2 месяца (95% ДИ 9,7–15,0), в группе доцетаксела (290 пациентов) 9,4 месяца (95% ДИ 8,1–10,7) (ОР 0,73; 95% ДИ 0,59–0,89; $p = 0,002$). Одногодичная общая выживаемость составила 51% (95% ДИ 45,0–56,0) в группе ниволумаба и 39% (95% ДИ 33,0–45,0) в группе доцетаксела. При продленном периоде наблюдения показатель общей выживаемости на 18-м месяце достиг 39% (95% ДИ 34,0–45,0) на фоне применения ниволумаба и 23% (95% ДИ 19,0–28,0) при использовании доцетаксела. Частота ответа в группе ниволумаба составила 19%, в группе доцетаксела – 12% ($p = 0,02$). Несмотря на то что медиана ВБП у пациентов, получавших ниволумаб, существенно не отличалась от таковой у больных, получавших доцетаксел (2,3 и 4,2 месяца соответственно), показатель годовой ВБП в группе ниволумаба был выше, чем в группе доцетаксела (19 и 8% соответственно). Ниволумаб ассоциировался с более высокой эффективностью в сравнении с доцетакселом по всем конечным показателям в подгруппах, выделенных в зависимости от заданных уровней экспрессии PD-1 лиганда на мембранах опухолевых клеток ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$). Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести наблюдались у 10% пациентов в группе ниволумаба и у 54% пациентов в группе доцетаксела – показатели, аналогичные данным исследования CheckMate 017 [15, 16].

Результаты приведенных исследований позволяют сделать вывод, что ниволумаб является препаратом выбора во второй линии терапии НМРЛ [6].

ОПДИВО® (ниволумаб)

Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

Теперь 9 показаний! ¹

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК ●

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК ●

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ
РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ ●

УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК ●

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА ●

● НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО

● ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК

● МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА

● АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

* Полную информацию о показаниях к применению см. в Инструкции по применению препарата для медицинского применения Опдиво® (ЛП-004026-30.07.2018).
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво®, июль 2018; Регистрационное удостоверение ЛП-004026 от 22.12.16 с изменениями от 14.12.2017.

Краткая информация о препарате ОПДИВО® *

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®. МНН: ниволумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 470 мг или 1070 мг. **Механизм действия:** ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адьювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения; в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутологичную трансплантацию стволовых клеток (аутоТСК); в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неадьювантной или адьювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с использованием сорафениба; в качестве монотерапии метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжелые аутоиммунные заболевания; нарушение функции печени и почек тяжелой степени. **Способ применения и дозы:** ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой

токсичности. В адьювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланوما: в качестве монотерапии – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Затем – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Адьювантная терапия пациентов с меланомой: Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Местнораспространенный или метастатический НМРЛ, распространенный почечно-клеточный рак, рецидивирующая или рефрактерная классическая ЛХ, рецидивирующая или метастатическая ПРГШ, местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, гепатоцеллюлярный рак – 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак: ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. **Побочные действия:** при применении ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. **Особые указания:** ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилимумабом может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ОПДИВО® или ипилимумаба, могут развиваться в любой момент во время применения или после отмены терапии (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Bristol-Myers Squibb Компани, США. **Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Bristol-Myers Squibb по тел. +7 800 250-12-12, medinfo.russia@bms.com**

 Bristol-Myers Squibb

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755 92 67
www.b-ms.ru

1506RU1806041-01 Sep18

**Заключение**

Рассмотренный клинический случай подтверждает высокую эффективность иммуноонкологических препаратов, таких как блокатор

PD-1 ниволумаб, при метастатическом неплоскоклеточном НМРЛ. Важно, что на фоне применения ниволумаба не только достигается активный ответ, но также длительно

сохраняются достигнутый эффект и качество жизни.

Таким образом, ингибиторы PD-1 становятся новым стандартом второй линии терапии пациентов с НМРЛ. ☺

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018.
3. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2015.
4. Garassino M.C., Martelli O., Broggin M. et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 10. P. 981–988.
5. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 9. P. 1589–1597.
6. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 10. P. 2095–2103.
7. Bansal P., Osman D., Gan G.N. et al. Recent advances in targetable therapeutics in metastatic non-squamous NSCLC // Front. Oncol. 2016. Vol. 6. ID112.
8. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death // EMBO J. 1992. Vol. 11. № 11. P. 3887–3895.
9. Борисова Е.И., Гуторов С.Л., Абрамов М.Е. Лечение немелкоклеточного рака легкого: следующий шаг // Фарматека. 2016. № 17. С. 25–29.
10. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 2. P. 123–135.
11. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 17. P. 1627–1639.
12. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii56–64.
13. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Снетков Е.В. и др. Применение кризотиниба в терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого // Эффективная фармакотерапия. 2116. Вып. 8. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Рак: расширяя возможности лечения». С. 26–30.
14. Gettinger S., Horn L., Jackman D. et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 17. P. 1675–1684.
15. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L. et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 18. P. 2004–2012.
16. Тер-Ованесов М.Д., Кукош М.Ю., Пименов И.В. и др. Ниволумаб – ингибитор рецептора программированной смерти-1: роль в лечении злокачественных опухолей // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1. № 16 (313). С. 23–28.

Nivolumab in the Second Line of Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer

Ye.A. Rybkina, D.Yu. Yukalchuk, S.S. Sidorova, S.G. Voroshilova, D.A. Bogomolov, O.P. Golubkina

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

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

Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains the leading cause of death from cancer in the world. A new promising treatment direction of patients with NSCLC is associated with the use of immune control points inhibitors, in particular drugs that inhibit the activity of the PD-1 pathway. These drugs demonstrate a pronounced efficacy in various histological subtypes of disseminated NSCLC, progressing against the background of previous platinum-containing chemotherapy. The article provides a clinical case of successful use of nivolumab in the second line of therapy for metastatic lung adenocarcinoma.

Key words: non-small cell lung cancer, immunooncology, PD-1 inhibitors, nivolumab

• **конференции • выставки • семинары •**

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения



Областной
онкологический
диспансер,
Иркутск

Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом во второй линии терапии метастатического рака желудка: окончательные результаты исследования

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, Е.А. Рыбкина, С.С. Сидорова, Е.В. Середкин, Г.Н. Тепикина

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-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. Терапия в данном режиме продолжалась до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Результаты. Согласно окончательным результатам исследования, объективный ответ на терапию в виде частичной регрессии достигнут у семи пациентов, еще у 12 отмечалась стабилизация. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,5 месяца. В настоящее время у четырех пациентов сохраняется контроль над заболеванием, они продолжают получать терапию. Медиана общей выживаемости достигла 12,5 месяца.

Восемь пациентов живы, они перешагнули 24-месячный рубеж. Спектр нежелательных явлений незначительный. В большинстве случаев имела место 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 занимает четвертое место в структуре заболеваемости среди злокачественных новообразований у мужчин (7,8%) и шестое – у женщин (4,8%), но в структуре смертности прочно удерживает вторую позицию (10,3%). У большинства пациентов (69,6%) на момент постановки диагноза обнаруживается поздняя стадия заболевания (III или IV), когда возможности 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 оптимальным симптоматическим лечением химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных.



Перечень противоопухолевых препаратов, эффективных при раке желудка, включает фторпиримидины для перорального и 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 (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].

К настоящему моменту 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-позитивном раке желудка общая эффективность химиотерапии увеличивается на 12% при добавлении трастузумаба, а медиана выживаемости – 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 объективного ответа и медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не влияло на медиану общей выживаемости.

Сегодня не существует зарегистрированных режимов второй линии. 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 на фоне использования рамуцирумаба увеличивалась медиана 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

Набор пациентов в исследование, проведенное на базе Областного онкологического диспансера г. Иркутска, осуществлялся с 1 июня 2016 г. до 31 октября 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 предшествующей 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 в течение последних шести месяцев, любым значительным желудочно-кишечным кровотечением, значительной венозной тромбоэмболией на протяжении последних трех месяцев перед рандомизацией, плохо контролируемой артериальной гипертензией, метастатическим поражением центральной нервной системы.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Индивидуальные планы лечения были подготовлены на общем мультимедицинском консилиуме диспансера и одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Больные получали лечение по следующей 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-й, 8-й 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, эзофагогастроуденоскопии с биопсией, а также по определению лечебного патоморфоза. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Объективный ответ оценивали на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием по критериям RECIST v.1.1 и данных эзофагогастроскопии с биопсией (фото в формате DICOM, определение лечебного патоморфоза в биопсийном материале). При анализе токсичности использовали критерии CTC AE v. 4. Определялись ВБП

Онкология



(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.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и опухолей

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст:	
■ 0–29 лет	1 (4)
■ 30–59 лет	18 (78)
■ 60 лет и старше	4 (18)
Пол:	
■ мужской	12 (52)
■ женский	11 (48)
Статус ECOG	
■ 0	7 (30)
■ 1	16 (70)
■ 2	0 (0)
Очаги:	
■ измеряемые	12 (52)
■ неизмеряемые	11 (48)
Время до прогрессирования заболевания на фоне первой линии терапии:	
■ < 6 месяцев	17 (74)
■ ≥ 6 месяцев	6 (26)
Гистологический вариант:	
■ аденокарцинома	23 (100)
■ G1	2 (9)
■ G2	9 (39)
■ G3	12 (52)
■ G4	0 (0)
Число органов метастазирования:	
■ 0–2	20 (87)
■ ≥ 3	3 (13)
Наличие асцита:	
■ есть	10 (43)
■ нет	13 (57)
Локализация отдаленных метастазов:	
■ брюшина	17 (74)
■ легкие	4 (17)
■ печень	5 (22)
■ забрюшинные лимфоузлы	4 (17)
■ яичники	1 (4)
■ мягкие ткани	2 (9)
■ дугласово пространство	1 (4)
■ центральная нервная система	0 (0)
Статус HER2/neu:	
■ положительный	1 (4)
■ отрицательный	22 (96)
Гастрэктомия в анамнезе	10 (43)
Гастрэктомия не выполнялась	13 (57)

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

Результаты

В исследование с 1 июня 2016 г. по 31 октября 2017 г. было включено 23 пациента в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст – 45 лет), из них 11 (48%) женщин и 12 (52%) мужчин. Проспективный анализ промежуточных результатов применения рамуцирумаба и паклитаксела у больных неоперабельным распространенным раком желудка во второй линии терапии подтвердил эффективность и безопасность данной лечебной опции в наблюдаемой популяции. Четыре пациента прекратили лечение из-за ухудшения общего состояния. На первом контрольном обследовании по критериям RECIST констатировано прогрессирование заболевания. Пациенты умерли спустя 1–3 недели после обследования. У 19 больных на контрольном обследовании после двух месяцев терапии зафиксирована стабилизация заболевания. Они продолжили лечение.

