

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

57  
2014

*онкология, гематология  
и радиология №4*

## Клинические исследования

**Эффективность ингаляционной терапии ксеноном во время сеансов химиотерапии по поводу рака молочной железы**

## Обзор

**Алгоритм ведения больных раком поджелудочной железы**

**Метастатический немелкоклеточный рак легкого: рациональная тактика лечения**

## Медицинский форум

**Опыт применения препарата нимотузумаб**



# ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии  
1-й линии местнораспространенного или  
метастатического НМРЛ с мутациями EGFR<sup>1,2</sup>

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB<sup>3</sup>
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)<sup>3</sup>
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (OS) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией<sup>4</sup>
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией пеметрексед/цисплатин у пациентов с частой мутацией del19<sup>4</sup>



PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования;  
OS (overall survival) – общая выживаемость.

#### Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®. МНН: афатиниб. **Лекарственная форма и состав.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималат. **Фармакофармакологическая группа.** Противоопухолевое средство – протектирозинкиназы ингибитор. **Фармакологические свойства.** Афатиниб – мощный, селективный и необратимый блокатор протектирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4). Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого, вызываемого мутациями EGFR (L858R или Del19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность in vitro на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью.** Кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения функции выроста левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. При немелкоклеточном раке легкого в качестве терапии первой линии или у пациентов, которые ранее не получали ингибиторы протектирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. В случае переносимости препарата ГИОТРИФ® в дозе 40 мг/день в течение первых 3 недель лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации CТCAE) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/день. Доза препарата не должна повышаться в тех случаях, когда она ранее снижалась. Преодолеть нежелательные реакции организма (например, тяжелую непрекращающуюся диарею или кожную сыпь) можно путем перерыва в лечении или уменьшением дозы препарата на 10 мг. **Побочное действие:** диарея, стоматит, хейлит, диспепсия; кровотечения; кровотечение из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; слезмы; мышечные боли; нарушение функции почек/почечная недостаточность; паронихия, дистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. **Особые указания.** Оценка статуса мутаций EGFR: для оценки статуса мутаций EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноположительных или ложноотрицательных результатов. **Диарея:** профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. **Кожные реакции:** пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотик) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или экфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с нависающей пластиковой крышкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения.** Хранить в плотно закупоренном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

1. GIOTRIF Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) ПУ ЛП-002275. 4. Yang J., Sequist L. et al. Overall survival (OS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring common (Del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [L3] and LUX-Lung 6 [L6]) comparing afatinib with chemotherapy. J Clin Oncol. 2014; 32 (suppl. abstr 8004):-ss. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting – абстракт и доклад на конгрессе.

000 «Берингер Ингельхайм»  
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3  
Тел +7 (495) 544 5044

**ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ**  
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

 **Boehringer  
Ingelheim**

**НОВИНКА**  
**ГИОТРИФ®**  
(афатиниб) таблетки  
**БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ**



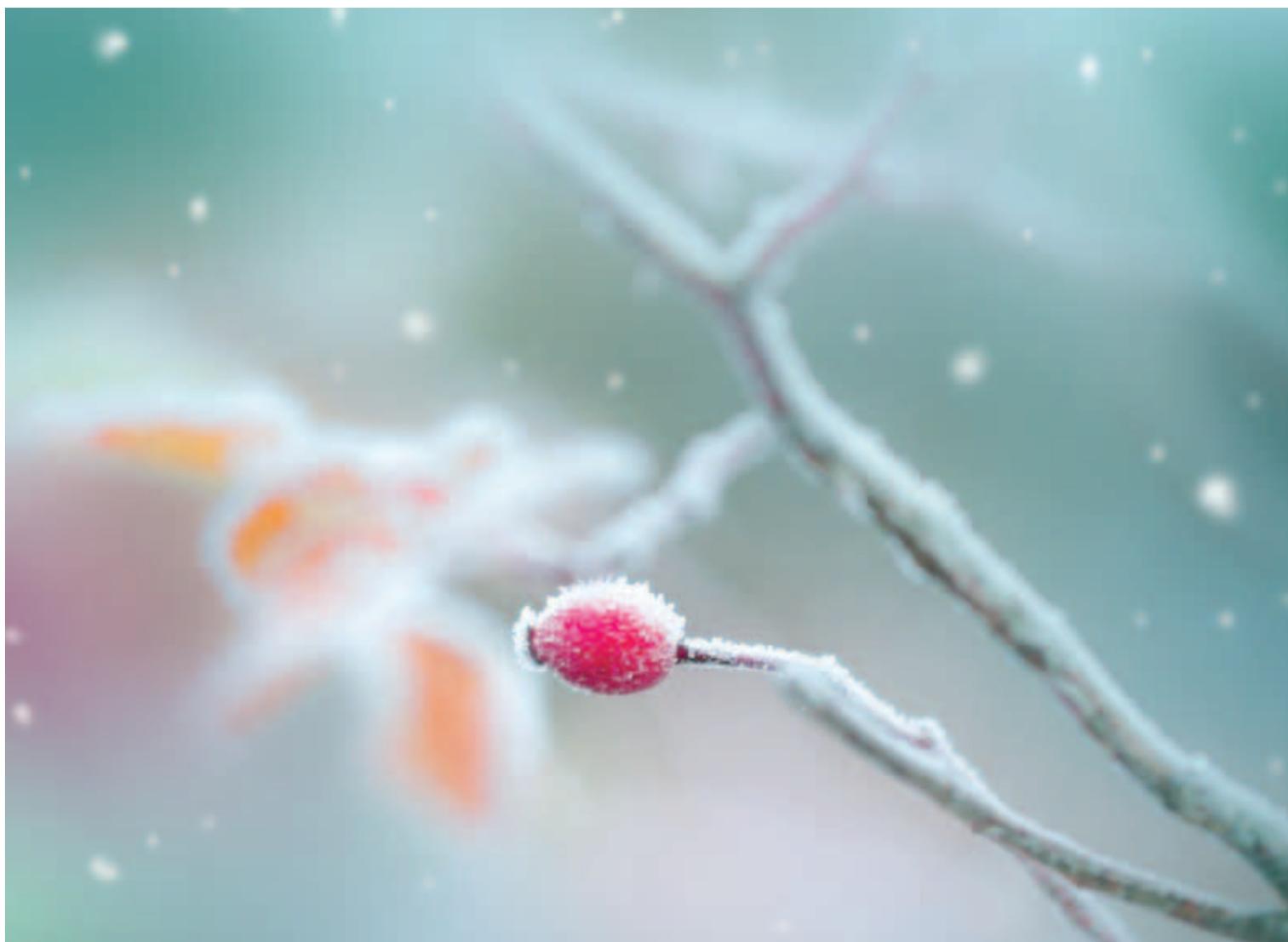
**RUSSCO**

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

**Россия, Москва,  
5-6 Февраля 2015**

# **БОЛЬШАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

при участии Ассоциации онкологов России и ASCO



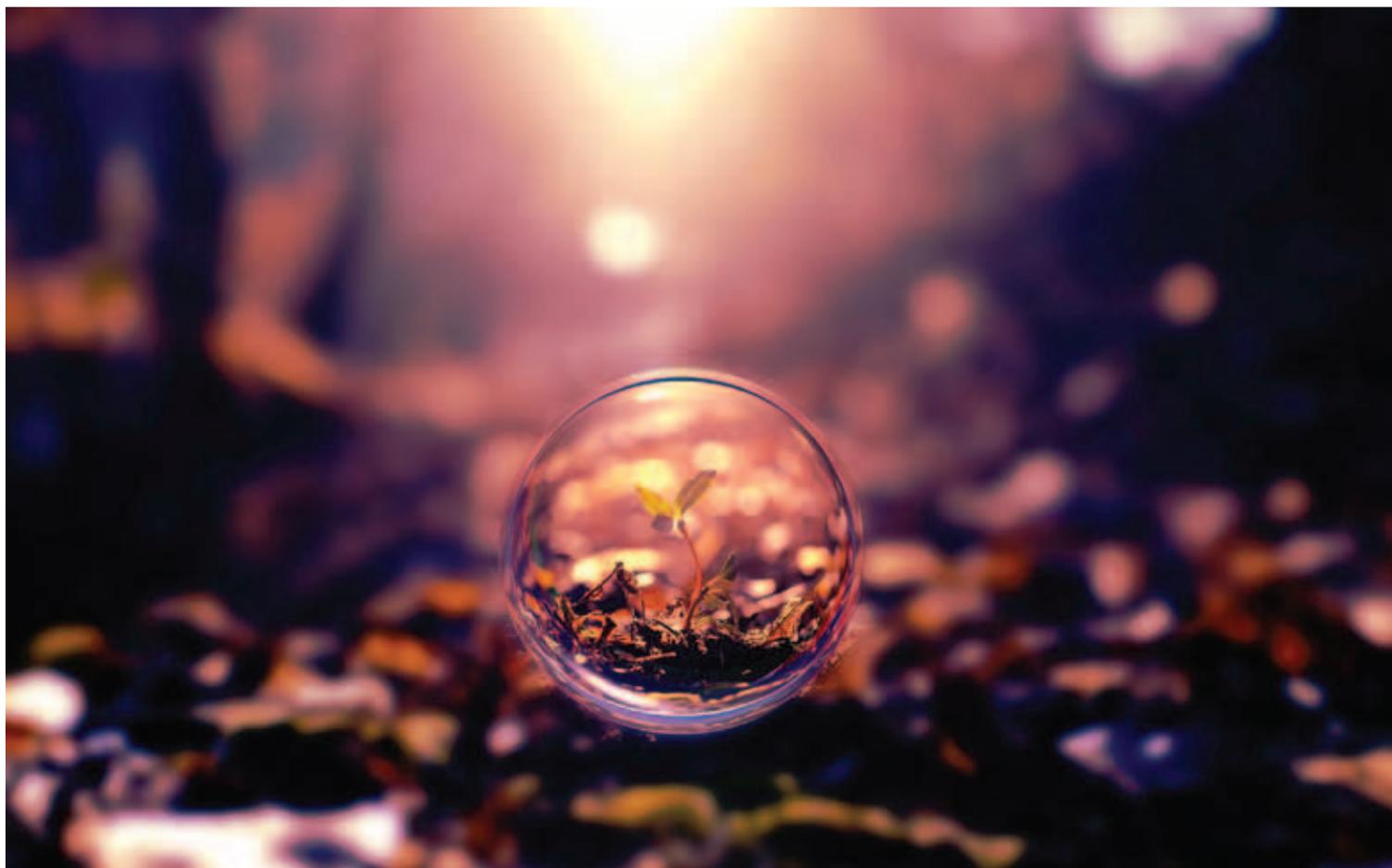


**RUSSCO**

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

**Россия, Москва,  
26–27 Февраля 2015**

Международная  
междисциплинарная конференция  
**НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ  
РАК ЛЕГКОГО**



Эффективная  
фармакотерапия. 57/2014  
Онкология, гематология  
и радиология. № 4

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**

**«Онкология, гематология и радиология»**

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

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Онкология, гематология и радиология»

М. ЕРЕМИНА (medin@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 10 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.eftj.ru](http://www.eftj.ru)

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

# Содержание

## Клинические исследования

- Л.Л. НИКОЛАЕВ, М.В. ПЕТРОВА, Н.А. БОЛИХОВА,  
Н.Ю. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, А.В. ПОТАПОВ  
Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии  
больных раком молочной железы 6

## Обзор

- И.С. БАЗИН  
Основные принципы ведения больных раком поджелудочной железы 10
- С.Л. ГУТОРОВ, Е.И. БОРИСОВА  
Химиотерапия метастатического немелкоклеточного рака легкого  
с отсутствием активирующих мутаций 24

## Фармакоэкономический анализ

- В.Г. МОСЬКИН, Л.М. КОГОНИЯ, В.С. МАЗУРИН  
Анализ фармакоэкономических затрат при применении  
бисфосфонатов во второй линии терапии остеолитических  
метастазов рака молочной железы в кости скелета 30

## Медицинский форум

- «ГЕНЕРИУМ»: онкологический фокус компании 34

Effective Pharmacotherapy. 2014.  
Issue 57. Oncology, Hematology,  
Radiology. Issue 4

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

Ye.I. SHMELYOV, 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 Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

M. YERYOMINA,

medin@webmed.ru

# Content

## Clinical Studies

- L.L. NIKOLAYEV, M.V. PETROVA, N.A. BOLIKHOVA,  
N.Yu. DOBROVOLSKAYA, A.V. POTAPOV  
Xenon as a Component of Accompanying Therapy during Chemotherapy  
of Patients with Breast Cancer 6

## Review

- I.S. BASIN  
Basic Principles of Management of Patients with Pancreatic Cancer 10
- S.L. GUTOROV, Ye.I. BORISOVA  
Chemotherapy of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Lacking  
Activating Mutations 24

## Pharmacoeconomic Analysis

- V.G. MOSKIN, L.M. KOGONIYA, V.S. MAZURIN  
Analysis of Pharmacoeconomic Expenses from Using Bisphosphonates  
in the Second Line Therapy of Osteolytic Skeletal Metastases during Breast Cancer 30

## Medical Forum

- 'GENERIUM': an Oncology-Focused Company 34



## VII Всероссийская урологическая видеоконференция

### Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы

**29–30 января 2015 года**  
Москва, Ленинский проспект, д. 158,  
гостиница «Салют»

Исполнительный комитет:  
119049, г. Москва, Ленинский просп., д. 10, корп. 12, тел. (495) 952-43-45

#### **ОРГАНИЗАТОР:**

Кафедра урологии Российского университета дружбы народов

#### **ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:**

Российского общества урологов, Российского общества онкоурологов, Московского общества урологов

#### **ПРЕДСЕДАТЕЛИ:**

Аляев Ю.Г., Даренков С.П., Каприн А.Д., Лоран О.Б., Камалов А.А., Пушкарь Д.Ю.