У всех пациентов при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома (G1 – 9%, G2 – 39%, G3 – 52%). Измеряемые очаги по критериям RECIST v.1.1 зарегистрированы у 12 (52%) больных. У 11 (48%) пациентов выявлены только неизмеряемые очаги. Время до прогрессирования заболевания на фоне первой линии терапии у 17 (74%) пациентов составило менее шести месяцев, у шести (26%) – более полугодя. Наличие мутации HER2/neu имело место у одного пациента. Общее состояние всех больных (100%) расценивалось как удовлетворительное – ECOG 0–1. У 20 (87%) пациентов число органов метастазирования не превышало двух. У большинства пациентов (74%) диагностированы перитонеальные метастазы. Асцит выявлен в десяти (43%) случаях. В анамнезе гастрэктомии перенесли десять (43%) больных, 13 (57%) пациентов не были оперированы (табл. 1).

Пациенты получили от трех до 54 введений рамуцирумаба и от пяти до 81 введения паклитаксе-

ла (6–108 недель лечения, в среднем 57 недель). Пять введений рамуцирумаба с последующим контрольным обследованием получили все участники исследования. Четыре (17%) пациента продолжают получать терапию в прежнем объеме без коррекции доз препаратов с соблюдением режима введения. Результаты компьютерной томографии и эзофагогастродуоденоскопии показали в четырех случаях прогрессирование опухоли после 3–5 введений рамуцирумаба (6–10 недель терапии). 19 пациентов продолжили терапию рамуцирумабом 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-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. По данным мультиспиральной компьютерной томографии в соответствии с критериями RECIST v.1.1 и эзофагогастродуоденоскопии, объективный ответ на терапию получен у 19 пациентов. Частичная регрессия достигнута у семи (30%) больных, еще у 12 (52%) – стабилизация. У четырех (18%) пациентов при первом контрольном обследовании после 6–10 недель терапии зарегистрировано прогрессирование заболевания. ВБП у четырех (18%) больных составила 24 месяца. Случаев полной регрессии опухоли не зафиксировано. Частичная регрессия опухоли заключалась в выраженном улучшении эндоскопической картины первичной опухоли по результатам эзофагогастродуоденоскопии и определению патоморфоза опухоли 4-й степени в биопсийном материале (рис. 1). Динамика в отношении перитонеальных метастазов отсутствовала.

Медиана ВБП составила 9,5 месяца. Шестимесячная ВБП зарегистрирована у 14 (61%) пациентов, 12-месячная – у восьми (35%) (рис. 2). Медиана общей выживаемости составила 12,5 месяца. Общая выживаемость у 14 (61%) пациентов достигла шести месяцев, у 12 (52%) – 12 месяцев (рис. 3). На данный момент че-

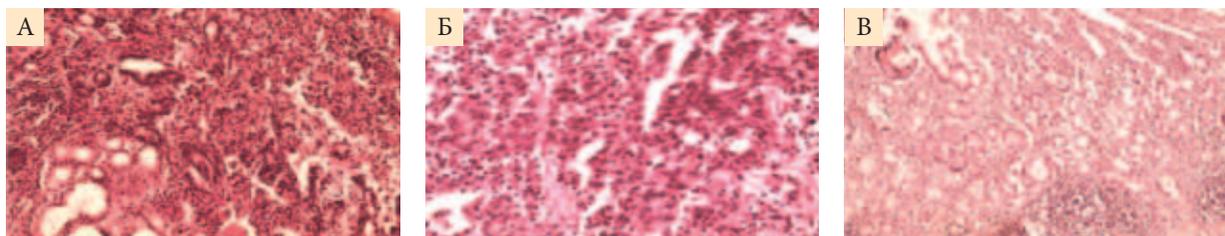


Рис. 1. Гистологические препараты опухоли желудка у пациента (А – до лечения рамуцирумабом и паклитакселом, 20-кратное увеличение, Б – до лечения, 40-кратное увеличение, В – после 20 недель лечения)

тыре (18%) пациента продолжают получать терапию, сохраняя контроль над опухолью. Продолжительность терапии превысила 24 месяца.

Четыре пациента умерли в течение 12 недель от начала терапии вследствие прогрессирования основного заболевания. Случаев гематологической и негематологической токсичности, приведших к отмене терапии, не отмечалось. Чаще имела место гематологическая токсичность. Нейтропения 1–2-й степени, обусловленная применением паклитаксела, зафиксирована у 23 (100%) пациентов. У шести (26%) больных наблюдалось развитие артериальной гипертензии, у восьми (35%) возникли носовые кровотечения, у четырех (18%) – протеинурия. Полный спектр токсичности представлен в табл. 2.

Обсуждение

Показатели ВБП и общей выживаемости значительно превысили показатели, которые обычно имеют место при проведении второй линии стандартной терапии метастатического рака желудка. Несмотря на использование разных комбинаций, объективные ответы не превысили 20–25%, а медиана продолжительности жизни – пяти-шести месяцев (от начала второй линии химиотерапии) [7]. Аналогичные результаты получены при использовании паклитаксела в монорежиме или в комбинациях 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 комбинациях 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 терапией других нозологий терапия рака желудка несколько отставала в плане внедрения в клиническую практику таргетных препаратов. Тем не менее сегодня рак желудка является одним из «полигонов», на которых испытывают новые варианты персонализированного лечения. В последнее время появляется все больше обнадеживающих результатов лечения этой агрессивной и рефрактерной к стандартной химиотерапии опухоли [14]. Отрицательные результаты исследования с использованием бевацизумаба не перечеркнули дальнейший интерес к изучению антиангиогенной терапии при раке желудка. Следующим препаратом этой серии стал рамуцирумаб – антагонист фактора роста эндотелия сосудов, связывающий рецептор VEGFR-2 и блокирующий лиганды рецептора VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. По сравнению с плацебо на фоне монотерапии рамуцирумабом статистически значимо улучшались показатели общей выживаемости (исследование REGARD). Рамуцирумаб статистически значимо увеличивал общую выживаемость у пациентов с аденокарциномой желудка или желу-

дочно-пищеводного соединения поздних стадий и прогрессирующим заболеванием после первой линии химиотерапии. При использовании препарата в два раза снижался риск прогрессирования заболевания, а также риск смерти от любой причины. Преимущество рамуцирумаба по показателю выживаемости сохранялось практически во всех подгруппах пациентов. Влияние на показатели общей

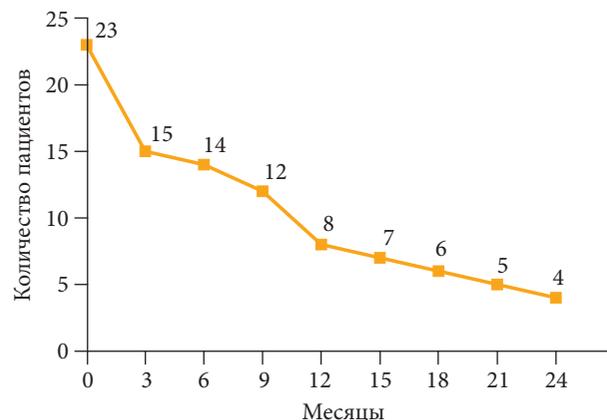


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования

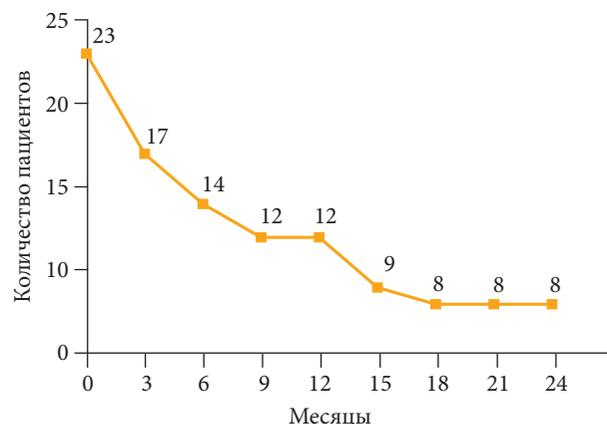


Рис. 3. Общая выживаемость



выживаемости было несколько ниже у женщин, однако расчетные значения ВБП у них были в пользу рамуцирумаба. После анализа влияния потенциальных расхождений в исходных характеристиках между лечебными группами преимущество рамуцирумаба в отношении общей выживаемости и ВБП после кор-

ректировки по другим прогностическим факторам оставалось без изменения. В данной популяции пациентов переносимость рамуцирумаба была хорошей. При этом частота большинства нежелательных явлений была одинаковой в группах рамуцирумаба и плацебо. Гипертензия – нежелательное явление, ассоциируемое с большинством антиангиогенных препаратов, чаще отмечалось в группе рамуцирумаба. Гипертензия 3-й степени наблюдалась у единичных пациентов, получавших рамуцирумаб. Данные о качестве жизни, согласно оценке пациентов, были скудными. Тем не менее эффект рамуцирумаба не уступал таковому плацебо. Более того, время до ухудшения оценки общего состояния было статистически значимо более продолжительным у пациентов, получавших 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 частоту объективных ответов. В клиническом исследовании RAINBOW III фазы эффективность и безопасность рамуцирумаба и паклитаксела сравнивали с таковыми паклитаксела и плацебо. Добавление к терапии паклитакселом рамуцирумаба позволило добиться увеличения показателя средней выживаемости до 9,6 месяца. У пациентов, принимавших паклитаксел и плацебо, средняя выживаемость составила 7,4 месяца. Кроме того, на фоне терапии рамуцирумабом и паклитакселом снизился риск прогрессирования заболевания или смерти на 37% по сравнению с использованием паклитаксела

и плацебо, ВБП 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 и улучшение качества жизни больных (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни.