#### **СОПРЕДСЕДАТЕЛИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА:**

Газимиев М.А., Живов А.В., Коган М.И., Костин А.А., Курбатов Д.Г., Медведев В.Л., Перепечай В.А., Петров С.Б., Котов С.В.

Формат конференции – видеодоклады (7–8 минут), посвященные актуальным практическим и теоретическим вопросам оперативного лечения урологических заболеваний.

#### **ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:**

- Оперативная андрология
- Реконструктивная урология
- Лапароскопические операции в урологии
- Онкоурология
- Эндоурология
- Урогинекология

Спешим сообщить, что в рамках проекта «VII Всероссийская урологическая видеоконференция» организовано проведение «Школы реконструктивной урологии», посвященной актуальным вопросам урологии.

Первая тема ежегодной школы – «Анастомозы в урологии».

Цель школы – ознакомить врачей-специалистов с современными возможностями реконструктивной урологии, демонстрация современных методов и техник.

Во время «Школы реконструктивной урологии» вы узнаете:

- какие операционные доступы и оперативные вмешательства применяют при стриктуре лоханочно-мочеточникового сегмента;
- значение спатуляции при уретероуретероанастомозе;
- как правильно сформировать подслизистый тоннель при уретероцистоанастомозе;
- особенности уретерокишечных анастомозов;
- какие приемы и инструменты помогают выполнять энтероэнтероанастомоз;
- как выполнить уретроуретроанастомоз и избежать рецидива и осложнений со стороны промежностной раны.

#### **ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:**

«ВидеоМед», [sobilen@mail.ru](mailto:sobilen@mail.ru), [darenkov@list.ru](mailto:darenkov@list.ru)

#### **ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:**

Специальное издание для урологов «Урология сегодня»

Фонд «Вместе против рака»

Вы можете выступить с докладом в научной программе конференции. Для участия, пожалуйста, присылайте название ваших фильмов в электронном виде по адресу [sobilen@mail.ru](mailto:sobilen@mail.ru) до 1 декабря 2014 г.

С нетерпением жду нашей встречи,  
ваш С.П. Даренков



<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов

<sup>3</sup> Российский научный центр рентгенорадиологии

<sup>4</sup> ООО «АКЕЛА-Н»

# Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы

Л.Л. Николаев<sup>1</sup>, М.В. Петрова<sup>2</sup>, Н.А. Болихова<sup>3</sup>,  
Н.Ю. Добровольская<sup>3</sup>, А.В. Потапов<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Марина Владимировна Петрова, mail@petrovamv.ru

*Целью данного исследования было улучшение качества жизни пациенток, получавших высокоэметогенную химиотерапию по поводу рака молочной железы, за счет использования ксенона в качестве терапии сопровождения во время сеансов химиотерапии. Как показали результаты исследования, по сравнению со стандартной антиэметической схемой добавление ксенона способствовало подавлению острой тошноты и рвоты. Общее негативное воздействие тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, на качество жизни в областях, связанных со здоровьем, отсутствовало у достоверно большего числа пациенток в группе, где дополнительно к антиэметической терапии проводились сеансы ингаляционной терапии ксеноном в терапевтической концентрации.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, ксенон

В развитых странах в структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е или 2-е место (20–25% всех случаев рака). Своеобразное течение и биологические особенности РМЖ обуславливают использование на определенных этапах всех существующих методов лечения – хирургического, лучевого, гормонального, химиотерапевтического, что в конечном итоге и определяет благоприятный прогноз заболевания [1].

Химиотерапевтический метод часто становится основным как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Залогом эффективности этого метода служат длительность лечения и многократное повторение курсов в течение нескольких лет, иногда

в течение всей жизни [2]. Несмотря на то что современные химиопрепараты используются в строго индивидуальной для каждого больного дозе, избежать токсического действия на здоровые ткани и органы не всегда удается.

Побочные эффекты противоопухолевых препаратов, применяемых при химиотерапии РМЖ, не только ухудшают общее самочувствие и качество жизни больных, но и препятствуют выполнению очередного курса как адьювантной, так и неадьювантной химиотерапии [3].

Среди побочных явлений преобладают реакции, обусловленные повреждающим действием цитостатиков на нормальные клетки организма с высокой регенеративной активностью (клетки – предшественники гемопоэза, эпителий

кишечника и волосяных фолликулов). Частота возникновения токсических реакций различна. Чаще регистрируется гастроинтестинальная (диарея, тошнота, рвота) и гематологическая токсичность [1].

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией (ТРВХ), на первый взгляд не являются жизнеугрожающим состоянием, требующим немедленной интенсивной коррекции. Однако обильная и частая рвота может сопровождаться дегидратацией, анорексией, электролитными нарушениями, а также желудочным кровотечением вследствие повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (синдром Маллори – Вейсса) [3].

По времени возникновения различают острую тошноту и рвоту, индуцируемую химиотерапией или облучением в течение 24 часов от начала воздействия. Отсроченная тошнота и рвота возникает спустя 24 часа и более после введения цитостатиков и может продолжаться несколько дней. В то же время отсроченная рвота менее интенсивна, чем острая. Кроме того, приблизительно в одном случае из десяти отмечается рвота ожидания, которая проявляется за несколько минут или дней до курса химиотерапии. Во избежание формирования условнорефлекторного компонента ТРВХ целесообразно предотвращать тошноту и рвоту при проведении первого цикла химиотерапии. Существует два механизма развития ТРВХ: периферический (вызывает



в основном острую ТРВХ, опосредован 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторами, локализованными преимущественно в кишечнике) и центральный (вызывает отсроченную рвоту, опосредован воздействием биологически активных продуктов распада тканей на рецепторы нейрокина 1 (NK<sub>1</sub>), сосредоточенные в головном мозге). Наибольшие успехи достигнуты в профилактике и лечении острой тошноты и рвоты, что связано с выявлением основной биологически активной субстанции, ответственной за ее развитие, – серотонина. Препараты, относящиеся к группе антагонистов серотониновых рецепторов, позволяют контролировать ТРВХ у 75% больных при использовании в адекватных дозах. До внедрения антагонистов серотонина более 99% больных, получавших такую химиотерапию, испытывали тошноту и рвоту, зачастую многократную и многодневную [3]. Несмотря на снижение эметогенности современных химиопрепаратов, разработку многокомпонентных протоколов антиэметической терапии, в 35% случаев ТРВХ остается плохо купируемым побочным действием и становится причиной отказа больных от лечения. Наибольшему риску некупируемой ТРВХ подвержены женщины моложе 50 лет с высоким уровнем тревожности, не употребляющие алкоголь и склонные к рвоте при других патологических состояниях. Данный факт способствовал поиску новых методов купирования ТРВХ, основанных на дополнительном блокировании рвотного центра при введении цитостатиков с использованием нестандартных седативных схем [1]. Одним из инновационных методов седации признано ингаляционное использование терапевтических доз медицинского ксенона (КсеМед) [4]. В соответствии с приказом Минздрава России от 8 октября 1999 г. № 363 «О разрешении медицинского применения лекарственных средств» ксенон был разрешен к медицинскому применению в качестве средства для ингаляционной анестезии. Инертный газ ксенон обладает выраженным антистрессовым,

аналгетическим, седатирующим эффектами, не вызывает физической и психической зависимости, биологически инертен и быстро элиминируется из организма в неизменном виде [5]. Кроме того, доказана эффективность ксенона в коррекции острых и хронических стрессовых расстройств [4], купировании острого коронарного синдрома, имеются указания на его нейропротекторные свойства [5]. Однако как компонент терапии сопровождения ксенон в настоящее время практически не используется. В связи с этим нами были проведены исследования, направленные на разработку метода коррекции токсических реакций при химиолучевом лечении с помощью ингаляций субнаркологических доз ксенона. *Цель исследования* – улучшить качество жизни больных, получающих высокоэметогенную химиотерапию по поводу РМЖ, за счет использования лекарственного средства КсеМед в качестве терапии сопровождения во время проведения сеансов химиотерапии.

### Материал и методы исследования

В соответствии с решением этического комитета Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР) были проведены клинические исследования по применению ксенона как средства терапии сопровождения химиолучевого лечения. В исследовании участвовали 76 пациенток с РМЖ, находившихся на лечении в РНЦРР и в Радиологической клинике Российской медицинской академии последипломного образования. В исследование были включены женщины в возрасте 18–60 лет со стадией РМЖ T2N0M0–T4N3M1, морфологически верифицированным диагнозом, без учета сопутствующей патологии, получавшие адъювантную, неадъювантную химиотерапию и химиотерапию по поводу метастатического процесса. Предусматривалось не менее пяти курсов химиотерапии с интервалом 21 день. Требовалось наличие письменного и датированного информированного согласия пациенток. Исследование проводили в соот-

ветствии с юридическими и этическими нормами, предусмотренными Хельсинкской декларацией, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией, и действующим законодательством РФ.

Пациентки были разделены на две репрезентативные группы. Больные основной группы (n = 40) получали стандартную антиэметическую терапию и ингаляции лекарственного средства КсеМед во время каждого сеанса химиотерапии, начиная с первого сеанса. Пациенткам контрольной группы (n = 36) была назначена стандартная терапия сопровождения, включавшая антиэметическую терапию по современным многокомпонентным протоколам. Группы были сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, характеру сопутствующей патологии и схемам химиотерапии. В обе группы входили больные, которым проводилась химиотерапия по наиболее агрессивным схемам согласно потенциальной эметогенности и кардиотоксичности противоопухолевых препаратов: схема FEC (Фарморубин + циклофосфан + 5-фторурацил), схема «паклитаксел + карбоплатин», схема «Гемзар + карбоплатин».