Полученные нами данные о переносимости комбинированной терапии рамуцирумабом и паклитакселом демонстрируют хороший профиль безопасности и согласуются с данными исследования RAINBOW [6]. Данное исследование планируется продолжить. Это позволит получить более полные и подробные результаты применения рамуцирумаба и паклитаксела у больных неоперабельным распространенным раком желудка во второй линии терапии.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что рамуцирумаб может стать важной составляющей лечения при аденокарциноме желудка или желудочно-пищеводного соединения поздних стадий у пациентов с прогрессированием заболевания после химиотерапии первой линии. 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 [16]. ☺

Таблица 2. Оценка токсичности

Показатель	Степень			
	1-2	3	4	5
<i>Негематологические нежелательные явления</i>				
Усталость	13 (57%)	4 (17%)	0	0
Нейропатия	8 (35%)	2 (9%)	0	0
Снижение аппетита	8 (35%)	1 (4%)	0	0
Боль в животе	6 (26%)	2 (9%)	0	0
Тошнота	8 (35%)	2 (9%)	0	0
Алопеция	8 (35%)	1 (4%)	0	0
Диарея	6 (26%)	2 (9%)	0	0
Носовое кровотечение	8 (35%)	1 (4%)	0	0
Рвота	6 (26%)	0	0	0
Периферический отек	6 (26%)	0	0	0
Запор	6 (26%)	0	0	0
Стоматит	4 (17%)	0	0	0
Пирексия	4 (17%)	0	0	0
Снижение массы тела	2 (9%)	0	0	0
Одышка	2 (9%)	0	0	0
Сыпь	4 (17%)	0	0	0
Кашель	4 (17%)	0	0	0
Боль в спине	2 (9%)	0	0	0
Гипоальбуминемия	2 (9%)	0	0	0
Миалгия	2 (9%)	0	0	0
Головная боль	4 (17%)	0	0	0
<i>Гематологические нежелательные явления</i>				
Нейтропения	23 (100%)	13 (57%)	0	0
Анемия	6 (26%)	4 (17%)	0	0
Лейкопения	23 (100%)	13 (57%)	0	0
Тромбоцитопения	8 (35%)	2 (9%)	0	0
Кровотечение или кровоточивость	8 (35%)	2 (9%)	0	0
Протеинурия	4 (18%)	1 (4%)	0	0
Поражение печени или печеночная недостаточность	1 (4%)	0	0	0
Артериальная гипертензия	6 (26%)	4 (18%)	0	0
Желудочно-кишечное кровотечение	0	0	0	0
Инфузионные реакции	2 (9%)	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	1 (4%)	0	0	0

НАЦЕЛЕН НА РЕЗУЛЬТАТ

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

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

9,6 МЕСЯЦА
МЕДИАНА ОВ
ЦИРАМЗА® +
ПАКЛИТАКСЕЛ
(95% ДИ: 8,5–10,8)

30%
УВЕЛИЧЕНИЕ
МЕДИАНЫ ОВ

VS

7,4 МЕСЯЦА
МЕДИАНА ОВ
ПЛАЦЕБО +
ПАКЛИТАКСЕЛ
(95% ДИ: 6,3–8,4)

ОР 0,807
(95% ДИ: 0,678–0,962);
P=0,017

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

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

1. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Gastric Cancer V.3.2015. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2015. All rights reserved. Accessed February 1, 2016. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to <http://www.nccn.org>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
2. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers V.3.2015. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2015. All rights reserved. Accessed February 1, 2016. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to <http://www.nccn.org>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
3. European Society for Medical Oncology. ESMO pocket guidelines: Upper gastrointestinal cancer 2015. Resource distributed at: European Cancer Congress 2015, 25-29 September 2015; Vienna, Austria.
4. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27 (suppl16):v38-v49.
5. Бесова Н.С., Быхов М.Ю., Константинова М.М., Лядов В.К., Тер-Ованесов М.Д., Трояни А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка (RUSSCO). Москва 2017.
6. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. for the RAINBOW Study Group. Ramucicrumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-1235.
7. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения 13 марта 2018 г.

Торговое название препарата: ЦИРАМЗА®. **Международное непатентованное название (МНН):** рамуцирумаб. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-004518-311017. **Показания к применению** • Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода в составе комбинированной терапии с паклитакселом или в качестве монотерапии у пациентов с прогрессирующим заболеванием после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины и фторпиримидина. • Местнораспространенный или метастатический немиелобластный рак легкого (NMPRL) в составе комбинированной терапии с доцетакселом у пациентов с прогрессирующим заболеванием при проведении или после предшествующей терапии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидином. **Противопоказания** • Гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата. • Пациенты с NMPRL при наличии инвазии опухоли крупных кровеносных сосудов или распада опухоли. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность. • Период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы** Для внутривенных инфузий. **Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода.** Комбинированная терапия с паклитакселом. Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин до проведения инфузии паклитаксела. Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. **Применение препарата Цирамза® в качестве монотерапии.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® при проведении монотерапии составляет 8 мг/кг, каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут, максимальная скорость инфузии 25 мг/мин. **Местнораспространенный или метастатический NMPRL.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла перед инфузией доцетаксела. Доцетаксел в дозе 75 мг/м² необходимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла. **Метастатический колоректальный рак.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут каждые две недели перед проведением комбинированной химиотерапии по схеме FOLFIRI. Терапию препаратом Цирамза® следует продолжать до появления признаков прогрессирующего заболевания или развития непереносимой токсичности. **Специальные указания** При возникновении серьезного артериального тромбоэмболического осложнения терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. При возникновении желудочно-кишечной перфорации терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. При возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. У пациентов с предрасположенностью к кровотечениям, а также у пациентов, одновременно получающих лечение антикоагулянтами или другими лекарственными препаратами, повышающими риск кровотечения, необходимо контролировать клинический анализ крови и параметры свертываемости. При возникновении инфузионных реакций 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом Цирамза® следует незамедлительно и полностью прекратить. При возникновении тяжелой артериальной гипотензии терапию рамуцирумабом следует временно приостановить до нормализации состояния с помощью антигипертензивной терапии. При развитии клинически значимой артериальной гипертонии, которая не поддается контролю при помощи антигипертензивных лекарственных средств, терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. В случае возникновения у пациента осложнений, связанных с заживлением ран, терапию рамуцирумабом следует прекратить до полного заживления ран. За 4 недели перед плановым хирургическим вмешательством терапию рамуцирумабом следует временно приостановить. Решение о возобновлении терапии рамуцирумабом после хирургического вмешательства следует принимать на основании клинического заключения о достаточном заживлении ран. Рамуцирумаб следует с осторожностью назначать пациентам с циррозом печени тяжелой степени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью), циррозом с печеночной энцефалопатией, клинически значимым ацидозом вследствие цирроза и гепаторенальным синдромом. В случае образования фистулы терапию рамуцирумабом следует прекратить. Если уровень белка в моче составляет ≥ 2 , следует провести анализ суточной мочи. Если уровень белка в моче составляет ≥ 2 /24 часа, терапию препаратом Цирамза® следует временно прекратить. После снижения уровня белка в моче до < 2 /24 часа терапию следует возобновить с уменьшением дозы. В случае повторного повышения уровня белка до ≥ 2 /24 часа рекомендуется повторное снижение дозы. Если уровень белка в моче составляет ≥ 3 /24 часа либо в случае развития нефротического синдрома, терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. В случае развития стоматита следует незамедлительно начать симптоматическое лечение. Терапию препаратом Цирамза® следует прекратить на неопределенный срок в случае развития тяжелых артериальных тромбоэмболических осложнений, желудочно-кишечных перфораций, кровотечения 3 или 4 степени тяжести согласно критериям NCI CTCAE, спонтанного образования фистул. **Побочное действие** Побочные эффекты, связанные с монотерапией препаратом Цирамза®, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** часто – гипокальциемия, гипонатриемия. **Нарушения со стороны нервной системы:** часто – головная боль. **Нарушения со стороны сосудов:** очень часто – артериальная гипертония. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – боль в животе, диарея. Наиболее распространенные нежелательные реакции, отмеченные у 1% и >5% пациентов, включали: нейтропению, артериальное тромбоэмболическое осложнение, непроходимость кишечника, носовое кровотечение и сыпь. Наиболее распространенные нежелательные реакции (включая реакции ≥ 3 степени), связанные с проведением антионкогенной терапии, наблюдаемые у пациентов, получающих лечение препаратом Цирамза® при проведении различных клинических исследований: желудочно-кишечные перфорации, инфузионные реакции и нейтропения. **Форма выпуска** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл (100 мг/10 мл) или 50 мл (500 мг/50 мл) препарата в бесцветном стеклянном флаконе типа I. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°С или не более 4 часов при комнатной температуре (ниже 30°С). Не замораживать и не встряхивать! Хранить в местах, недоступных для детей, в оригинальной упаковке для защиты от света. Срок хранения приготовленного раствора не должен превышать 24 часов при температуре от 2 до 8°С. **Срок годности** 2 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке.



Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 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, 2018.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2017 // 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. Koderu 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. № 4. 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., Серебрянская 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.
16. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Опыт применения рамуцирумаба в комбинации с паклитакселем во второй линии терапии метастатического рака желудка // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 20. Онкология, гематология и радиология. № 2. С. 10–16.

Ramucirumab Combined with Paclitaxel in the Second Line Therapy of Metastatic Gastric Cancer: Final Results of a Research

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, Ye.A. Rybkina, S.S. Sidorova, Ye.V. Seredkin, G.N. Tepikina
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. According to the final results of the research, the objective response to therapy in the form of partial regression was achieved in seven patients, for another 12 patients the stabilization was observed. The median progression-free survival was 9.5 months. Currently, four patients remain in control of the tumor process, they continue to receive therapy. The median overall survival reached 12.5 months. Eight patients are alive, they've overstepped the 24-month mark. The spectrum of adverse events is insignificant. In most cases, hematological and non-hematological toxicity of the 1st-2nd degree was observed; serious adverse events were not recorded.

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, ramucirumab, paclitaxel

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Опыт применения препарата афлиберцепт (Залтрап) во второй линии терапии метастатического колоректального рака

Е.А. Рыбкина, О.В. Попова, Д.Ю. Юкальчук, С.С. Сидорова, И.Д. Климова

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Рыбкина, kat-likhova@yandex

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность химиотерапии по схеме FOLFIRI с применением афлиберцепта во второй линии у 14 пациентов с распространенным раком ободочной и прямой кишки.

Материал и методы. Пациенты получали иринотекан 180 мг/м², 90-минутная инфузия в первый 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 и таргетную терапию афлиберцептом 4 мг/кг каждые две недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Результаты. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5 месяца, общей выживаемости – 13,9 месяца. Гематологическая и негематологическая токсичность 4-й степени отмечалась в 7% случаев. Наиболее частыми осложнениями 3-й степени были негематологические осложнения.

Заключение. Комбинация иринотекана, фторурацила, лейковорина, афлиберцепта характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и потенциально ассоциируется с высокой общей выживаемостью пациентов с метастатическим колоректальным раком, прогрессирующим на фоне первой линии терапии.

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

Введение

Лечение пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) остается одним из приоритетных направлений современной онкологии. Актуальность проблемы обусловлена высокими показателями заболеваемости и смертности. В структуре онкологической забо-

леваемости российских пациентов обоего пола КРР занимает третье место. В России в 2016 г. абсолютное число впервые установленных диагнозов КРР, рака ректосигмоидного соединения и ануса составило 14 621 и 14 655 среди мужчин и женщин соответственно. Стандартизованный показатель смерт-

ности от указанных заболеваний – 5,93 на 100 тыс. человек (8,4 и 4,55 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно) [1].

В Иркутской области в 2017 г. зарегистрирован 1061 новый случай КРР. У 45% пациентов заболевание выявлено на III–IV стадии. Всего на конец года на учете состояло 5716 больных, около 50% из них находились под наблюдением свыше пяти лет. Показатели смертности от рака ободочной и прямой кишки составили 8,7 и 9,5% соответственно, превысив общероссийские (8,4 и 8,5% соответственно) [2, 3].

За последние десятилетия в тактике лечения мКРР произошли существенные изменения. Значительный прогресс во многом обусловлен широким применением в повседневной клинической практике таргетных препаратов и высокоэффективных химиотерапевтических режимов, а также четким планированием последовательности назначения разных режимов и выбора оптимальной комбинации химиотерапии и таргетного препарата на каждом этапе лечения. Оксалиплатинсодержащий режим в первой линии и переход на схему FOLFIRI во второй представляется оптимальным вариантом выбора последовательной терапии для большинства пациентов с нерезектабельными метастазами (особенно с учетом возможности повторного назначения оксалиплатина в позд-



них линиях у ряда больных). Добавление наиболее эффективного таргетного препарата к комбинации FOLFIRI во второй линии терапии мКРР – чрезвычайно актуальная задача [4].

С развитием молекулярно-генетического направления расширились возможности применения таргетной терапии злокачественных опухолей толстой кишки [5]. С учетом центральной роли семейства VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) в ангиогенезе, а также повышенной экспрессии VEGF во многих типах опухолей данное семейство факторов роста служит важной терапевтической мишенью. В настоящее время для лечения мКРР доступны такие анти-VEGF-препараты, как моноклональное антитело бевацизумаб, которое связывает VEGF-A, а также моноклональные антитела цетуксимаб и панитумумаб, опосредованно ингибирующие ангиогенез за счет направленного взаимодействия с рецептором эпителиального фактора роста (VEGFR). Между тем ответ пациентов на анти-VEGF-терапию недостаточен, клиническая польза непродолжительна. Нередко после начального ответа рост опухоли и прогрессирование заболевания возобновляются, что свидетельствует о способности опухолевых клеток функционально ускользать от терапевтического ингибирования ангиогенеза [6].

Развитие резистентности некоторых типов опухолей к долгосрочной антиангиогенной терапии послужило предпосылкой к разработке нового антиангиогенного препарата афлиберцепта. Афлиберцепт – растворимый рекомбинантный гибридный белок является ловушкой для многочисленных ангиогенных факторов, блокирует проангиогенную сеть за счет связывания не только VEGF-A, но также VEGF-B и PlGF (placental growth factor – плацентарный фактор роста) [7, 8].

В 2011 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования эффективности афлиберцепта во второй линии у лиц с мКРР в комбинации со схемой FOLFIRI у пациентов с прогрес-

сированием болезни на фоне оксалиплатинсодержащей химиотерапии (VELOUR). Показано, что добавление к схеме лечения антиангиогенного препарата улучшает показатели продолжительности жизни (относительный риск (ОР) 0,817; $p=0,0032$), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР 0,758; $p=0,00007$) и частоту объективного ответа (19,8 против 11,1%; $p=0,0001$) [9]. Важно, что улучшение показателей общей выживаемости и ВБП не было достоверно взаимосвязано со статусом ECOG, локализацией метастазов и предшествующим применением бевацизумаба в первой линии лечения: преимущество комбинации с афлиберцептом отмечалось во всех подгруппах пациентов [10].

Общая частота нежелательных явлений была практически одинаковой в группах афлиберцепта и контроля – 99,2 и 97,2% соответственно, однако побочные эффекты 3–4-й степени в экспериментальной группе регистрировались чаще, чем в контрольной, – 83,5 и 62,5% соответственно. Так, 3–4-я степень геморрагий зафиксирована в 3,0 и 1,7% случаев соответственно, артериальных тромбоемболий – в 1,8 и 0,5%, венозных тромбоемболий – в 7,9 и 6,3% случаев. Кроме того, чаще регистрировались диарея (19,3 против 7,8%), стоматит (13,7 против 5,0%) и нейтропения (36,7 против 29,5%). Как и ожидалось, с применением афлиберцепта ассоциировалось такое класс-специфичное нежелательное явление, как гипертензия (19,1 против 1,5%). Но в большинстве случаев степень гипертензии была не выше третьей. Только у одного пациента, получавшего афлиберцепт, развилась гипертензия 4-й степени [10]. Необходимо отметить, что данное нежелательное явление наблюдалось во время первого-второго курса лечения. Затем его частота прогрессивно снижалась, достигая к пятому-шестому курсу 3–5%.

Таким образом, афлиберцепт стал первым таргетным препаратом, который при использовании во второй линии терапии в комбинации с режимом FOLFIRI достоверно

увеличил не только частоту объективного ответа и ВБП, но и общую выживаемость в широкой популяции больных мКРР [4].

В 2014 г. на основании результатов проведенных исследований афлиберцепт был зарегистрирован в России. В клинической практике Иркутского областного онкологического диспансера он используется с 2015 г.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 14 пациентов с мКРР, получавших терапию афлиберцептом (Залтрапом) в отделении противоопухолевой лекарственной химиотерапии № 1 Областного онкологического диспансера г. Иркутска. У всех больных зарегистрирован диссеминированный КРР с мутациями в генах RAS (молекулярно-генетический анализ образцов опухоли выполнялся в генетической лаборатории Иркутского областного онкологического диспансера). Лечение проводилось с ноября 2015 г. по июль 2018 г. Решение о назначении препарата принимала врачебная комиссия.

Основные критерии выбора пациентов для назначения терапии:

- ✓ наличие распространенного КРР, подтвержденного результатами гистологического исследования;
- ✓ прогрессирование заболевания после химиотерапии первой линии с применением оксалиплатина;
- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ состояние по шкале ECOG 0–2;
- ✓ отсутствие клинически значимых отклонений в функциях органов и систем, подтвержденных данными лабораторных анализов, физикальных методов исследования;
- ✓ наличие компенсированной (в том числе медикаментозно) сопутствующей патологии.

Больные получали иринотекан 180 мг/м², 90-минутная инфузия в первый 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 и таргетную те-

Онкология



рапию афлиберцептом 4 мг/кг каждые две недели. Лечение проводилось на фоне профилактической противорвотной и десенсибилизирующей терапии, премедикации атропином, инфузионной поддержки.

Эффективность лечения оценивали на основании данных компьютерной томографии по критериям RECIST каждые пять-шесть циклов. При объективном прогрессировании заболевания лечение завершалось. В отсутствие данных о прогрессировании лечение продолжалось до развития непереносимой токсичности.

Анализ токсичности во время лечения и до четвертой недели после финального курса выполнен по критериям СТС АЕ v.4. При возникновении побочных реакций второй степени и выше проводилась модификация режима введения препарата исходя из рекомендаций производителя. При коррекции режим введения препарата оставался на уровне максимально переносимого.

Статистический анализ

Выживаемость без прогрессирования – период от начала лечения до прогрессирования или смерти по любой причине. Продолжительность жизни, или общая выживаемость, – период от начала лечения до смерти по любой причине. Живые пациенты цензурировались по дате последнего визита. Выживаемость рассчитывалась методом Каплана – Майера.

Результаты

Ретроспективно проанализирована эффективность лечения 14 пациентов (девять (64%) женщин и пять (36%) мужчин) в возрасте от 37 до 79 лет. Характеристики больных представлены в табл. 1. Во всех случаях при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома. Мутации в гене KRAS отсутствовали у десяти (70%) пациентов. Общее состояние 78% больных расценивалось как удовлетворительное – ECOG 0–1.

Пациенты получили от двух до 24 курсов терапии. Один больной в возрасте 72 лет прекратил лечение после двух циклов вследствие ухудшения общего состояния, связанного с прогрессированием основного заболевания. Надо отметить, что к началу второй линии терапии состояние данного пациента соответствовало 2 баллам по шкале ECOG.

Одна пациентка умерла после третьего курса терапии из-за выраженных водно-электролитных нарушений, развившихся вследствие гастроэнтеротоксичности 4-й степени, нейтропении 4-й степени, несвоевременного обращения за медицинской помощью. Иных

случаев токсичности 4-й степени не зарегистрировано. Токсичность 3-й степени наблюдалась в 7–14% случаев. У одной пациентки имели место тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, артериальная гипертензия 3-й степени после шести циклов лечения на фоне стабилизации основного заболевания, подтвержденная данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)), что потребовало отмены лечения. Пациентка умерла спустя четыре месяца после окончания терапии вследствие прогрессирования основного заболевания.

Остальные случаи токсичности 3-й степени корректировались пропуском одного введения афлиберцепта. Чаще отмечалась токсичность 1–2-й степени, которая корректировалась назначением продленной сопроводительной симптоматической терапии (табл. 2).

Объективный ответ на терапию, по данным МСКТ, в соответствии с критериями RECIST v. 1.1, получен у 12 пациентов. Согласно результатам контрольного обследования, после первых шести циклов частичная регрессия достигнута у пяти (35%) больных, еще у семи (50%) – стабилизация. Как показали данные контрольного обследования, после следующих шести циклов терапии частичная регрессия сохранялась у пяти (35%) пациентов. Стабилизация отмечалась у пяти (35%) больных. У двух (14%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания без клинической симптоматики, лечение отменено. Прогрессирование заболевания клинически с последующей объективной оценкой результатов МСКТ зафиксировано у трех больных после 15 циклов лечения. После 18 циклов стабилизация процесса сохранялась у шести (42%) пациентов. После 22 циклов лечения подтвержденное клинически и лабораторно прогрессирование заболевания имело место у четырех пациентов. Согласно результатам контрольного обследования, после 24 введений у двух

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст:	
▪ до 65 лет	10 (71)
▪ 65 лет и старше	4 (29)
Пол:	
▪ мужской	5 (36)
▪ женский	9 (64)
Статус ECOG:	
▪ 0	3 (21)
▪ 1	9 (65)
▪ 2	2 (14)
Локализация опухоли:	
▪ прямая кишка	5 (36)
▪ ободочная кишка	2 (14)
✓ правосторонняя локализация	7 (50)
✓ левосторонняя локализация	–
Время до прогрессирования заболевания после первой линии терапии:	
▪ менее 6 месяцев	10 (71)
▪ более 6 месяцев	5 (19)
Предшествующая терапия бевацизумабом:	
▪ проводилась	6 (43)
▪ не проводилась	9 (57)
Количество органов с отдаленными метастазами	
▪ 1	3 (21)
▪ свыше 1	12 (79)
Локализация отдаленных метастазов:	
▪ легкие	11 (78)
▪ печень	12 (85)
▪ яичники	2 (14)
▪ брюшина	12 (85)
▪ мягкие ткани	1 (7)
▪ отдаленные лимфатические узлы	10 (71)
Мутация KRAS	
▪ обнаружена	4 (28)
▪ WT	10 (72)



пациентов отмечалась стабилизация процесса (с сохранением частичной регрессии по отношению к первоначальной оценке). Введение препаратов на протяжении всего периода лечения сопровождалось токсичностью 1–2-й степени. Дозы не корректировались. После 12 месяцев лечения пациенты приняли решение о его завершении. Через месяц после окончания терапии у пациентов сохранялась стабилизация процесса.