### Методика проведения ингаляции лекарственного средства КсеМед

Для ингаляционного введения терапевтических доз медицинского ксенона использовалось лекарственное средство КсеМед. Каждый сеанс химиотерапии начинался с ингаляции КсеМед через специализированный ксеноновый терапевтический контур КТК-01. Процедура начиналась с заполнения контура и резервуара ксенон-кислородной смесью в соотношении 2:3 (пятититровый резервуар). Затем пациентки после нескольких глубоких вдохов делали максимальный выдох и начинали дышать через лицевую маску по закрытому контуру, в котором поддерживалась концентрация ксенона около 30%. Химиопрепарат начинали вводить по достижении концентрации ксенона 27–30% в кислородно-ксеноновой смеси. По окончании процедуры отключалась подача ксенона и подавался

Онкология

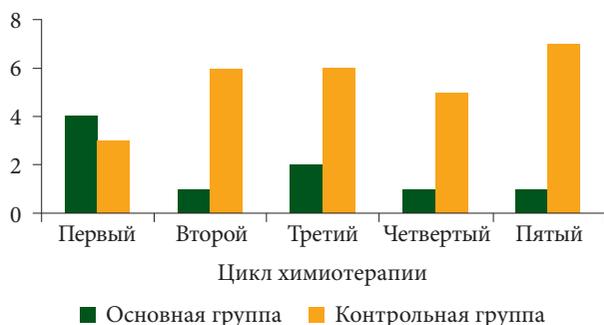


**Таблица 1. Частота возникновения острой рвоты у больных основной и контрольной групп**

Курс химиотерапии	Основная группа (n=40), %	Контрольная группа (n=36), %	p
Первый	0	16	< 0,001
Второй	0	22	< 0,001
Третий	5	47	< 0,001
Четвертый	0	19	< 0,001
Пятый	5	22	< 0,001

**Таблица 2. Частота возникновения отсроченной рвоты у больных основной и контрольной групп**

Курс химиотерапии	Основная группа (n=40), %	Контрольная группа (n=36), %	p
Первый	40	47	> 0,001
Второй	45	38,8	> 0,001
Третий	40	50	> 0,001
Четвертый	45	58	< 0,001
Пятый	50	61	> 0,001



**Рис. 1. Наличие рвоты ожидания перед различными циклами химиотерапии у пациенток основной и контрольной групп**

кислород при газотоке 6–8 л/мин в течение 5–10 минут. Остатки газонаркоотической смеси удаляли в устройство для рециклинга ксенона. Продолжительность – 30–40 минут. Расход ксенона – 3–3,5 литра на процедуру. При наступлении тошноты сеанс повторяли. Во время сеанса проводили мониторинг ЭКГ, артериального давления, пульсоксиметрию, мониторинг концентрации ксенона и кислорода в дыхательном контуре. Клинические проявления ингаляции терапевтических доз ксенона заключались в следующем. Больные после нескольких вдохов отмечали легкие парестезии, головокружение и погружались в неглубокий сон, в котором пребывали и после прекращения

ингаляции ксенона на протяжении всего сеанса химиотерапии. Побочных реакций от ингаляционной терапии ксеноном в терапевтической концентрации не отмечено.

Оценка антиэметической эффективности проводилась по следующим критериям:

- ✓ наличие или отсутствие острой и отсроченной рвоты;
- ✓ время наступления отсроченной ТРВХ после очередного сеанса химиотерапии;
- ✓ наличие или отсутствие рвоты ожидания во время последующего сеанса химиотерапии.

Кроме того, с помощью шкалы Карновского и анкеты «Индекс полноценной жизни и рвота» (FLIE) оценивали воздействие тошноты и рвоты, возникающих на фоне химиотерапии, на повседневную жизнь пациенток.

## Результаты исследования

В группе контроля, в которой проводили стандартную терапию сетронами перед каждым введением химиопрепаратов, острая рвота наблюдалась:

- после первого курса – у 16% больных;
- после второго курса – у 22%;
- после третьего курса – у 47%;
- после четвертого и пятого курсов – у 19,4 и 22% соответственно.

В основной группе, где каждый сеанс химиотерапии сопровождался ингаляцией терапевтических доз ксенона, эпизоды острой рвоты отмечались только у 2 (5%) из 40 больных (после третьего и пятого курсов). Различия достоверны при сравнении результатов после каждого курса химиотерапии (табл. 1). Отсроченная ТРВХ имеет иной механизм возникновения, чем острая рвота. Препараты, являющиеся стандартом профилактики и лечения острой ТРВХ, не влияют на отсроченную тошноту и рвоту и не дают гарантии профилактики отсроченной ТРВХ. Для профилактики и лечения отсроченной рвоты препаратами выбора остаются дексаметазон и апрепитант, воздействующие на рецепторы нейрокина в рвотном центре. В настоящем исследовании пациентки обеих

групп получали препараты для профилактики и лечения отсроченной рвоты. Однако не у всех больных антиэметическая медикаментозная терапия была эффективной.

При использовании ингаляционной терапии терапевтическими дозами ксенона во время сеансов химиотерапии не получено достоверной разницы в частоте возникновения отсроченной рвоты у больных контрольной и основной групп, за исключением четвертого курса химиотерапии (табл. 2). В то же время в основной группе отсроченная рвота наступала несколько позже (у большинства больных на четвертые сутки), чем в контрольной группе (у большинства больных на вторые сутки). Кратность рвоты также была существенно ниже в основной группе.

Больным основной группы было предложено повторять сеансы ингаляций ксенона по желанию при появлении эпизодов отсроченной рвоты. У 27 пациенток, которым выполнялись повторные сеансы ингаляционной терапии ксеноном, тошнота и рвота отсутствовали в течение 24 часов, у 13 больных после повторного сеанса рвота не возобновлялась. Тяжело переносимая рвота ожидания наблюдалась у 8 (22%) больных основной группы и у 26 (72%) больных контрольной группы (p < 0,001). Таким образом, динамика возникновения рвоты ожидания наглядно демонстрирует, что ингаляции ксенона существенно снижают риск развития данной психологически обусловленной реакции (рис. 1). Общее состояние больных, получавших адъювантную и неадъювантную химиотерапию, оцененное по шкале Карновского, в основной группе составило в среднем 94%. Состояние пациенток было стабильным, они были способны к нормальной деятельности, симптомы и признаки заболевания были незначительными. Общее состояние больных контрольной группы составило 67%. Пациентки не были способны к нормальной деятельности или активной работе, могли самостоятельно удовлетворять часть своих потребностей, но иногда нуждались в помощи.



Схожие результаты получены при анализе опросника FLIE, который представляет собой утвержденный перечень вопросов для оценки воздействия тошноты и рвоты на повседневную жизнь. Оценивались следующие параметры: степень неудобства для больного и окружающих, способность готовить/наслаждаться пищей, наслаждаться отдыхом/досугом, проводить время с семьей/навещать друзей, а также выполнять повседневные обязанности. В целом оценивалось присутствие или отсутствие негативного воздействия ТРВХ на повседневную жизнь. В основной группе количество пациенток, у которых химиотерапия не повлияла негативно на повседневную жизнь, было достоверно больше (рис. 2).

### Заключение

Представленные результаты демонстрируют эффективность инга-

ляций терапевтических доз ксенона в купировании ТРВХ у больных раком молочной железы при проведении адъювантной и неадъювантной химиотерапии.

По сравнению со стандартной антиэметической схемой добавление ингаляционной терапии лекарственным средством КсеМед способствовало подавлению острой тошноты и рвоты.

Общее негативное воздействие тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, на качество жизни в областях, связанных со здоровьем, отсутствовало у достоверно большего числа пациенток в группе, где помимо антиэметической терапии проводились сеансы ингаляционной терапии ксеноном в терапевтической концентрации ( $p < 0,001$ ).

Для подавления отсроченной рвоты однократное использование ксенона в терапевтической кон-

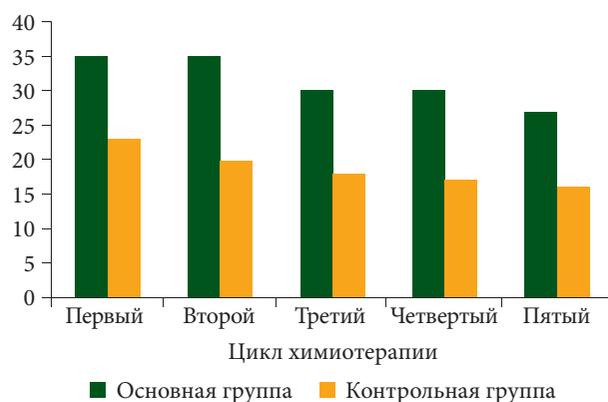


Рис. 2. Отсутствие негативного воздействия ТРВХ на повседневную жизнь у больных основной и контрольной групп

центрации во время проведения сеанса химиотерапии не является эффективным. Доказана необходимость повторных сеансов ингаляционной терапии ксеноном для уменьшения выраженности отсроченной рвоты. ☺

### Литература

1. *Переводчикова Н.И.* Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2005.
2. *Птушкин В.В.* Совершенствование методов поддерживающей терапии при проведении цитостатического лечения // Современная онкология. 2002. Т. 4. № 2.
3. *Птушкин В.В.* Роль и место Китрила в современных схемах лечения тошноты и рвоты // Современная онкология. 2003. Т. 4. № 4. С. 27–28.
4. *Бубеев Ю.А., Котровская Т.И., Кальманов А.С.* Разработка метода коррекции стресса с помощью ингаляции субнаркологических доз ксенона // Боевой стресс: механизмы стресса в экстремальных условиях. М.: Истоки, 2007. С. 56–59.
5. *Буров Н.Е., Потопов В.Н., Макеев Г.Н.* Монография. Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальные исследования). М.: Пульс, 2000.

### Xenon as a Component of Accompanying Therapy during Chemotherapy of Patients with Breast Cancer

L.L. Nikolayev<sup>1</sup>, M.V. Petrova<sup>2</sup>, N.A. Bolikhova<sup>3</sup>, N.Yu. Dobrovolskaya<sup>3</sup>, A.V. Potapov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia

<sup>3</sup> Russian Scientific Center of Nuclear Medicine and Radiology

<sup>4</sup> LLC 'AKELA-N'

Contact person: Marina Vladimirovna Petrova, mail@petrovamv.ru

*The aim of the current study was to improve patient's quality of life in women who received a highly emetogenic chemotherapy due to breast cancer by using xenon as an accompanying therapy during chemotherapy sessions. The study results revealed that in contrast to standard antiemetic regimen addition of xenon contributed to suppressing acute nausea and vomit. General negative impact by chemotherapy-induced nausea and vomit on patient's quality of life related top health state was not found in significantly more patients who received anti-emetic therapy together with additional courses of inhaled xenon applied at therapeutic concentration.*

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, xenon

# Основные принципы ведения больных раком поджелудочной железы

И.С. Базин

Адрес для переписки: Игорь Сергеевич Базин, bazin\_onk@mail.ru

*Рак поджелудочной железы (РПЖ) трудно лечить: опухоль химиорезистентна, а лучевая терапия лишь незначительно улучшает выживаемость пациентов. Важной вехой в терапии РПЖ стало начало применения гемцитабина, эффективность которого доказана в составе моно- и комбинированной терапии с различными противоопухолевыми агентами (дуплеты). Улучшить результаты лечения распространенного РПЖ позволило введение в практику химиотерапевтических триплетов. Результаты исследования комбинации FOLFIRINOX в сравнении с монотерапией гемцитабином показали достоверное увеличение медианы общей выживаемости (11,1 против 6,8 месяца,  $p = 0,001$ ), времени до прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца,  $p = 0,001$ ), частоты объективных ответов (33,6 против 9,4%), снижение риска смерти на 47%.*

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, гастропанкреатодуоденальная резекция, лучевая терапия, гемцитабин, эрлотиниб

## Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – крайне тяжелое и неблагоприятное по прогнозу заболевание. Ежегодно в мире регистрируют свыше 230 000 первичных больных, 98% из них умирают. За последнее десятилетие (2002–2012 гг.) прирост заболеваемости составил 9,22% (3,52% – среди мужчин и 15,63% – среди женщин). В России в 2012 г. было зарегистрировано 15 193 новых случая заболеваемости РПЖ (четвертое место среди опухолей пищевари-

тельной системы). Смортность от этого заболевания составила 16 185 случаев. Превалирование показателя смертности над показателем заболеваемости обусловлено посмертной диагностикой болезни.

В Европе в 2012 г. показатель заболеваемости РПЖ составил 55 795, показатель смертности – 56 335. По данным Международного агентства по изучению рака в Лионе за 2012 г., РПЖ занимает 9-е место по заболеваемости в мире, 4-е – по смертности.

В США в 2012 г. РПЖ заболело 43 920 человек (10-е место для обоего пола), умерло 37 390, соотношение смертности и заболеваемости – 0,85 [1–5].

РПЖ редко диагностируется в ранней стадии, когда еще возможно хирургическое лечение. При этом гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) очень сложна и выполняема лишь у 15% больных с опухолями головки и у 10% больных с опухолями хвоста и тела поджелудочной железы (ПЖ). В течение пяти лет после операции выживает менее 20% пациентов [6].

Несмотря на то что РПЖ считается радиочувствительной опухолью, случаев излечения после лучевой терапии не регистрируется. Некоторое увеличение медианы выживаемости после облучения наблюдается при локорегионарном процессе без отдаленных метастазов. Средняя выживаемость больных, подвергнутых лучевой терапии, – пять-шесть месяцев.

РПЖ относится к химиорезистентным опухолям. Важной вехой в терапии РПЖ стало открытие гемцитабина. В 1997 г. применение гемцитабина было признано стандартным методом лечения метастатического РПЖ. Медиана продолжительности жизни пациентов составила около восьми месяцев [7, 8]. Частота объективного



ответа на монотерапию гемцитабином достигла 4,4–23,8%, уровень контроля заболевания – 48,4% [9–11], выживаемость без прогрессирования заболевания – 2,2–4 месяца, общая выживаемость – 5,4–8,2 месяца, годовая выживаемость – 18–37,2% [9, 12]. Впоследствии гемцитабин изучали в комбинации с различными противоопухолевыми агентами. По результатам недавнего метаанализа, применение комбинированной химиотерапии у больных с плохим общим состоянием (PS) увеличивает риск смерти в течение шести месяцев и года – 1,17 ( $p=0,04$ ) и 1,09 ( $p=0,04$ ) соответственно. Напротив, использование комбинированной терапии у больных с хорошим PS снижает риск смерти в течение года – 0,93 ( $p=0,08$ ). Метаанализ продемонстрировал увеличение медианы выживаемости при комбинировании гемцитабина с капецитабином или оксалиплатином [13]. В ходе исследования 2014 г. комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела была эффективнее монотерапии гемцитабином. Медиана общей выживаемости для комбинации наб-паклитаксела и гемцитабина составила 8,5 месяца, для гемцитабина – 6,7 месяца (отношение рисков (ОР) 0,72,  $p=0,000015$ ), годовая выживаемость – 35 и 22% соответственно. Кроме того, по сравнению с монотерапией при использовании комбинации вдвое увеличилась двухлетняя выживаемость – с 4 до 9% ( $p=0,02123$ ). В дополнение к общей выживаемости дуплет превзошел гемцитабин по медиане выживаемости без прогрессирования (5,5 против 3,7 месяца, ОР 0,69,  $p=0,000024$ ). Общее число ответов, по независимой оценке, – 23 против 7% соответственно [9, 12].

Одним из направлений, позволивших улучшить результаты лечения распространенного РПЖ, стало введение в практику химиотерапевтических триплетов. В 2011 г. опубликованы результаты исследования комбинации FOLFIRINOX (оксалиплатин,

иринотекан, лейковорин, фторурацил) в сравнении с монотерапией гемцитабином. Отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости (11,1 против 6,8 месяца,  $p=0,001$ ), медианы времени, свободного от прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца,  $p=0,001$ ), частоты объективных ответов (33,6 против 9,4%), снижение риска смерти на 47%. Отметим, что проведение полихимиотерапии целесообразно и возможно у пациентов моложе 65 лет с хорошим общим состоянием, без желтухи [10].

Из-за малой чувствительности аденокарциномы ПЖ к классической химиотерапии в мире широко изучается эффективность таргетных препаратов при данном заболевании. Тем не менее эрлотиниб (ингибитор тирозинкиназы гена EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста)) является единственным таргетным препаратом, одобренным на сегодняшний день FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для лечения больных РПЖ.

### Факторы риска и генетические предикторы

Согласно результатам исследований, к незначительным факторам риска развития РПЖ относятся курение, повышенное потребление красного мяса и молочных продуктов. В ряде исследований не удалось подтвердить диетические факторы риска, повышенный индекс массы тела и профессиональный контакт с химическими веществами, такими как бета-нафтиламин и бензидин. На развитие РПЖ также влияют алкоголь, хронический панкреатит, диабет. Хронический панкреатит, по данным современных исследований, в 7,2 раза увеличивает риск развития РПЖ. Тем не менее необходимы эпидемиологические исследования для дальнейшей тщательной оценки этих и других возможных факторов риска развития РПЖ [11, 14, 15].

Семейный РПЖ встречается в 5–10% случаев и ассоциирован с герминальной мутацией гена CDKN2A (P16) в семьях больных РПЖ и меланомой [16–18]. Высокая частота РПЖ проявляется в семьях при мутации BRCA2 (ассоциирована с семейным раком молочной железы). Недавно было установлено, что риск развития РПЖ повышается при мутациях генов в PALB230 и MSH231.

С повышенным риском РПЖ связано наличие таких синдромов, как наследственный панкреатит, синдром Пейтца – Егерса (Peutz – Jeghers), наследственный рак молочной железы с герминальными мутациями гена BRCA2, синдром Линча, семейный синдром множественных невусов и меланом, наследственный синдром телеангиэктазии [19].

Как показала оценка состояния лиц с высоким риском РПЖ (первая степень родства с больным РПЖ) с помощью эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ) (проект CAPS2) [20], у 10% обследованных присутствовали преинвазивные новообразования ПЖ.

### Патология и канцерогенез

В соответствии с современными представлениями о канцерогенезе РПЖ панкреатиты, экзокринные дисфункции приводят к гиперсекреции факторов роста, цитокинов, свободных радикалов, которые индуцируют повышенную пролиферацию клеток с более низкой дифференцировкой и соматическими мутациями.

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (PanIN) – предопухолевый процесс в ПЖ. Муцинозный эпителий с различной степенью цитологической и архитектурной атипии заменяет кубовидные клетки, выстилающие протоки ПЖ. Выделяют несколько стадий неоплазии (см. таблицу).

В отдельных исследованиях показано, что рак развивается в течение десяти лет после диагностики PanIN-3. На этом этапе канцерогенеза отмечается гиперэкспрессия

Онкология

Таблица. Градация PanIN

Стадия заболевания	Описание процесса
PanIN-1A	Аномальный однослойный эпителий без признаков атипии. Подобные изменения часто обнаруживают на секции без признаков РПЖ
PanIN-1B	Сосочковый эпителий без признаков атипии, повышается экспрессия HER2/neu (86% случаев), ген KRAS мутирует (43% случаев)
PanIN-2	Сосочковый эпителий с признаками атипии. Отмечается мутация супрессорных генов P16 и P53
PanIN-3	Выраженная атипия, ядерный полиморфизм, беспорядочные вакуоли, структурные мостики, интралюминарные пузырьки. Эти изменения часто наблюдаются в ткани ПЖ, уже пораженной протоковым раком

HER2/neu в 100% случаев, мутация KRAS – в 86%, P16 – в 71%. Протоковая аденокарцинома и ее варианты (тубулярный рак, муцинозная (коллоидная) и перстневидноклеточная аденокарцинома, адено-плоскоклеточный рак, медуллярный рак) составляют более 90% злокачественных опухолей ПЖ. Встречаются и редкие формы злокачественных эпителиальных опухолей ПЖ: ацинарный рак (1,5% больных), панкреатобластомы, серозная цистаденокарцинома (протекает индолентно, описаны случаи метастазирования в печень, желудок, селезенку, лимфатические узлы). В 50% случаев в процесс вовлекается головка ПЖ, в 20% – тело и хвост, в 25% поражается вся железа.

### Стадии заболевания

Согласно рекомендациям Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC) стадии РПЖ устанавливаются по системе TNM (7-я версия).

Категория Т (*tumor* – опухоль) описывает размер и положение опухоли:

- ✓ T0 – первичная опухоль не выявлена;
- ✓ Tis – начальные проявления рака без распространения опухоли, карцинома *in situ*;
- ✓ T1 – опухоль ПЖ менее 2 см;
- ✓ T2 – опухоль более 2 см;
- ✓ T3 – опухоль выходит за пределы ПЖ, верхняя брыжеечная и чревная артерии не вовлечены в опухолевый процесс;
- ✓ T4 – брыжеечная или чревная артерии вовлечены в опухолевый процесс.

Категория N (*node* – лимфатический узел) – состояние регионарных лимфатических узлов:

- ✓ NX – невозможно оценить вовлеченность в опухолевый процесс;
  - ✓ N0 – не вовлечены в опухолевый процесс;
  - ✓ N1 – поражены.
- Категория M (*metastasis* – метастаз) указывает на отдаленные метастазы:
- ✓ MX – не оценены;
  - ✓ M0 – отсутствуют;
  - ✓ M1 – выявлены.

Объединение данных по трем категориям позволяет точно определить стадию рака:

- стадия 0 – Tis, N0, M0;
- IA – T1, N0, M0;
- IB – T2, N0, M0;
- IIA – T3, N1, M0;
- IIB – T1–3, N1, M0;
- III – T4, любое N, M0;
- IV – любое T, любое N, M1.

Опухоли ПЖ подразделяют на стадии исходя из данных компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). После выполнения КТ или МРТ, а в некоторых случаях эндоУЗИ и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), печеночных проб и КТ грудной клетки болезнь классифицируют как резектабельную, местнораспространенную, местнораспространенную погранично-резектабельную, местнораспространенную неоперабельную (например, опухоли, связанные с близлежащими структурами настолько, что это делает их неоперабельными, несмотря на отсутствие признаков метастатического за-

болевания) и метастатическую. Эта система используется во всех руководствах.

### Диагностика

Симптомокомплекс РПЖ включает потерю веса, желтуху, нарушение стула, боли, диспепсию, тошноту, депрессию. Однако эти симптомы соответствуют поздним стадиям РПЖ. Как отмечалось ранее, у пациентов в возрасте 50 лет и старше с диагнозом РПЖ может быть связано внезапное развитие диабета 2-го типа. Возможно развитие РПЖ и у пациентов с давним диабетом. РПЖ у диабетиков, как правило, сопровождается необычными проявлениями – неконтролируемой потерей веса или абдоминальной дисфункцией.

Все пациенты с клиническим подозрением на РПЖ должны пройти первоначальную оценку с помощью КТ или МРТ в соответствии с определенным протоколом. Данный протокол является наиболее доступным и эффективным методом визуализации для диагностики РПЖ. Как показали результаты исследований, 70–85% пациентов могут быть прооперированы на основании данных КТ. Однако чувствительность КТ в отношении небольших метастатических очагов в печени или других отдаленных метастазов ограничена. В связи с этим альтернативным методом исследования заболевания стала МРТ. С 2012 г. она используется в качестве метода первичной диагностики. С помощью МРТ можно диагностировать мелкие метастазы в печени, добавочную ткань ПЖ.

В отличие от многих других видов рака при РПЖ данные КТ и МРТ являются основополагающими не только для определения стадии, но и для оценки резектабельности.

Оптимальным считается многофазный метод визуализации (КТ или МРТ), включающий в себя нативную (бесконтрастную) и усиленную контрастированием артериальную, паренхиматозную и портальную венозную фазы



исследования с тонкими срезами (3 мм или менее). Этот метод позволяет определить связь первичной опухоли и брыжеечных сосудов, а также обнаружить метастазы размером 3–5 мм. Высокий контраст между паренхимой и опухолью в конце артериальной фазы обеспечивает четкое различие между очагом поражения и непораженной частью органа. Многофазные исследования позволяют выявить степень вовлечения сосудов (например, чревного ствола, верхней брыжеечной и перипанкреатической артерий) и венозных структур (в частности, верхней брыжеечной вены, селезеночной и портальной вен), а следовательно, более точно прогнозировать резектабельность опухоли.

Программное обеспечение, позволяющее выполнить 3D-реконструкцию данных изображений, предоставляет дополнительную информацию об анатомических отношениях между опухолью ПЖ и окружающими ее кровеносными сосудами и органами. Однако перед внедрением в клиническую практику эта технология должна быть усовершенствована [21].

После получения результатов тактика ведения пациентов обсуждается на междисциплинарной комиссии с участием специалистов по лучевой диагностике, хирургов, интервенционных эндоскопистов, онкологов, радиационных онкологов и патоморфологов.

В тех случаях, когда связь опухоли с близлежащими анатомическими структурами и сосудами оценить сложно, проводят *эндоУЗИ*. Данный метод используется и для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных структур. Часто метод применяют, чтобы отделить инвазивное поражение от неинвазивного. *ЭндоУЗИ* может играть определенную роль в дифференциальной диагностике кистозных образований ПЖ. С помощью *эндоУЗИ* может быть выполнен ряд терапевтических вмешательств (например, дренирование, удаление асцита, биопсия) [22].

*ЭРХПГ и МРТ/магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРТ/МРХПГ)*. ЭРХПГ представляет собой метод, сочетающий эндоскопические и рентгеноскопические процедуры, и обычно ограничивается терапевтическими интервенциями [23]. В руководствах ЭРХПГ рекомендуется пациентам без опухоли в ПЖ и без признаков метастатического поражения, когда требуется декомпрессия желчных протоков.