Медиана ВВП и медиана общей выживаемости составили 7,5 и 13,9 месяца соответственно.

Обсуждение

Проведен ретроспективный анализ лечения афлиберцептом 14 больных мКРР. Все пациенты в первой линии получали оксалиплатинсодержащие режимы в комбинации с таргетной терапией или без таковой.

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

Собственный опыт применения подтверждает эффективность афлиберцепта во второй линии терапии по схеме FOLFIRI у пациентов с мКРР, ранее получавших оксалиплатинсодержащие режимы. Согласно нашим данным, медиана ВВП и медиана общей выживаемости составили 7,5 и 13,9 месяца соответственно, что согласуется с данными международных клинических исследований.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы VELOUR оценивали эффективность и безопасность афлиберцепта в комбинации с FOLFIRI во второй линии терапии пациентов с мКРР. В исследовании участвовали 1226 больных, 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 ответ в группе афли-

Таблица 2. Нежелательные явления

Нежелательные явления	Количество пациентов, абс. (%)			
	G1	G2	G3	G4
Слабость	3 (21)	8 (58)	2 (14)	1 (7)
Тошнота, рвота	9 (64)	4 (28)	1 (7)	0
Диарея	4 (28)	4 (28)	2 (14)	1 (7)
Нейтропения	7 (50)	3 (21)	2 (14)	1 (7)
Венозные тромбоземболические осложнения, тромбоземболия легочной артерии	0	0	1 (7)	0
Мукозиты	3 (21)	2	2 (14)	0
Ладонно-подошвенный синдром	2 (14)	1 (7)	0	0
Дисфония	2 (14)	1 (7)	0	0
Протеинурия	2 (14)	2 (14)	1 (7)	0
Артериальная гипертензия	3 (21)	1 (7)	1 (7)	0
Кровотечения	2 (14)	0	0	0

берцепта составил 19,8%, в группе плацебо – 11,1% ($p=0,0001$). Медиана ВВП также оказалась достоверно выше в группе FOLFIRI и афлиберцепта – 6,9 против 4,67 месяца (ОР 0,758; $p=0,00007$). Медиана общей выживаемости составила 13,5 и 12,1 месяца соответственно [11]. 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 месяцам – 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.

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

Положительный клинический эффект комбинации афлиберцепта и FOLFIRI сопровождается увеличением числа нежелательных явлений, обусловленных как химиотерапией, так и ингибиро-

ванием VEGF. Ряд нежелательных явлений, характерных для FOLFIRI (диарея, стоматит, инфекции, нейтропения и связанные с ней осложнения), при добавлении афлиберцепта усиливается. Токсичность, обусловленная ингибированием VEGF (например, артериальная гипертензия, кровотечение из слизистых и протеинурия), 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 кумулятивного характера и была обратимой [12].

Полученные нами данные о переносимости комбинации афлиберцепта и схемы FOLFIRI согласуются с данными международного исследования III фазы и свидетельствуют о хорошем профиле безопасности препаратов при своевременном выявлении и профилактике нежелательных явлений.

Заключение

Афлиберцепт, введенный в стандартную схему лечения, достоверно увеличивает выживаемость пациентов с оксалиплатинсодержащей химиотерапией в анамне-



зе, получающих режим FOLFIRI по поводу мКРР. Результаты клинических исследований и практический опыт применения препарата показывают его эффективную противоопухолевую ак-

тивность и приемлемый профиль безопасности и переносимости. Адекватная профилактика, раннее выявление и максимальная терапия нежелательных реакций улучшают переносимость проти-

воопухолевой терапии, позволяя соблюдать интенсивность дозовых режимов препаратов, а следовательно, максимально продлевать жизнь пациентов при сохранении ее качества. ☺

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2017 // www.iood.ru.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
4. Артамонова Е.В., Манзюк Л.В. Оптимизация второй линии лечения метастатического колоректального рака: новые возможности таргетной терапии // Современная онкология. 2016. Т. 18. № 1. С. 25–31.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Лихова Е.А., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Шевчук А.В. Клинический опыт применения препарата афлиберцепт во второй линии терапии метастатического колоректального рака // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 20. Онкология, гематология и радиология. № 2. С. 38–41.
9. Pericay C., Folprecht G., Saunders M. et al. Phase 2 randomized, noncomparative open-label study of aflibercept and modified FOLFOX6 in the first line treatment of metastatic colorectal cancer (AFFIRM) // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 4. Abstr. 0024.
10. Tabernero J., van Cutsem E., Lakomy R. et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50. № 2. P. 320–331.
11. 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.
12. 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.

Experience with the Drug Aflibercept (Zaltrap) in the Second Line of Therapy for Metastatic Colorectal Cancer

Ye.A. Rybkina, O.V. Popova, D.Yu. Yukalchuk, S.S. Sidorova, I.D. Klimova

District Oncology Dispensary, Irkutsk

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

The aim of the research – to study the efficacy and safety of FOLFIRI chemotherapy with aflibercept in the second line in 14 patients with advanced colon and rectal cancer.

Material and methods. Patients received irinotecan 180 mg/m², 90-minute infusion on the first day, leucovorin 400 mg/m² intravenously for two hours followed by bolus 5-FU 400 mg/m² intravenously and 46-hour infusion of 5-FU 2400 mg/m² as well as targeted therapy with aflibercept 4 mg/kg every two weeks till the progression of the disease or intolerable toxicity.

Results. The median progression-free survival was 7.5 months and overall survival was 13.9 months. Hematological and non-hematological toxicity of the 4th degree was observed in 7% of cases. The most frequent complications of the 3rd degree were non-hematological complications.

Conclusion. The combination of irinotecan, fluorouracil, leucovorin, aflibercept is characterized by high efficiency, acceptable toxicity profile and potentially associated with high overall survival of patients with metastatic colorectal cancer progressing on the background of the first line of therapy.

Key words: metastatic colorectal cancer, second line of therapy, irinotecan, aflibercept

ЗАДУМАЙТЕСЬ ДВАЖДЫ

ПРИ ВЫБОРЕ II ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (МКРР)

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI¹ достоверно увеличивает^{2*}:

- **общую выживаемость на 3,1 мес.**
- **выживаемость без прогрессирования в 1,5 раза**
- **частоту объективного ответа более чем в 2 раза**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап®. Регистрационный номер: ЛП-002534. Торговое название: Залтрап®. МНН: афлиберцепт. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: метастатический колоректальный рак (МКРР) (у взрослых пациентов), резистентный к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующий после ее применения (препарат Залтрап® в комбинации с режимом, включающим иринотекан, фторурацил, кальция фолилат (FOLFIRI)). Противопоказания: гиперчувствительность к афлиберцепту или любому из вспомогательных веществ препарата Залтрап®; тяжелые кровотечения; артериальная гипертензия, не поддающаяся медикаментозной коррекции; хроническая сердечная недостаточность III-IV класса (по классификации NYHA); тяжелая степень печеночной недостаточности; офтальмологическое применение или введение в стекловидное тело; беременность; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Побочное действие. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) (всех степеней тяжести, с частотой $\geq 20\%$, наблюдавшимися, по крайней мере, на 2 % чаще при применении химиотерапевтической схемы Залтрап®/FOLFIRI, чем при применении химиотерапевтической схемы FOLFIRI, были следующие НР (в порядке снижения частоты возникновения): лейкопения, диарея, нейтропения, протеинурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), стоматит, утомляемость, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение АД, снижение массы тела, уменьшение аппетита, носовое кровотечение, абдоминальные боли, дисфония, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и головная боль. Частота возникновения нежелательных реакций определяется в соответствии с классификацией ВОЗ следующим образом: очень часто – $\geq 10\%$, часто – $\geq 1\%$ и $< 10\%$; нечасто – $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко – $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко – $< 0,001\%$; неизвестная частота – невозможно определить по имеющимся данным. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≥ 3 : Очень часто – инфекции, лейкопения, нейтропения, гипертензия, диарея, стоматит, астения. Часто – нейтропенические инфекции/сепсис, фебрильная нейтропения, обезвоживание, снижение аппетита, головная боль, артериальная тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия, кровотечения, боль в животе, боль в верхней части живота, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), протеинурия, астения, увеличение АСТ, АЛТ, потеря веса. Нечасто – гиперчувствительность, затруднение дыхания, носовое кровотечение, дисфония, боль в области ротоглотки, перфорация стенок ЖКТ, ректальное кровотечение, прокталгия, нарушение заживления ран, нефротический синдром, тромбоцитическая микроангиопатия. Нежелательные реакции со степенью тяжести ≤ 3 : часто – назофарингит, ринорея, геморрой, зубная боль, гиперпигментация кожи.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

* По сравнению с монотерапией режимом FOLFIRI в группе пациентов с индексом соматического статуса 0 и любым количеством метастазов или с индексом соматического статуса 1 и менее чем 2 метастазами. Из группы были исключены пациенты с быстрым прогрессированием заболевания на адъювантной терапии.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Залтрап® ЛП-002534-110717.

2. Chau et al. BMC Cancer. 2014;14: 605.

SARU.AFL.17.08.1277

Представительство АО «Санofi-авентис груп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

реклама



Регорафениб в третьей линии терапии метастатического колоректального рака: дневник пожилого пациента

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, А.В. Шевчук,
Е.А. Рыбкина, С.С. Сидорова, Г.А. Акылбекова

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, duyu558@mail.ru

В статье рассмотрен клинический случай, демонстрирующий эффективность регорафениба в третьей линии терапии у пожилого пациента с метастатическим колоректальным раком (мКРР). Кроме того, представлен дневник больного, позволяющий судить о переносимости препарата, что называется, «из первых уст».

В настоящее время пероральный мультикиназный ингибитор регорафениб является препаратом выбора предлеченных больных мКРР, включая пожилых пациентов. Пероральный прием и активность, не зависящая от клинических и молекулярных особенностей опухоли, делают его крайне востребованным. С регорафенибом связана дополнительная линия терапии мКРР, достоверно увеличивающая продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, таргетная терапия, регорафениб, мультикиназный ингибитор

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости (11,4%) и второе – в структуре смертности (13,5%) от злокачественных новообразований в России. КРР диагностируется на IV стадии более чем в 25% случаев. Из числа радикально прооперированных больных еще у 40–60% впоследствии наблюдается диссеминация процесса. Таким образом, около 50% пациентов с КРР имеют отдаленные метастазы [1, 2].

Благодаря внедрению мультидисциплинарных подходов, интенсификации режимов химио-

терапии и совершенствованию хирургической техники метастатический КРР (мКРР) вытеснен из перечня неизлечимых заболеваний. У ряда больных с изолированным поражением печени и/или легких появилась надежда на выздоровление: по данным контролируемых и наблюдательных исследований, пятилетняя выживаемость после R0-резекции метастазов в печени наблюдается в 20–45% случаев [3]. Между тем подавляющее большинство больных мКРР имеют нерезектабельные метастазы, которые никогда не станут резектабельными. Цель лечения

таких пациентов – максимальное продление жизни при сохранении ее качества.

Основой химиотерапии мКРР остаются фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан. Доказано, что использование всех трех эффективных цитостатиков у одного пациента в течение «истории его лечения» (последовательно или в виде комбинаций) достоверно увеличивает продолжительность жизни [4].

Начало XXI в. ознаменовалось бурным прогрессом в лечении мКРР: в клиническую практику были внедрены моноклональные антитела, блокирующие ангиогенез (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) или рецептор EGFR (цетуксимаб, панитумумаб). Расширилось понимание роли мутации генов семейства RAS как фактора, предсказывающего эффективность анти-EGFR-антител, мутации гена BRAF – как негативного прогностического фактора, требующего назначения в первой линии максимально агрессивных режимов. Появление новых препаратов позволило дифференцированно подойти к выбору терапии первой линии как наиболее важного этапа лечения мКРР. Как следствие – значительное увеличение продолжительности жизни больных – с 20,6 месяца при использовании режимов



FOLFOX/FOLFIRI [1] до 29,8 месяца при применении комбинации FOLFOXIRI и бевацизумаба или до 33,1 месяца на фоне комбинации FOLFIRI и цетуксимаба в отсутствие мутаций в генах RAS [5, 6].

Несмотря на успехи первой и второй линий терапии, у большинства больных мКРР рано или поздно заболевание прогрессирует, что требует назначения третьей и последующих линий терапии. Альтернативной опцией для пациентов с рефрактерным мКРР стал новый препарат регорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор, блокирующий различные пути внутриклеточной передачи сигнала и препятствующий прогрессированию опухоли как непосредственно через механизм онкогенеза (блокируя тирозинкиназы KIT, PDGFR, RET), так и опосредованно через микроокружение опухоли (PDGFR-b, FGFR) и неоангиогенез (VEGFR1–3, TIE-2).

Согласно рекомендациям RUSSCO, ESMO и ASCO по лечению мКРР, регорафениб назначают в третьей-четвертой линии, когда все возможности терапии исчерпаны [7]. Регорафениб – единственный на сегодняшний день препарат, который в двух рандомизированных исследованиях III фазы (CORRECT и CONCUR) достоверно увеличивал продолжительность жизни больных рефрактерным мКРР [8, 9].

Эффективность и переносимость регорафениба в большой популяции больных подтверждены в пострегистрационных исследованиях CONSIGN и REBECCA [10, 11]. По данным исследования REBECCA, у пациентов с мКРР и прогрессирующим после стандартной терапии медиана общей выживаемости составила 5,6 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования – 2,7 месяца [11].

Регорафениб рекомендован в суточной дозе 160 мг в течение трех недель с последующим

недельным перерывом (цикл 28 дней). Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется. В целом регорафениб характеризуется предсказуемым и благоприятным профилем безопасности. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, достаточно низкая (8,2% по сравнению с 1,2% на фоне плацебо). Это свидетельствует о том, что побочными эффектами в ходе терапии можно управлять. Обратите внимание: большинство нежелательных явлений развивается на ранних этапах лечения, преимущественно в первые два месяца, их частота снижается при продолжении терапии [8].

Клинический случай

Мужчина, 75 лет. В 2012 г. получил комплексное лечение по поводу рака восходящей ободочной кишки T3N2M0, III стадия.

7 февраля 2012 г. выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Гистологически – низкодифференцированная аденокарцинома восходящей ободочной кишки, pT3N2G3, метастазы в 11 из 20 исследованных лимфоузлов, опухолевые эмболы в лимфатических сосудах, в краях резекции роста опухоли нет.

Пациент получил восемь курсов адъювантной химиотерапии капецитабином. Курсы завершились 6 августа 2012 г.

В марте 2013 г. в ходе контрольного обследования выявлена опухоль в сигмовидной кишке.

2 апреля 2013 г. выполнена сигмоидэктомия. Гистологически – высокодифференцированная аденокарцинома с инвазией в подслизистый слой, pT1N0G1. Находился под динамическим наблюдением.

В октябре 2016 г. в отсутствие жалоб проведено контрольное обследование. Компьютерная томография (КТ) головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза: объемные образования плевры справа, мягких тканей грудной клетки в области

Регорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор, блокирующий различные пути внутриклеточной передачи сигнала и препятствующий прогрессированию опухоли как непосредственно через механизм онкогенеза (блокируя тирозинкиназы KIT, PDGFR, RET), так и опосредованно через микроокружение опухоли (PDGFR-b, FGFR) и неоангиогенез (VEGFR1–3, TIE-2)

хрящевых отрезков 6-го ребра, объемное образование поддиафрагмального, подпеченочного пространства справа, мелкие образования париетальной брюшины.

Колоноскопия: состояние после правосторонней гемиколэктомии, сигмоидэктомии, признаков рецидива не выявлено.

Остеосцинтиграфия: очаговых изменений в костях скелета не обнаружено.

29 июня 2016 г. выполнена чрезкожная биопсия мягких тканей под контролем ультразвукового исследования. Гистологически – рост слизистой аденокарциномы. При исследовании ДНК, выделенной из образца опухолевой ткани толстой кишки, активные мутации во 2–4-м экзонах гена KRAS и 2-м, 3-м экзонах гена NRAS не выявлены, мутации в гене BRAF отсутствуют.

26 октября 2016 г. выполнена установка порта в яремную вену справа. Диагноз: первично-множественный рак ободочной кишки, метахронный вариант, рак восходящего отдела ободочной кишки pT3N2M0G3, III стадия, рак сигмовидной кишки T1N0M0G1, I стадия, канцероматоз брюшины, метастазы в мягких тканях грудной клетки справа, плевре справа.

27 октября 2016 г. начата химиотерапия первой линии по схеме «FOLFOX6(m) + цетуксимаб».



В ходе контрольного обследования после 4-го и 8-го курсов мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) показала стабилизацию процесса, снижение в динамике карциноэмбрионального антигена с 66 до 54 пг/мл. Проведено 15 курсов полихимиотерапии первой линии. Курсы завершились 5 июля 2017 г.

Контрольное обследование от 6 июля 2016 г.: по данным МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости – признаки канцероматоза брюшины, сальника, увеличение количества образований в динамике. Асцит. Метастазы в печени. Метастазы в мягких тканях правой половины грудной клетки, увеличение в динамике. При оценке опухолей по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) констатировано прогрессирование заболевания. 12 июля 2017 г. начата химиотерапия второй линии по схеме «FOLFIRI + афлиберцепт».

МСКТ после 4-го курса второй линии показала стабилизацию процесса, снижение карциноэмбрионального антигена с 96 до 35 пг/мл. Проведено девять курсов второй линии химиотерапии. Курсы завершены 14 ноября 2017 г.

В конце ноября 2017 г. состояние ухудшилось: выраженная общая слабость, отсутствие аппетита, снижение веса на 9 кг за две недели, запор.

Контрольное обследование: по данным МСКТ, прогрессирование заболевания – рост метастазов со стенозом желудочно-кишечного тракта, рост онкомаркера (СЕА 129 пг/мл). Состояние по шкале ECOG – 2. Сопутствующая патология на момент начала третьей линии терапии: хронический вторичный (ассоциированный с паранеопластическим процессом) гломерулонефрит, нефротический вариант, умеренной степени активности. Хроническая болезнь почек С2А3. Доброкачественная гиперплазия предстательной же-

лезы 2-й степени. Хроническая задержка мочеиспускания. Вторичная хроническая инфекция нижних мочевыводящих путей, ассоциированная с *Klebsiella oxytoca*, непрерывно рецидивирующее течение, неполная ремиссия. Состояние после троакарной эпицистостомии от 28 марта 2017 г. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2а. 2-й функциональный класс. Сахарный диабет 2-го типа, индивидуальный целевой уровень менее 7,5. Социально пациент активен, продолжает работать, возглавляет несколько научных проектов.

4 декабря 2017 г. начато лечение препаратом регорафениб (Стиварга) 160 мг (четыре таблетки по 40 мг) внутрь (проглатывать целиком, запивая водой) один раз в сутки в течение трех недель. На четвертой неделе от начала лечения был предусмотрен перерыв в приеме препарата. Период продолжительностью четыре недели от начала приема препарата являлся одним курсом лечения. Пациент принимал таблетки каждый день (один раз в сутки) в одно и то же время после приема пищи с низким (< 30%) содержанием жиров. Для контроля над токсичностью препарата пациент самостоятельно вел дневник, в котором описывал изменения, связанные с применением регорафениба.

Ежемесячное контрольное обследование (перед началом каждого курса) предусматривало контроль карциноэмбрионального антигена, один раз в два месяца выполнялась КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза. После первого курса терапии регорафенибом состояние улучшилось – купированы боли в животе, появился аппетит, стабилизировался вес, увеличилась толерантность к физической нагрузке.

При контрольных обследованиях после двух и четырех месяцев терапии КТ показала стабилизацию процесса. Карциноэмбриональный антиген сохранял-

ся на одном уровне – от 125 до 135 пг/мл. Спектр нежелательных явлений ограничивался периодической диареей, повышением артериального давления и ладонно-подошвенным синдромом, который незначительно усиливался после каждого курса лечения.