Если декомпрессии не требуется, используется МРХПГ. В данном случае процедура эквивалентна *эндоУЗИ* и ЭРХПГ.

*Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ)*. В ретроспективном исследовании ПЭТ-КТ после стандартной КТ продемонстрировала повышенную чувствительность при обнаружении метастазов [24]. Тем не менее данный метод исследования для пациентов с РПЖ отходит на второй план. Чувствительность обнаружения метастазов при ПЭТ-КТ, стандартной КТ, сочетании ПЭТ-КТ и стандартной КТ составила 61, 57 и 87% соответственно. ПЭТ-КТ не является альтернативой высококачественной КТ или МРТ, однако ее можно рассматривать как дополнение к стандартному протоколу обследования пациентов с высоким риском РПЖ. *Лапароскопия*. Это еще один ценный диагностический инструмент для оценки распространенности заболевания. С помощью лапароскопии выявляют перитонеальную диссеминацию, которая может быть пропущена при КТ или МРТ даже с использованием специального протокола для ПЖ. Основная цель лапароскопии – избежать лапаротомии. Однако это утверждение спорно, и экспертная комиссия не считает лапароскопию альтернативой методам предоперационной визуализации.

В ряде учреждений диагностическую лапароскопию применяют для исключения субрадиологических метастазов (особенно у пациентов с раком тела и хвоста

ПЖ). Лапароскопия рекомендуется также больным с высоким риском диссеминации (погранично-резектабельная опухоль, при значительном повышении концентрации углеводного антигена СА 19-9, при крупных первичных опухолях) [25].

*Биопсия*. Несмотря на то что гистологический диагноз до операции не требуется, выполнение биопсии необходимо у больных с местнораспространенным раком до проведения неоадьювантной терапии или у пациентов с панкреатитом. Подтверждающая биопсия проводится перед химиотерапией.

Гистологическая верификация аденокарциномы ПЖ часто осуществляется методом тонкоигольной аспирации под контролем *эндоУЗИ* либо КТ. Этот вид биопсии предпочтительнее чрескожной, поскольку исключает перитонеальные отсевы [26].

Существуют и другие приемлемые методы биопсии. Например, внутривенная биопсия может быть получена с помощью холангиоскопии [27]. Если биопсия не подтверждает злокачественный характер опухоли, выполняют повторную биопсию.

*Ассоциированные с опухолью антигены*. Многие ассоциированные с опухолью антигены были изучены при РПЖ, в том числе карциноэмбриональный антиген (РЭА), антиподжелудочный карциноэмбриональный антиген, тканевый полипептидный антиген, антиген рака (СА) 125 и углеводный антиген (СА) 19-9.

Гиперэкспрессия СА 19-9 наблюдается при гепатобилиарной патологии, а также при многих других злокачественных опухолях. Тем не менее степень увеличения СА 19-9 помогает дифференцировать аденокарциному ПЖ от воспалительных заболеваний ПЖ. Важно, что увеличение уровня СА 19-9 наблюдается при любом виде билиарной обструкции [28], поэтому после билиарной декомпрессии необходимо повторное измерение данного показателя.

Сведения о необходимости определения уровня СА 19-9 в процессе проведения химиотерапии у пациентов с распространенным РПЖ по-прежнему противоречивы [29]. Однако указанный показатель имеет значение как прогностический маркер. Низкий уровень после операции или его снижение коррелирует с выживаемостью пациентов. Так, в проспективном исследовании показано, что медиана выживаемости в группе радикально оперированных больных с уровнем СА 19-9 менее 180 Ед/мл была значительно выше, чем у больных с более высоким уровнем СА 19-9 (ОР 3,53,  $p < 0,0001$ ) [30]. При нормальном уровне билирубина рекомендуется измерять уровень СА 19-9 до и после операции (до адьювантной терапии), а также в процессе наблюдения больных. Существует много различных способов количественной оценки ассоциированных с опухолью антигенов. Результаты измерения СА 19-9 с использованием одного метода не могут быть экстраполированы на результаты, полученные с использованием другого метода.

**Дифференциальный диагноз.** При подозрении на РПЖ дифференциальный диагноз проводится в отношении хронического панкреатита и других доброкачественных заболеваний [31].

Аутоиммунный панкреатит (редкая форма хронического панкреатита, известен также как склерозирующий панкреатит) – гетерогенное заболевание, которое может проявляться клинически и рентгенологически как РПЖ и сопровождаться желтухой, потерей веса, повышенным уровнем СА 19-9, наличием диффузного увеличения ПЖ, стриктурами протоков ПЖ [32]. Это доброкачественное заболевание можно эффективно лечить глюкокортикостероидами.

Обнаружение увеличения уровня иммуноглобулина G способствует диагностике аутоиммунного панкреатита [33]. Гистологические признаки аутоиммунного пан-

креатита включают связанную с фиброзом лимфоцитарную инфильтрацию паренхимы ПЖ.

### Лечение рака поджелудочной железы

Принципы хирургического лечения

**Критерии операбельного РПЖ.** Резекция – единственный метод, способный излечить больного РПЖ. Однако более 80% пациентов неоперабельны при первичной диагностике [34].

Современные хирургические методики позволяют снизить периоперационную смертность до 5% [35, 36]. Однако медиана выживаемости после резекции составляет 15–19 месяцев, а пятилетняя выживаемость – менее 20%. Главными прогностическими показателями для оценки отдаленной выживаемости в случае выполнения радикальной резекции (R0) являются размер опухоли и отсутствие метастазов в лимфатических узлах [37–39]. Выживаемость при выполнении резекции R1 сопоставима с таковой при химиолучевом лечении без операции [40–42].

Отсутствие доказательств отдаленного метастазирования после тщательного радиологического контроля – главный критерий определения резектабельности заболевания.

**Погранично-резектабельный рак ПЖ.** В последние годы в клиническую практику вошло понятие «погранично-резектабельный рак поджелудочной железы», определяемое согласно данным центра MD Anderson и консенсусу Американской гепато-панкрео-билиарной ассоциации (Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association – АНРВА) [43, 44].

Определение согласно критериям центра MD Anderson включает (но не все сразу):

- вовлечение менее 180° окружности верхнебрыжеечной артерии;
- вовлечение короткого отрезка печеночной артерии, без признаков опухолевой обструкции чревного ствола (то, что поддается резекции и реконструкции);

- короткий сегмент окклюзии верхнебрыжеечной вены, воротной вены или конfluence с подходящим вариантом для сосудистой реконструкции;
- отсутствие инвазии толстой кишки и/или мезоколона.

Определение согласно консенсусу АНРВА включает:

- отсутствие отдаленных метастазов;
- вовлечение верхнебрыжеечной вены/воротной вены без или с прилеганием и сужением их просвета, но без вовлечения близлежащих артерий;
- короткий сегмент венозной окклюзии тромбом или опухолью в воротной или верхнебрыжеечной вене с деформацией вен, но со свободными дистальным и проксимальным отделами сосуда, что обеспечивает безопасную резекцию и реконструкцию;
- определение (рентгенологически) жировой прослойки вокруг чревного ствола, печеночной артерии и верхнебрыжеечной артерии.

Данная степень венозного участия позволяет классифицировать опухоль как погранично-резектабельную.

Пациенты с пограничными опухолями могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для оперативного лечения только после предоперационного лечения и при вероятности выполнения резекции R0. Пациенты, у которых высок риск выполнения резекции R1, считаются плохими кандидатами для оперативного лечения, поскольку результаты операции сопоставимы с результатами химиолучевой терапии. Кроме того, согласно консенсусу АНРВА в случае принятия решения об операции следует учитывать возраст пациента, сопутствующие заболевания, общее состояние и т.д.

Если принято решение о хирургическом лечении (дистальная резекция, ГПДР, расширенная панкреатэктомия и др.), объем операции определяется размером образования, локализацией опухоли, наличием поражения регионарных лимфоузлов.



## Принципы лучевой терапии рака поджелудочной железы

Рекомендации по лучевой терапии основаны на пяти типичных клинических сценариях:

- неoadъювантная радиотерапия или химиолучевая терапия у резектабельных пациентов;
- лечение погранично-резектабельных новообразований;
- в составе комбинированного лечения местнораспространенной/неоперабельной опухоли;
- адъювантная радиотерапия или химиолучевое лечение у больных с резектабельными опухолями;
- паллиативная терапия.

Опционально радиотерапия включает 45–54 Гр фракциями по 1,8–2,5 Гр в один или два этапа или 36 Гр фракциями по 2,4 Гр в один этап. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2013 г. применяют стереотаксическую лучевую терапию крупными фракциями – от 4 до 7,5 Гр за 3–5 дней.

В неoadъювантном режиме лучевая терапия применяется последовательно с наиболее активными химиотерапевтическими режимами. При адъювантной терапии химиопрепараты (фторпиримидин или гемцитабин) используют как радиосенсибилизаторы.

## Принципы лекарственного лечения

**Адъювантная терапия.** Целесообразность проведения послеоперационного профилактического лечения была доказана в исследованиях ESPAC 1 и 3 и CONCO-001. Эти исследования продемонстрировали достоверное увеличение как медианы времени до прогрессирования, так и медианы общей выживаемости в группах пациентов, получавших 5-фторурацил (режим клиники Мейо) или гемцитабин с профилактической целью. В исследовании ESPAC-1 (European Study Group for Pancreatic Cancer – Европейская группа по изучению рака поджелудочной железы), проведенном у 289 радикально оперированных больных, сравнивали группу наблюдения, группу получавших адъювантную химиотерапию (шесть пя-

тидневных циклов: фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> + лейковорин 20 мг/м<sup>2</sup>) и группу химиолучевой терапии (шесть курсов комбинации клиники Мейо + облучение – 40 Гр). Медиана выживаемости больных, получавших адъювантно химиотерапию фторурацилом, составила 20,1 месяца, у пациентов группы наблюдения – 15,5 месяца,  $p=0,009$ . В группе химиолучевой терапии медиана выживаемости была ниже, чем в группе не получавших адъювантного лечения (ОР 1,28) [45–48].

Результаты международного исследования CONCO-001 (2008) с участием 354 оперированных по поводу локального РПЖ показали, что на фоне применения гемцитабина в адъювантном режиме медиана выживаемости достигает 22,8 месяца. В группе наблюдения этот показатель составил 20,2 месяца ( $p=0,005$ ). Безрецидивная выживаемость у пациентов, получавших гемцитабин, составила 13,4 месяца, у пациентов контрольной группы – 6,9 месяца ( $p<0,001$ ). При стратификации больных по типу операции на R0 и R1 безрецидивная выживаемость у получавших адъювантно гемцитабин составила 15,8 и 13,1 месяца, а в группах наблюдения – 7,3 и 5,5 месяца соответственно. Значительной была разница в пятилетней выживаемости – 21 и 94% соответственно [49, 50].

В исследовании ESPAC-3 у 1088 оперированных больных РПЖ (R1 – 35%, в 70% наблюдений в процесс были вовлечены регионарные лимфоузлы) сравнивали эффективность адъювантной терапии фторурацилом и лейковорином (первая группа) с таковой гемцитабина (вторая группа).

Медиана общей выживаемости в первой группе составила 23 месяца, во второй – 23,6 месяца, разница статистически недостоверна. Авторы считают, что целесообразно исключать фторурацил из арсенала лечения РПЖ. Вместе с тем преимуществом гемцитабина они называют его меньшую токсичность [51].

При дополнительном анализе исследования ESPAC-3 показано, что медиана выживаемости при использовании гемцитабина зависит от уровня экспрессии белка-переносчика hENT1. Так, при низком уровне экспрессии медиана выживаемости составила 17,1 месяца, при высоком – 26,2 месяца ( $p=0,002$ ).

В исследовании фазы III RTOG-9704 оценивали послеоперационную адъювантную терапию с использованием либо гемцитабина, либо 5-фторурацила в течение трех недель до и 12 недель после химиолучевой терапии. У пациентов с опухолями головки ПЖ (388 больных из 451) различия в общей выживаемости в двух группах не были статистически значимыми (медиана выживаемости и трехлетняя выживаемость – 20,5 месяца и 31% соответственно против 16,9 месяца и 22%,  $p=0,09$ ). Это преимущество стало более выраженным при многофакторном анализе (ОР 0,80,  $p=0,05$ ). Недавно опубликованный анализ RTOG-9704 за пять лет не показал никакой разницы в общей выживаемости между двумя группами, хотя пациенты с опухолями головки ПЖ продемонстрировали тенденцию к улучшению общей выживаемости на фоне применения гемцитабина ( $p=0,08$ ) [52].