В июне 2018 г. после шести месяцев таргетной терапии регорафенибом рентгенологически подтверждена стабилизация, масса тела пациента стабильна. Состояние по шкале ECOG – 1. Пациент вел активный образ жизни, продолжал работать. За шесть месяцев терапии регорафенибом гематологической токсичности не зафиксировано, с негематологическими нежелательными явлениями удалось быстро справиться.

КТ после семи месяцев терапии: прогрессирование заболевания. Регорафениб отменен.

С июля 2018 г. схема лечения изменена, начата четвертая линия терапии – цетуксимаб в монорежиме еженедельно. Планируется продолжить терапию до прогрессирования заболевания с оценкой результата каждые два месяца.

Обсуждение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует возможность получения пожилыми больными с мКРР регорафениба в третьей линии терапии. Пациент получал регорафениб в течение семи месяцев без коррекции дозы. Отмечалась стабилизация заболевания. Данное лечение позволяет не только увеличить медиану общей выживаемости, но также значительно продлить время до прогрессирования, сохранить качество жизни и социальный статус.

На основании множества проведенных разноплановых клинических исследований была разработана стройная концепция терапии больных мКРР с нерезектабельными метастазами. В большинстве случаев в первой линии назначается один из



химиотерапевтических дуплетов + моноклональное антитело, значительно реже используется триплет FOLFOXIRI + бевацизумаб (эта схема имеет преимущества у больных с мутацией BRAF). Основным принципом терапии второй линии является замена цитостатика (оксалиплатина на иринотекан и наоборот) ± таргетные препараты. К сожалению, даже при использовании современных режимов химио- и таргетной терапии рано или поздно заболевание начинает прогрессировать, а реальные лекарственные возможности оказываются практически исчерпанными после первых двух линий. При этом значительная часть пациентов, отмечая удовлетворительное и даже хорошее общее состояние, готова продолжать лечение [3]. Регорафениб является ингибитором многочисленных протеинкиназ, в том числе киназ, участвующих в ангиогенезе опухоли (VEGFR1–3, TIE2), онкогенезе (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFF600E), а также входящих в состав микроокружения опухоли (PDGFR, FGFR). Регорафениб блокирует пролиферацию опухолевых клеток, оказывает выраженное противоопухолевое действие. Эффект препарата связан с его антиангиогенным и антипролиферативным воздействием [12]. Обнадешивающие результаты предклинических и клинических исследований I и II фаз по оценке эффективности регорафениба у пациентов с рефрактерным мКРР послужили основанием для проведения большого рандомизированного исследования III фазы CORRECT. На фоне применения регорафениба достоверно увеличилась общая выживаемость – с 5,0 до 6,4 месяца (относительный риск (ОР) 0,77; $p = 0,0052$). Улучшились и показатели выживаемости без прогрессирования (медианы 1,9 и 1,7 месяца; ОР 0,49; $p < 0,00001$). При использовании нового препарата частота объективного ответа не

Дневник пациента: первый курс терапии регорафенибом

1-й день	В 15.00 принял первую таблетку регорафениба 160 мг. Тошноты и рвоты не было. С 14.00 до 14.30 – обед (1/2 тарелки куриного бульона с фрикадельками – 4–6 шт. плюс немного говяжьего холодца). Больше не могу – давит желудок. Вес – 72 кг
2-й день	Удвоился диурез – с 1400–1800 до 3000–3500 мл в сутки. Заметно теряю вес, сегодня – 70,5 кг
3-й день	Беспокоит потливость во сне: позавчера и сегодня в 8.00 менял рубашку. Третий день запор. На ночь принял четыре таблетки Фитолакса
4-й день	В 15.00 – прием лекарства. Нормально. Ладонно-подошвенный синдром пока не проявляется. Антиаппетит все тот же. Ночью не потел. Утром был стул. Диурез – 1500 мл. Вес – 70 кг
5-й день	Температура тела вечером – 36,1 °С. Диурез – 2000 мл. Вес – 70 кг
6-й день	По-прежнему без осложнений. Вместо прогнозируемой диареи – очередной запор. Три последних ночи не потел. Сегодня даже появился намек на аппетит. Вечером температура – 36,3 °С. Диурез – 1600 мл. Вес – 70 кг
7-й день	Итак, первая неделя приема регорафениба позади. Пока все нормально. К вечеру уже второй день появляется аппетит. Вечером температура – 36,3 °С. Диурез – 1300 мл. Вес – 70,5 кг
8-й день	Началась вторая неделя приема препарата. Два главных позитивных момента: пока не проявляются сопутствующие негативы и заметно улучшается аппетит, особенно к вечеру. Диурез – 1900 мл, температура – 36,1 °С, вес – 70 кг
9-й день	Аппетит действительно улучшается, при этом увеличивается объем разового приема пищи. Непланных блуждающих болей в разных местах живота с начала приема препарата не было. Диурез – 1600 мл, температура – 36,5 °С, вес – 70,5 кг
10-й день	Все «штатно». Диурез – 1600 мл, температура – 36,3 °С, вес – 70 кг
11-й день	Вчера вечером прозвучал первый диарейный звонок, в четыре утра – второй. Принял таблетку лоперамида. Вот уже 20 часов все в порядке. Буду считать, что в прямом и переносном смысле «пронесло». Диурез – 1300 мл, температура – 36,0 °С, вес – 71 кг
12-й день	Действительно пронесло. Сегодня стул нормальный. Все остальное без изменений. Диурез – 1300 мл, температура – 36,0 °С, вес – 71,5 кг
13-й день	Как следствие улучшения аппетита – стабилизация и даже некоторое увеличение веса. Диурез – 1200 мл, температура – 36,2 °С, вес – 72 кг
14-й день	Итак, завершилась вторая неделя приема препарата Стиварга. По-прежнему обошлось без тошноты/рвоты, проявлений ладонно-подошвенного синдрома и диареи. Сложнее с давлением, которое в течение суток меняется синусоидально – от 120/80 до 220/115 мм рт. ст. и обратно. Но это давняя история. Я научился управлять процессом нормализации уровня давления, комбинируя Диротон – 10 мг, Нифекард – 30 мг, амлодипин – 10 мг и Сиднофарм – 2 мг (под язык). Пришли результаты сегодняшних анализов. Как мне показалось, клинически значимых отклонений от нормы нет. А аппетит есть! Диурез – 1000 мл (абсолютный минимум), температура – 36,4 °С, вес – 72,5 кг
15-й день	Последние три дня регулярный стул – утром и вечером. Диурез – 1400 мл, температура – 36,4 °С, вес – 72,5 кг
16-й день	Сильная боль в пятке левой ноги при ходьбе или надавливании рукой на болевую точку, хотя ни покраснения, ни трещин пока не видно. Диурез – 1300 мл, температура – 36,3 °С, вес – 72,5 кг
17-й день	По-видимому, действительно боль в пятке – проявление ладонно-подошвенного синдрома. Смазал большое место Элимой. Диурез – 1200 мл, температура – 36,4 °С, вес – 72,5 кг
18-й день	Субъективно – изменения в лучшую сторону налицо. Например, понемногу набираю вес. Смазываю пятку Элимой. Диурез – 1000 мл, температура – 36,7 °С, вес – 73 кг
19-й день	Элима работает – боль значительно меньше. Диурез – 1200 мл, температура – 36,5 °С, вес – 73 кг
20-й день	Диурез – 1200 мл, температура – 36,3 °С, вес – 73 кг
21-й день	Итак, завершён первый курс регорафениба. Самочувствие улучшилось. Диурез – 1300 мл, температура – 36,4 °С, вес – 73 кг



Пероральный прием и активность, не зависящая от клинических и молекулярных особенностей опухоли, делают регорафениб крайне востребованным в клинической практике

увеличилась, но контроль заболевания возрос – с 15 до 41% больных [8].

Для подтверждения эффективности и переносимости регорафениба в азиатской популяции больных КРР было инициировано исследование III фазы CONCUR. Как и в исследовании CORRECT, регорафениб способствовал достоверному увеличению показателей медианы общей выживаемости – с 6,3 до 8,8 месяца (ОР 0,55; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,40–0,77; $p = 0,0002$) и медианы выживаемости без прогрессирования – с 1,7 до 3,2 месяца (ОР 0,31; 95% ДИ 0,22–0,44; $p < 0,0001$). Анализ показал схожий выигрыш в разных подгруппах больных независимо от мутаций KRAS и BRAF. Наиболее частыми осложнениями терапии были ладонно-подошвенный синдром – 16%, артериальная гипертензия – 11%, гипербилирубинемия – 12%. Профиль токсичности не отличался от такового в неазиатской популяции больных, участвовавших в других исследованиях [9].

Для подтверждения эффективности и переносимости нового препарата проводятся пострегистрационные исследования с участием большой группы пациентов в отсутствие группы сравнения. В случае с регорафенибом таким исследованием стало исследование III фазы CONSIGN. В нем приняли участие 872 пациента из 25 стран мира. Основной задачей исследования была оценка переноси-

мости препарата. Регорафениб назначали в суточной дозе 160 мг на протяжении трех недель с последующим недельным перерывом [10]. Аналогичная программа расширенного доступа была реализована и во Франции (исследование REBECCA с участием 500 пациентов) [11]. Профиль токсичности регорафениба существенно не отличался от такового во всех исследованиях. Токсичность 3–4-й степени отмечалась у половины больных. Чаще регистрировались астения (10–18%), ладонно-подошвенный синдром (12–17%), диарея (5–7%), артериальная гипертензия (6–11%). Показатели выживаемости без прогрессирования в обоих пострегистрационных исследованиях оказались идентичны (2,7 месяца) и не отличались от аналогичных показателей, полученных в предшествующих исследованиях CORRECT и CONCUR [7].

Вопрос о применении регорафениба у пациентов со статусом ECOG – 2 остается открытым. С одной стороны, на сегодняшний день нет данных, свидетельствующих об эффективности препарата в указанной прогностически неблагоприятной группе больных, с другой – не исключена худшая переносимость лечения. С учетом того что основная токсичность наблюдается при проведении первого курса, терапию пациентов с ECOG – 2 целесообразно начинать с редуцированной дозы (120 или 80 мг) с еженедельной эскалацией при хорошей переносимости. Подтверждение тому – результаты исследований CORRELATE и ReDOS.

Пациентов, начинавших третий цикл лечения препаратом регорафениб, в группе возрастающей дозы насчитывалось почти в два раза больше (43 против 24% соответственно). Медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе возрастающей дозы препарата регорафениб (9,0 против 5,9 месяца соответственно). Режим дози-

рования регорафениба в исследовании ReDOS был включен в клинические рекомендации NCCN-2018 [13].

Рассмотренный клинический случай демонстрирует, что переносимость регорафениба, равно как и эффективность, индивидуальна. Уже опубликован клинический случай с выраженным длительным ответом на терапию регорафенибом пациента с метастатическим раком прямой кишки. Секвенирование ДНК опухоли, а затем и самого пациента выявило наследственную мутацию PDGFR-b, которая служит одной из мишеней регорафениба [14].

Следует отметить, что терапия регорафенибом удовлетворительно переносится и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими методами терапии третьей линии. Спектр нежелательных явлений в рассмотренном клиническом случае позволил пациенту сохранить качество жизни и социальный статус на протяжении всего периода лечения [15].

Заключение

На современном этапе регорафениб признан препаратом выбора предлеченных больных мКРР, включая пожилых пациентов. Пероральный прием и активность, не зависящая от клинических и молекулярных особенностей опухоли, делают его крайне востребованным. Важно, что с регорафенибом связана еще одна дополнительная линия терапии мКРР, достоверно увеличивающая продолжительность жизни пациентов. Лечение предполагает применение препарата в дозе 160 мг/сут с непрерывным контролем возможных нежелательных побочных эффектов, регулярную оценку объективного ответа опухоли по критериям RECIST и уровня специфических опухолевых маркеров в сыворотке крови (раковый эмбриональный антиген) [7]. ☺



Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 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, 2018.
2. Сведения о злокачественных новообразованиях в Иркутской области в 2017 г. (форма № 7 Областного онкологического диспансера г. Иркутска, 2018) // www.iood.ru.
3. Артамонова Е.В. Новые возможности терапии интенсивно-предлеченных пациентов с метастатическим колоректальным раком // Медицинский совет. 2016. № 10. С. 24–32.
4. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 7. P. 1209–1214.
5. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 13. P. 1306–1315.
6. Stintzing S., Jung A., Rossius L. et al. Mutations within the EGFR signaling pathway: influence on efficacy in FIRE-3 – a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 3. Abstr. 445.
7. Трякин А.А. Место регорафениба в лечении метастатического колоректального рака // Современная онкология. 2016. Т. 18. № 2. С. 52–56.
8. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2013. Vol. 381. № 9863. P. 303–312.
9. Li J., Qin S., Xu R. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 6. P. 619–629.
10. Van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S. et al. Regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study // Oncologist. 2018. [Epub ahead of print]
11. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B. et al. Erratum to: Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program // BMC Cancer. 2016. Vol. 16. № 1. P. 518.
12. Wilhelm S.M., Dumas J., Adnane L. et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 129. № 1. P. 245–255.
13. Bekaii-Saab T.S., Ou F.-S., Anderson D.M. et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): Randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) – an ACCRU Network study. ASCO-GI, 2018.
14. Rechsteiner M., Wild P., Kiessling M.K. et al. A novel germline mutation of PDGFR-beta might be associated with clinical response of colorectal cancer to regorafenib // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 1. P. 246–248.
15. Sekacheva M.I. Regorafenib: a novel drug for metastatic colorectal cancer treatment // Malignant Tumours. 2016. Vol. 2. P. 72–80.

Regorafenib in the Third Line of Metastatic Colorectal Cancer Therapy: an Elderly Patient's Diary

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, Ye.A. Rybkina, S.S. Sidorova, G.A. Akilbekova

District Oncologic Dispensary, Irkutsk

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

The article considers a clinical case demonstrating the effectiveness of regorafenib in the third line of therapy of an elderly patient with metastatic colorectal cancer (mCR). Besides, the patient's diary is presented, allowing judging the tolerability of the drug as it is called 'firsthand'. Regorafenib is an oral multikinase inhibitor. Nowadays it is the drug of choice for pretreated mCR patients, including elderly patients. Oral dosing regimen and activity that does not depend on the clinical and molecular characteristics of the tumor, make it extremely popular. Regorafenib is associated with an additional line of therapy of mCR, significantly increasing the life expectancy of patients.

Key words: metastatic colorectal cancer, targeted therapy, regorafenib, multikinase inhibitor

Онкология

3–4 декабря 2018 года



Медицина и качество

XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

Место проведения:
Москва, площадь Европы, 2,
«Бизнес Центр
в Славянской» («Рэдиссон
Славянская» гостиница
и деловой центр)



Научный руководитель конференции
«Медицина и качество – 2018»,
руководитель Росздравнадзора

Мурашко М.А.

Подробная
информация
на сайтах
mediexpo.ru
mk.mediexpo.ru



Ежегодная федеральная встреча глав департаментов и министров здравоохранения субъектов Российской Федерации, организованная в конструктивном формате конференции и ориентированная на подведение итогов отечественной системы здравоохранения. Вопросы качества и безопасности медицинской деятельности, перспективы работы медицинских организаций в области качества звучат в острых дискуссиях и многосторонних диалогах с первыми лицами системы российского здравоохранения, руководителями государственных и частных медицинских учреждений, управлений, комитетов и ведомств, фармацевтических компаний и медицинской науки со всех субъектов страны.

XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина и качество – 2018» внесена в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2018 год.

Заявка по учебному мероприятию по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО) установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

По вопросам
научной программы
конференции
E-mail: obr@cmkee.ru
Тел./факс.: +7 (495) 698-42-09

Руководитель проекта
(по вопросам участия в экспозиции
и спонсорской поддержке)
Светлана Ранская
E-mail: svetlana@mediexpo.ru
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников
Мария Сизова
reg@mediexpo.ru
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб.
111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов
Елена Лазарева
E-mail: hotel@medievent.ru
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб.
119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02



ПЕРЬЕТА®
пертузумаб

ЦЕЛЬ – ИЗЛЕЧЕНИЕ



ПЕРЬЕТА®
в комбинации
с трастузумабом
и химиотерапией в адьювантном
режиме HER2-положительного
раннего рака молочной железы¹

- Снижает относительный риск рецидива до 24% у пациенток из группы высокого риска рецидива заболевания¹
- Включена в перечни ЖНВЛП и ОНЛС на 2018 год²

1. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; for the APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:122-131. 2. <http://government.ru/docs/29758/>.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Перьета®. Показания к применению: *Метастатический рак молочной железы.* В комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания. *Неметастатический рак молочной железы.* В комбинации с трастузумабом и химиотерапией: в качестве неоадьювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы; в качестве адьювантной терапии раннего (первично-операбельного) рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Значения фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения <50%. Застойная сердечная недостаточность в анамнезе. Неконтролируемая артериальная гипертензия. Недавно перенесенный инфаркт миокарда. Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета®, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубина или эквивалентного препарата >360 мг/м². Нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не изучались). **С осторожностью:** Снижение ФВЛЖ до уровня <50% на фоне предшествующей адьювантной терапии трастузумабом. Предшествующее лечение антрациклинами или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; состояния, которые способны нарушать функцию левого желудочка; при нарушениях функции почек. **Побочное действие:** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Перьета®, возникали у >10% пациентов: *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения (в том числе с летальным исходом), лейкопения. *Нарушения со стороны иммунной системы:* инфузионные реакции. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* снижение аппетита. *Нарушения психики:* бессонница. *Нарушения со стороны нервной системы:* дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), головная боль, периферическая нейропатия, головокружение, парестезия. *Нарушения со стороны органа зрения:* повышенное слезоотделение. *Нарушения со стороны сосудов:* «приливы». *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* носовое кровотечение, кашель, одышка; *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор, диспепсия. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* alopecia, сыпь, патология ногтей, зуд, сухость кожи. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия, миалгия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* повышенная утомляемость, воспаление слизистых оболочек различной локализации, астения, повышение температуры тела, периферические отеки, боль (например, боль в животе, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, боль вверху живота, костная боль, костно-мышечная боль), назофарингит. **Дополнительная информация.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, и женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат, на фоне применения препарата Перьета® и в течение 6 месяцев после введения последней дозы, должны использовать эффективные методы контрацепции. В доклинических исследованиях препарата Перьета® у яванских макаков в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода. Таким образом, применение препарата Перьета® беременными женщинами может оказывать отрицательное воздействие на плод согласно данным доклинических исследований препарата и в силу его механизма действия. Влияние препарата Перьета® на фертильность не изучалось. Результаты экспериментов на животных не выявили признаков нарушения фертильности. **Полная информация о препарате Перьета® представлена в инструкции по медицинскому применению.** РУ ЛП-002034. О нежелательных реакциях при применении препарата Перьета®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Перьета® или в течение 6 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com

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



ПЕРВЫЙ В КЛАССЕ¹

ПЕРВАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ^{2,3}

ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ⁴

ЕДИНСТВЕННОЕ ТРЕБОВАНИЕ
К МОНИТОРИНГУ⁴

PALOMA-2²

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы
(N=666)

ИБРАНСА®
+ ингибитор ароматазы
у больных в постменопаузе
в 1-й линии терапии^{2,4}
27,6 месяца
МВБП⁵

✓	Пре-/перименопауза ¹	✓
✓	Постменопауза	✓
✓	1-я линия	✓
	Последующие линии	✓
✓	Химиотерапия в анамнезе	✓
✓	Метастазы в кости	✓
✓	Висцеральные метастазы	✓

PALOMA-3³

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы
(N=521)

ИБРАНСА®
+ фулвестрант
после прогрессии
на предшествующей
терапии⁴
В 2 раза снижает риск
прогрессирования, улучшая
качество жизни³

¹Женщинам в пре- или перименопаузе должны назначаться агонисты ЛГРГ⁴

Список литературы: 1. Kim ES, et al. Target Oncol. 2017;12(3):373-383. 2. Finn et al. N Engl J Med 2016;375:1925-36. 3. Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИБРАНСА® (ЛП-003878 от 31.05.2018). 5. Finn et al. SABC5 2017, abst P5-21-03.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИБРАНСА®

Регистрационный номер: ЛП-003878. Международное непатентованное название: палбоциклиб.
Лекарственная форма: капсулы. Состав 1 капсула содержит: Активное вещество: палбоциклиб 75 мг, 100 мг, 125 мг. Фармакотерапевтическая группа: ингибитор протейкиназы. Код АТХ: L01XE33. Показания к применению: Препарат Ибранса в сочетании с гомонотерапией показан для лечения метастазировавшего или метастатического рака молочной железы положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2+); - в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии - в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию. У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона - рилизинг гормона (ЛГРГ). Противопоказания: - повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; - умеренное или тяжелое нарушение функции печени (общий билирубин > 1,5 x ВГН при любом уровне активности АСТ) (применение при данных состояниях не изучалось); - тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) (применение при данном состоянии не изучалось); - необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); - беременность и период грудного вскармливания (надлежащих и строго контролируемых исследований не проводилось); - детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). С осторожностью: Препарат Ибранса следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Способ применения и дозы: препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют

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