В настоящее время проводятся исследования, посвященные оценке эффективности комбинированной терапии и монотерапии при адъювантном лечении РПЖ. Что касается радиотерапии в адъювантных режимах, в последние годы все чаще используется стереотаксическая интенсивная лучевая терапия, при которой для достижения эффекта достаточно суммарной очаговой дозы 15–20 Гр. Этот вид лучевого воздействия обладает меньшей токсичностью по сравнению с традиционной лучевой терапией 54 Гр малыми фракциями.

**Неoadъювантная терапия.** Современные подходы к неoadъювантной терапии разрабатываются с целью улучшения общей выжи-

ОНКОЛОГИЯ

ваемости [53, 54]. В числе предполагаемых преимуществ данной терапии можно назвать увеличение доли резектабельных пациентов за счет сокращения опухоли, увеличение частоты резекций R0, возможность выбрать для хирургии пациентов с более стабильной болезнью, чувствительной к терапии [55–57].

Как показал ретроспективный опыт онкологического центра MD Anderson, в результате проведения предоперационной химиолучевой терапии у больных с резектабельной опухолью число операбельных пациентов сокращается примерно на 25% (при обследовании после терапии определяют прогрессирование заболевания, что избавляет таких пациентов от оперативного вмешательства) [58]. В исследовании были включены 132 пациента, которые в предоперационном периоде получали химиолучевую терапию. Медиана выживаемости составила 21 месяц, 32% пациентов не имели признаков заболевания 14 месяцев.

Большинство исследований, посвященных неоадьювантной терапии у пациентов с РПЖ, ретроспективные. Однако опубликованы результаты нескольких небольших исследований фазы II. В проспективном исследовании неоадьювантно пациенты получили лучевую терапию с одновременным введением гемцитабина. 86 пациентов с резектабельной болезнью были повторно обследованы через 4–6 недель после завершения неоадьювантного лечения [59]. Хотя все больные смогли завершить неоадьювантную терапию, только 73 (85%) пациента были прооперированы. Остальные пациенты были исключены из-за прогрессирования заболевания. Аналогичные результаты получены в другом исследовании фазы II. Неоадьювантно больные получали гемцитабин + цисплатин, а затем гемцитабин одновременно с радиотерапией. В исследовании участвовали 90 пациентов, 79 больных завершили неоадьюван-

тную терапию, 52 пациента были радикально оперированы. Главная причина – прогрессирование заболевания. Включение гемцитабина в предоперационное лечение не способствовало увеличению медианы выживаемости [60].

В настоящее время проводится исследование фазы III. Конечная точка – выживаемость без прогрессирования заболевания. В работе сравнивается эффективность адьювантной терапии и комбинации неоадьювантной и адьювантной терапии (Clinicaltrials.gov NCT01314027).

Европейский и Американский советы экспертов в настоящее время не рекомендуют неоадьювантную терапию для резектабельных пациентов, за исключением клинических исследований. В то же время предоперационная химиотерапия (наиболее активными режимами) или предоперационная химиорадиотерапия при погранично-резектабельных или местнораспространенных процессах получает широкое распространение в клинической практике.

В исследовании фаз I–II применение неоадьювантной терапии при погранично-резектабельной опухоли позволило перевести четырех (15%) пациентов из 26 в операбельное состояние [61]. В другом рандомизированном исследовании фазы II пять (24%) пациентов из 21 стали операбельны [62]. В двух недавно опубликованных ретроспективных обзорах отмечено, что 31 и 35% погранично-резектабельных больных, завершивших неоадьювантную терапию, были радикально прооперированы (резекция R0) [63, 64].

Недавний системный обзор и метаанализ 19 исследований показали, что после неоадьювантного химиолучевого лечения удалось прооперировать 40% ранее неоперабельных пациентов [65]. Хирургическое вмешательство лучше после окончания терапии. Операция может быть выполнена и позже, но радиационный фиброз способен усложнить ее.

*Лечение нерезектабельного РПЖ.* Единого стандарта медикаментозной терапии нерезектабельного РПЖ не существует. Большинство исследователей отмечают низкую эффективность химиотерапии РПЖ. Тем не менее в отдельных работах сравнивали эффективность симптоматической терапии и таковую химиотерапии. Показано, что получавшие симптоматическое лечение прожили в среднем 2,5–3 месяца, получавшие противоопухолевые препараты – шесть месяцев. При этом в последнем случае качество жизни пациентов было лучше.

*Монотерапия гемцитабином.* С 1996 г. основным препаратом для лечения РПЖ признан гемцитабин. В 12% случаев на фоне применения препарата уменьшалась опухоль ПЖ или ее метастазы, примерно в 30% случаев отмечался выраженный симптоматический эффект (клиническое улучшение). Была разработана система оценки эффекта при РПЖ. Показатели улучшения: уменьшение болевого синдрома на 50%, снижение потребления анальгетиков и наркотиков на 50%, улучшение статуса Карновского на 20% и положительная динамика массы тела.

В сравнительных исследованиях гемцитабин оказался эффективнее фторурацила, вводимого капельно (процент общего эффекта, контроль симптомов, клиническое улучшение, медиана выживаемости (после применения гемцитабина в течение года выжило 18% пациентов, после назначения фторурацила – 2%)).

Кроме стандартных доз гемцитабина (1000 мг/м<sup>2</sup> за 30 минут в 1-й, 8-й и 15-й дни) изучен вариант применения препарата в режиме фиксированной дозы введения (fixed-dose regimen, FDR) 10 мг/м<sup>2</sup>/мин [66, 67]. Показано, что такое дозирование позволяет увеличить внутриклеточный уровень фосфорилированных метаболитов гемцитабина (трифосфат гемцитабина) – основного ингибитора рибонуклеотидредуктазы. Прямое сравнение гемцитабина в стандартных и FDR-дозах



(ECOG-6201) продемонстрировало некоторое увеличение медианы выживаемости при РПЖ – с 4,9 до 6,2 месяца ( $p=0,04$ ) [67]. Не удалось подтвердить увеличение медианы при использовании гемцитабина в режиме FDR в комбинациях с другими препаратами. *Химиотерапевтические дуплеты.* В связи с ярким паллиативным и симптоматическим эффектом гемцитабина разработаны его комбинации почти со всеми химиопрепаратами, к которым выявлена чувствительность в режиме монотерапии при РПЖ, а также с зарегистрированными для лечения солидных опухолей таргетными препаратами.

1. Комбинация гемцитабина и эрлотиниба (GEM/ERL). В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования фазы III (NCIC CTG), включавшего 569 пациентов. Работа доказала эффективность эрлотиниба при метастатическом РПЖ. Пациенты получали комбинацию «эрлотиниб + гемцитабин» или гемцитабин. Медиана общей продолжительности жизни больных, получавших дуплет, оказалась выше – 6,24 и 5,9 месяца соответственно. Разница составила всего 0,33 месяца, однако оказалась статистически достоверной ( $p=0,038$ ). Это позволило FDA разрешить применение эрлотиниба при данном заболевании [68]. При этом не было отмечено корреляции между уровнем экспрессии EGFR и ответом на терапию эрлотинибом. Развитие у пациентов сыпи выше второй степени являлось благоприятным прогностическим фактором. Медиана выживаемости у пациентов с сыпью нулевой, первой, второй степени и выше составила 5,3, 5,8 и 10,5 месяца соответственно, однолетняя выживаемость – 16,9 и 43%.

Позже были проведены исследования эффективности комбинации GEM/ERL [69, 70]. Результаты исследований различались в отношении как эффективности, так и частоты и тяжести осложнений [71, 72].

Существует несколько гипотез, объясняющих резистентность аденокарциномы ПЖ к анти-EGFR-терапии. На примере немелкоклеточного рака легкого показано, что наличие мутации в тирозинкинажном домене EGFR служит прогностическим фактором в отношении ответа на лечение эрлотинибом. Последние данные свидетельствуют о том, что мутация гена EGFR – крайне редкое явление при РПЖ. При блокировании тирозинкиназы EGFR остается возможность активизировать два главных внутриклеточных сигнальных пути (PI3K/AKT и MAPK) через тирозинкиназы рецепторов к другим ростовым факторам. Еще одним механизмом формирования первичной резистентности к анти-EGFR-терапии может стать мутация гена KRAS. Как отмечалось ранее, активирующая мутация этого гена определяется на ранних стадиях заболевания в 85% случаев. При мутации гена KRAS анти-EGFR-терапия неэффективна.

В недавнем обзоре были проанализированы 16 исследований (1308 пациентов получали комбинацию GEM/ERL). Объективный ответ был зарегистрирован в 12 исследованиях – от 0 до 28,6% при значительной гетерогенности исследований ( $p=0,003$ ). Частота объективного ответа для всех исследований – 12,9% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 9,4–17,5). Контроль заболевания также зарегистрирован в 12 исследованиях, его частота составила от 25 до 83,3%. Совокупный контроль болезни при терапии GEM/ERL – 55,3% (95% ДИ 50,3–60,1). Выживаемость без прогрессирования зарегистрирована в десяти исследованиях и варьировала от 2,0 до 9,6 месяца (чаще менее 5 месяцев). Время до прогрессирования определено в двух исследованиях, средние значения – 5 и 5,5 месяца соответственно. В 13 исследованиях отражены данные об общей выживаемости при использовании комбинации GEM/ERL у больных РПЖ – среднее значение от 5 до 12,5 месяца.

Совокупная годовичная выживаемость по модели случайного эффекта составила 27,9% (95% ДИ 23–33,3) [72–84].

2. Комбинация гемцитабина и фторпиримидинов (GF). Комбинация включает гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> на 1-й, 8-й и 15-й день) и фторурацил (струйно 400 мг/м<sup>2</sup> на 1-й и 2-й день или капельно 600 мг/м<sup>2</sup> в течение 22 часов в 1-й и 2-й день).

Режим изучали в рандомизированном исследовании ECOG E2297: эффект достигнут в 19% случаев, но клиническое улучшение зарегистрировано у 59% пациентов, в течение года выжило 38% больных. При сравнении с монотерапией режим GF повышает медиану выживаемости с 5,4 до 6,7 месяца. Данные статистически недостоверны [85].

Комбинация GemCap включает гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й дни) и капецитабин (1600 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение трех недель), циклы повторяют каждые четыре недели. Эффект отмечается в 45,4% случаев, клиническое улучшение – в 63,6%. В рандомизированном исследовании медиана выживаемости после комбинаций составила 8,4 месяца, после монотерапии – 7,2 месяца [86].

3. Комбинация гемцитабина с препаратами платины. Режим «гемцитабин + цисплатин» изучали в нескольких рандомизированных исследованиях [87]. В ходе исследований не получено статистически достоверных данных, которые свидетельствовали бы об увеличении выживаемости при использовании комбинации в сравнении с монотерапией. Однако выживаемость пациентов с семейным анамнезом РПЖ увеличилась на фоне применения химиотерапевтических препаратов на основе платины – 6,3 против 22,9 месяца (ОР 0,34,  $p<0,01$ ) [88–90]. Кроме того, зарегистрирован частичный ответ на режимы с включением препаратов платины у пяти пациентов из шести с известными мутациями BRCA и метастатическим РПЖ [91]. Таким образом, комби-

нация «гемцитабин + цисплатин» может стать хорошим вариантом для пациентов с наследственными факторами риска, например мутациями BRCA или PALB2.

Режим GEMOX «гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день + оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день» изучали в нескольких рандомизированных исследованиях. Эффект отмечали примерно у 30% больных, клиническое улучшение – у 58%. Медиана выживаемости составила 10,3 месяца.

4. Комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела. Данная комбинация оценена в рандомизированном клиническом исследовании MPACT, данные которого представлены в 2013 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology). Пациенты (n=861), ранее не получавшие лечения, были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали наб-паклитаксел 125 мг/м<sup>2</sup> и гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые четыре недели, пациенты второй – гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение семи недель, а затем в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного курса. Отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости: 8,5 месяца для комбинации «наб-паклитаксел + гемцитабин» и 6,7 месяца – для гемцитабина (ОР 0,72, p=0,000015). Годичная выживаемость составила 35% (против 22%) (p=0,00020). Кроме того, двухлетняя выживаемость увеличилась с 4 до 9% (p=0,02123). Комбинированная терапия превосходила монотерапию по степени увеличения медианы выживаемости без прогрессирования – 5,5 против 3,7 месяца (ОР 0,69, p=0,000024), а общее число объективных ответов, по независимой оценке, составило 23 против 7%.

В современной клинической практике монотерапия гемцитабином остается наиболее часто используемым режимом терапии распространенного РПЖ, несмотря на появление в клинических рекомендациях современных дупле-

тов и комбинации FOLFIRINOX. Прежде всего это определяется тем, что преимущества полихимиотерапии проявляются в строго селективных группах пациентов. По результатам недавних метаанализов, только у пациентов с хорошим PS комбинированная терапия капецитабином или оксалиплатином снижает риск смерти в течение года на 0,93 (p=0,08) [13]. Исключение составила комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела.

**FOLFIRINOX.** Четырехкомпонентная комбинация FOLFIRINOX (оксалиплатин (85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), иринотекан (180 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), лейковорин (400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), фторурацил (400 мг/м<sup>2</sup> струйно в 1-й день, 2,6 г/м<sup>2</sup> капельно в течение 96 часов в 1–4-й день). Эффект наблюдался в 33,3% случаев, стабилизация – в 50%, в течение года выжило 38,8% больных, медиана выживаемости составила 9,5 месяца.

Введение в практику в 2011 г. FOLFIRINOX позволило увеличить медиану общей выживаемости (11,1 против 6,8 месяца, p=0,001), времени, свободного от прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца, p=0,001), количество объективных ответов (33,6 против 9,4%), снизить риск смерти на 47%. Отметим, что полихимиотерапия целесообразна и возможна у пациентов моложе 65 лет с хорошим общим состоянием, без желтухи [10]. На наш взгляд, FOLFIRINOX – лучший вид лечения для больных с метастатической аденокарциномой ПЖ, если уровень билирубина менее 1,5 стандартного отклонения от верхней границы нормы, общее состояние 0–1, возраст менее 75 лет, ишемическая болезнь сердца отсутствует. Однако в популяции 41% больных старше 76 лет, 50% имеют билиарные стенты, 20% – сопутствующую патологию сердца, 30% не получают никакого лечения, пропорция пациентов со статусом 2 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа) или хуже неизвестна, но не менее 50%.

**Вторая линия терапии.** Для пациентов, ранее получавших терапию на основе гемцитабина, фторпиримидин-базовые режимы химиотерапии являются приемлемым методом лечения [92–94]: капецитабин, 5-фторурацил/лейковорин/оксалиплатин и капецитабин + оксалиплатин. Обратите внимание: при РПЖ доза капецитабина (1000 мг/м<sup>2</sup> перорально два раза в день) меньше, чем доза для лечения рака толстой кишки.

В 2008 г. были представлены результаты исследования CONKO-003. Химиотерапия (оксалиплатин/5-фторурацил/лейковорин) по сравнению с поддерживающим лечением способствовала увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (13 против 9 недель, p=0,012) и медианы общей выживаемости (20 против 13 недель, p=0,014). Преимущество химиотерапии показано в отношении медианы выживаемости во второй линии (4,82 против 2,3 месяца, p=0,008) и общей выживаемости (9,09 против 7,9 месяца, p=0,031) [93].

При местнораспространенном РПЖ используют в комплексе химиотерапию и облучение. В рандомизированных исследованиях 1960-х гг. сравнивали эффект облучения 40 Гр и химиотерапию (фторурацил) в комплексе с облучением. Медиана общей выживаемости составила 6,3 и 10,4 месяца соответственно, однолетняя выживаемость – 6 и 25%. В 1980-е гг. доза лучевой терапии была увеличена до 60 Гр, при этом медиана выживаемости составила 5,3 и 11,4 месяца соответственно.

Активно комбинируют облучение с режимом GP – «гемцитабин + цисплатин». При этом 50% больных выживают более года, у 60% отмечается клиническое улучшение, объективный эффект регистрируется в 30% случаев.

Исследование GERGOR показало, что при местнораспространенном РПЖ результаты облучения, проводимого одновременно с химиотерапией, хуже результатов, полученных при последовательном лечении, – химиотерапия, затем



облучение. Медиана выживаемости в первом случае – 8,5 месяца, во втором – 11,9 месяца.

### Заключение

До настоящего времени не разработан единый стандарт ведения пациентов с РПЖ. Скрининговые мероприятия для раннего выявления этого заболевания неэффективны. Однако следует обратить особое внимание на пациентов, страдающих хроническим панкреатитом.

Хирургические возможности лечения больных РПЖ практически исчерпаны. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных наблюдений. Введение в клиническую практику неoadъювантного подхода (эффективная

предоперационная химио- и химиолучевая терапия) позволит расширить показания к операции и отсеять когорту пациентов, для которых она не показана.

Адъювантная терапия в современной клинической практике стала стандартом. При этом фторпиримидины и гемцитабин одинаково эффективны. Гемцитабин превосходит фторпиримидины лишь в начале терапии (до четырех недель) и при высоком уровне экспрессии белка hENT1, о чем свидетельствуют результаты ряда ретроспективных исследований.

Более половины больных до настоящего времени в качестве терапии первой линии получают гемцитабин. Химиотерапевтические дуп-

леты показаны только пациентам со статусом ECOG < 2.

Возможности наиболее эффективного режима FOLFIRINOX весьма ограничены у диссеминированных пациентов. Но его применение в предоперационном лечении, на наш взгляд, имеет перспективы и требует дальнейшего изучения. Таргетные препараты, эффективность которых изучалась у больных РПЖ, не показали существенных результатов. Только эрлотиниб зарегистрирован для лечения этого заболевания.

Возможно, результаты проводимого в настоящее время исследования генома пациентов с диагнозом РПЖ позволят в будущем персонализировать терапию у такого тяжелого контингента больных. ☺

### Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2S. С. 52–86.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2S. С. 87–117.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014.
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
5. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. № 1. P. 10–29.
6. Chaudry M.A., Winslet M.C. Surgical oncology. New York: Oxford University Press, 2009.
7. Burris H.A., Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 15. № 6. P. 2403–2413.
8. Storniolo A.M., Enas N.H., Brown C.A., Schilsky R. Treatment investigation new drug program for gemzar in patients with pancreatic cancer. Proc. ASCO, 1997. Abstr. 1088.
9. 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium (GICS), January 24–26, 2013, San Francisco, California. Abstr. 145.
10. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 19. P. 1817–1825.
11. Hassan M.M., Bondy M.L., Wolff R.A. et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study // Am. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 102. № 12. P. 2696–2707.
12. U.S. Food and Drug Administration Approves ABRAXANE® in Combination with Gemcitabine as First-Line Treatment of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. Press Releases, Celgene. September 6, 2013.
13. Xie D.R., Yang Q., Chen D.L. et al. Gemcitabine-based cytotoxic doublets chemotherapy for advanced pancreatic cancer: updated subgroup meta-analyses of overall survival // Jpn. J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 40. № 5. P. 432–441.
14. Anderson M.A., Zolotarevsky E., Cooper K.L. et al. Alcohol and tobacco lower the age of presentation in sporadic pancreatic cancer in a dose-dependent manner: a multicenter study // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. № 11. P. 1730–1739.
15. Alsamarrai A., Das S.L., Windsor J.A., Petrov M.S. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12. № 10. P. 1635–1644.
16. Howes N., Lerch M.M., Greenhalf W. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2. № 3. P. 252–261.
17. De Snoo F.A., Bishop D.T., Bergman W. et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families // Clin. Cancer. Res. 2008. Vol. 14. № 21. P. 7151–7157.
18. Lynch H.T., Brand R.E., Hogg D. et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome // Cancer. 2002. Vol. 94. № 1. P. 84–96.
19. Iqbal J., Ragone A., Lubinski J. et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Br. J. Cancer. 2012. Vol. 107. № 12. P. 2005–2009.
20. Slater E.P., Langer P., Niemczyk E. et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families // Clin. Genet. 2010. Vol. 78. № 5. P. 490–494.

Онкология

21. Walters D.M., Lapar D.J., de Lange E.E. et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 10. P. 2764–2771.
22. Deerenberg E.B., Poley J.W., Hermans J.J. et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan // *Dig Surg.* 2011. Vol. 28. № 5–6. P. 398–403.
23. Nallamothu G., Hilden K., Adler D.G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for non-gastroenterologists: what you need to know // *Hosp. Pract.* 2011. Vol. 39. № 2. P. 70–80.
24. Farma J.M., Santillan A.A., Melis M. et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. № 9. P. 2465–2471.
25. White R., Winston C., Gonen M. et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms // *J. Am. Coll. Surg.* 2008. Vol. 206. № 3. P. 445–450.
26. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy // *NIH Consens. State Sci. Statements.* 2002. Vol. 19. № 1. P. 1–26.
27. Law R., Bronner M., Vogt D., Stevens T. Autoimmune pancreatitis: a mimic of pancreatic cancer // *Cleve Clin. J. Med.* 2009. Vol. 76. № 10. P. 607–615.
28. Tempero M.A., Uchida E., Takasaki H. et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer // *Cancer Res.* 1987. Vol. 47. № 20. P. 5501–5503.
29. Ishii H., Okada S., Sato T. et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer // *Hepatogastroenterology.* 1997. Vol. 44. № 13. P. 279–283.
30. Kondo N., Murakami Y., Uemura K. et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 2321–2329.
31. Campisi A., Brancatelli G., Vullierme M.P. et al. Are pancreatic calcifications specific for the diagnosis of chronic pancreatitis? A multidetector-row CT analysis // *Clin. Radiol.* 2009. Vol. 64. № 9. P. 903–911.
32. Kajiwara M., Kojima M., Konishi M. et al. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions // *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 2008. Vol. 15. № 4. P. 449–452.
33. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 10. P. 732–738.
34. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery // *Cancer.* 1987. Vol. 60. № 9. P. 2284–2303.
35. Crist D.W., Sitzmann J.V., Cameron J.L. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure // *Ann. Surg.* 1987. Vol. 206. № 3. P. 358–365.
36. Allison D.C., Piantadosi S., Hruban R.H. et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma // *J. Surg. Oncol.* 1998. Vol. 67. № 3. P. 151–159.
37. Howard T.J., Krug J.E., Yu J. et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer // *J. Gastrointest. Surg.* 2006. Vol. 10. № 10. P. 1338–1345.
38. Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L. et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators // *J. Gastrointest. Surg.* 2000. Vol. 4. № 6. P. 567–579.
39. Bilimoria K.Y., Talamonti M.S., Sener S.F. et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer // *J. Am. Coll. Surg.* 2008. Vol. 207. № 4. P. 510–519.
40. Winter J.M., Cameron J.L., Campbell K.A. et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience // *J. Gastrointest. Surg.* 2006. Vol. 10. № 9. P. 1199–1210.
41. Zervos E.E., Rosemurgy A.S., Al-Saif O., Durkin A.J. Surgical management of early-stage pancreatic cancer // *Cancer Control.* 2004. Vol. 11. № 1. P. 23–31.
42. Talamonti M. Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. № 8. P. 1019–1020.
43. Varadhachary G.R., Tamm E.P., Abbruzzese J.L. et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. № 8. P. 1035–1046.
44. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 12. P. 1200–1210.
45. Crane C.H., Ben-Josef E., Small W. Jr. Chemotherapy for pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 26. P. 2713–2715.
46. Koshy M.C., Landry J.C., Cavanaugh S.X. et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 61. № 4. P. 965–966.
47. Morris S.L., Beasley M., Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 26. P. 2713–2715.
48. Oettle H., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 3. P. 267–277.
49. Neuhaus P., Riess H., Post S. et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. Suppl. 20. LBA4504.
50. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2010. Vol. 304. № 10. P. 1073–1081.
51. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A. et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2008. Vol. 299. № 9. P. 1019–1026.
52. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R. et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluor-



- ouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 5. P. 1319–1326.
53. *Massucco P., Capussotti L., Magnino A. et al.* Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. № 9. P. 1201–1208.
  54. *Quiros R.M., Brown K.M., Hoffman J.P.* Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer // *Cancer Invest.* 2007. Vol. 25. № 4. P. 267–273.
  55. *Mornex F., Girard N., Delperio J.R., Partensky C.* Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer – part I: neoadjuvant treatment // *Semin. Radiat. Oncol.* 2005. Vol. 15. № 4. P. 226–234.
  56. *Reini M.* Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 39. P. 4883–4887.
  57. *White R.R., Hurwitz H.I., Morse M.A. et al.* Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas // *Ann. Surg. Oncol.* 2001. Vol. 8. № 10. P. 758–765.
  58. *Breslin T.M., Hess K.R., Harbison D.B. et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration // *Ann. Surg. Oncol.* 2001. Vol. 8. № 2. P. 123–132.
  59. *Evans D.B., Varadhachary G.R., Crane C.H. et al.* Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3496–3502.
  60. *Varadhachary G.R., Wolff R.A., Crane C.H. et al.* Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3487–3495.
  61. *Marti J.L., Hochster H.S., Hiotis S.P. et al.* Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 15. № 12. P. 3521–3531.
  62. *Landry J., Catalano P.J., Staley C. et al.* Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101. № 7. P. 587–592.
  63. *McClaine R.J., Lowy A.M., Sussman J.J. et al.* Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer // *HPB (Oxford).* 2010. Vol. 12. № 1. P. 73–79.
  64. *Stokes J.B., Nolan N.J., Stelow E.B. et al.* Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. № 3. P. 619–627.
  65. *Laurence J.M., Tran P.D., Morarji K. et al.* A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer // *J. Gastrointest. Surg.* 2011. Vol. 15. № 11. P. 2059–2069.
  66. *Grunewald R., Abbruzzese J.L., Tarassoff P., Plunkett W.* Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1991. Vol. 27. № 4. P. 258–262.
  67. *Tempero M., Plunkett W., Ruiz Van Haperen V. et al.* Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 18. P. 3402–3408.
  68. *Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 15. P. 1960–1966.
  69. *Aranda E., Manzano J.L., Rivera F. et al.* Phase II open-label study of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and survival (Pantar study) // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. № 7. P. 1919–1925.
  70. *Cheng Y.J., Bai C.M., Zhang Z.J.* Efficacy of gemcitabine combined with erlotinib in patients with advanced pancreatic cancer // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2010. Vol. 32. № 4. P. 421–423.
  71. *Munoz Llarena A., Mane J., Lopez-Vivanco G. et al.* Gemcitabine (G) fixed-dose-rate infusion (FDR) plus erlotinib (E) in patients with advanced pancreatic cancer (APC) // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=103&abstractID=71207](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=103&abstractID=71207).
  72. *Philip P.A., Goldman B.H., Ramanathan R.K. et al.* Phase I randomized phase II trial of gemcitabine, erlotinib, and cixutumumab versus gemcitabine plus erlotinib as first-line treatment in patients with metastatic pancreatic cancer (SWOG-0727) // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=115&abstractID=87986](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=115&abstractID=87986).
  73. *Van Cutsem E., Vervenne W.L., Bannoun J. et al.* Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 13. P. 2231–2237.
  74. *Kwak E.L., Jankowski J., Thayer S.P. et al.* Epidermal growth factor receptor kinase domain mutations in esophageal and pancreatic adenocarcinomas // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. № 14. Pt. 1. P. 4283–4287.
  75. *Immervoll H., Hoem D., Kugarajh K. et al.* Molecular analysis of the EGFR-RAS-RAF pathway in pancreatic ductal adenocarcinomas: lack of mutations in the BRAF and EGFR genes // *Virchows Arch.* 2006. Vol. 448. № 6. P. 788–796.
  76. *Dergham S.T., Dugan M.C., Kucway R. et al.* Prevalence and clinical significance of combined K-ras mutation and p53 aberration in pancreatic adenocarcinoma // *Int. J. Pancreatol.* 1997. Vol. 21. № 2. P. 127–143.
  77. *Pao W., Wang T.Y., Riely G.J. et al.* KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib // *PLoS Med.* 2005. Vol. 2. № 1. P. e17.
  78. *Lièvre A., Bachet J.B., Le Corre D. et al.* KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 8. P. 3992–3995.

ОНКОЛОГИЯ

79. Ardavanis A., Kountourakis P., Karagiannis A. et al. Bi-weekly gemcitabine (GEM) in combination with erlotinib (ERL): an active and convenient regimen for advanced pancreatic cancer // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. № 12. P. 5211–5217.
80. Bengala C., Sternieri R., Malavasi N. et al. Phase II trial of erlotinib in combination with increasing dose of gemcitabine given as fixed dose rate infusion in advanced pancreatic cancer (APC) // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=63&abstractID=10332](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=63&abstractID=10332).
81. Okusaka T., Furuse J., Funakoshi A. et al. Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer // *Cancer Sci.* 2011. Vol. 102. № 2. P. 425–431.
82. Dragovich T., Huberman M., Von Hoff D.D. et al. Erlotinib plus gemcitabine in patients with unresectable pancreatic cancer and other solid tumors: phase IB trial // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007. Vol. 60. № 2. P. 295–303.
83. Stuebs P., Habermann P., Zierau K. et al. First-line therapy for advanced pancreatic cancer with gemcitabine and docetaxel versus gemcitabine and erlotinib: a multivariate matched pair analysis // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=52331](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=52331).
84. Milella M., Vaccaro V., Sperduti I. et al. Phase II study of erlotinib (E) combined with fixed dose-rate gemcitabine (FDR-Gem) as first-line treatment for advanced adenocarcinoma of the pancreas (PDAC) // [www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=74&abstractID=51951](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=51951).
85. Berlin J.D., Catalano P., Thomas J.P. et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297 // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 15. P. 3270–3275.
86. Cunningham D., Chau I., Stocken D.D. et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 33. P. 5513–5518.
87. Colucci G., Giuliani F., Gebbia V. et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale // *Cancer.* 2002. Vol. 94. № 4. P. 902–910.
88. Colucci G., Labianca R., Di Costanzo F. et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 10. P. 1645–1651.
89. Heinemann V., Quietzsch D., Gieseler F. et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 24. P. 3946–3952.
90. Oliver G.R., Sugar E., Laheru D., Diaz L.A. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2010* // [www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=72&abstractID=2395](http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=2395).
91. Lowery M.A., Kelsen D.P., Stadler Z.K. et al. An Emerging Entity: Pancreatic Adenocarcinoma Associated with a Known BRCA Mutation: Clinical Descriptors, Treatment Implications, and Future Directions. *Oncologist* 2011 // [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934105](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934105).
92. Pelzer U., Schwaner I., Stieler J. et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group // *Eur. J. Cancer.* 2011. Vol. 47. № 11. P. 1676–1681.
93. Xiong H.Q., Varadhachary G.R., Blais J.C. et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer // *Cancer.* 2008. Vol. 113. № 8. P. 2046–2052.
94. Maisey N., Chau I., Cunningham D. et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 14. P. 3130–3136.

## Basic Principles of Management of Patients with Pancreatic Cancer

I.S. Basin

*Russian Oncology Scientific Center named after N.N. Blokhin*

Contact person: Igor Sergeevich Basin, [basin\\_onk@mail.ru](mailto:basin_onk@mail.ru)

*Pancreatic cancer (PC) is difficult to manage due to tumor chemoresistance and only slight effects of radiation therapy on patients' survival. Introduction of gemcitabine as monotherapy or in combination (chemotherapeutic duplets) with different anti-tumor agents was an important milestone in the treatment of pancreatic cancer. Introduction of chemotherapeutic triplets improved the results of treatment in advanced pancreatic cancer. Compared to gemcitabine alone, FOLFIRINOX regimen significantly improved median overall survival (11.1 months vs. 6.8 months,  $p = 0.001$ ), time to disease progression (6.4 months vs. 3.3 months,  $p = 0.001$ ), objective response rate (33.6 vs. 9.4%), and resulted in 47% reduction of mortality risk.*

**Key words:** pancreatic cancer, gastropancreatoduodenal resection, radiation therapy, gemcitabine, erlotinib

# 28 ФЕВРАЛЯ 2015 ГОДА



## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИИ

с участием ведущих отечественных  
и мировых экспертов

Форум – это уникальная дискуссионная площадка для профессионального обсуждения вопросов междисциплинарной интеграции эндокринологов и врачей других специальностей (хирургов, онкологов, врачей-генетиков, химиотерапевтов и др.), разработки и оптимизации стандартов диагностики и лечения опухолей органов эндокринной системы. В рамках форума будут представлены новые Национальные клинические рекомендации по ключевым темам научной программы.

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ НАУЧНЫХ ЗАСЕДАНИЙ ФОРУМА:

1. Высокодифференцированный рак щитовидной железы
2. Медуллярный рак щитовидной железы
3. Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз
4. Инциденталомы надпочечников
5. Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма)
6. Аденокортикальный рак
7. Синдромы множественных эндокринных неоплазий. Аутоиммунный полигландулярный синдром

### ОРГАНИЗАТОРЫ:



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



ЭНЦ Эндокринологический  
научный центр

При участии ГБОУ ДПО «русской медицинской академии последипломного образования» Минздрава России, Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи», Межрегиональной общественной организации «Общество онкологов-химиотерапевтов»

### ДАТА И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

28 февраля 2015 года в здании Российской академии наук (г. Москва, Ленинский пр-т, 32А)

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОРГКОМИТЕТА:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,  
научно-организационный отдел:  
тел. (499) 129-01-24, тел./факс (499) 126-33-06  
org@endocrincentr.ru  
post@endocrincentr.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:  
**WWW.RUSENDO.COM**

# Химиотерапия метастатического немелкоклеточного рака легкого с отсутствием активирующих мутаций

С.Л. Гуторов, Е.И. Борисова

Адрес для переписки: Сергей Львович Гуторов, slgutorov@gmail.com

*Представлены современные алгоритмы лечения немелкоклеточного рака легкого с отсутствием активирующих мутаций. Препаратом выбора при плоскоклеточном раке является гемцитабин, при неплоскоклеточном – пеметрексед в комбинации с бевацизумабом (если он был компонентом фазы индукции).*

**Ключевые слова:** метастатический немелкоклеточный рак легкого, активирующие мутации, аденокарцинома, гемцитабин, пеметрексед, бевацизумаб

На основании современных представлений о морфологии и эффективной фармакотерапии немелкоклеточный рак легкого подразделяют на плоскоклеточный, неплоскоклеточный (аденокарцинома, бронхиолоальвеолярный рак и редкие подтипы) и аденокарциному с наличием активирующих мутаций. Исследования патогенеза и биологии опухолевого роста, выявление ряда активирующих мутаций и создание препаратов, ингибирующих сигнальные пути, позволили значительно улучшить результаты лечения в целевой популяции больных. Согласно существующим международным рекомендациям определение молекулярных подтипов рака легкого является строго обязательным.

Это позволяет выбрать вариант лекарственной терапии. Тем не менее таргетная популяция больных весьма немногочисленна – от 10–17% в Европе и Америке и до 45% в странах Азиатского региона. В российской клинической практике преобладают больные плоскоклеточным раком, подлежащие классической неспецифической химиотерапии. При данной форме эффективные таргетные препараты только изучаются.

Отдельную позицию занимает ингибитор ангиогенеза бевацизумаб. Маркеров и предикторов его эффективности до настоящего времени не найдено. Установлено, что при плоскоклеточном раке препарат существенно увеличивает частоту фатальных легочных кро-

вотечений, что стало причиной для его исключения из режимов лечения данного подтипа. В то же время включение бевацизумаба в режимы химиотерапии при неплоскоклеточном раке существенно улучшило результаты лечения. В данном обзоре мы остановимся на наиболее распространенных подтипах без наличия активирующих мутаций.

При неоперабельном местнораспространенном или метастатическом раке основным методом лечения является химиотерапия, основанная на препаратах платины. Согласно международным рекомендациям оптимальными считаются комбинации цисплатина или карбоплатина (предпочтителен первый) с таксанами, гемцитабином, пеметрекседом или винорелбином. Эффективность в общей популяции больных невысока: объективный эффект достигается у 25–35% пациентов, медиана времени без прогрессирования составляет 4–6 месяцев, медиана общей выживаемости – 8–10 месяцев. Комбинации с циклофосфаном или Вепезидом считаются устаревшими как менее эффективные.

С учетом прогностических различий выбор варианта химио-



терапии в зависимости от гистологического варианта опухоли представляется достаточно привлекательным.

Впервые достоверная связь гистологического подтипа немелкоклеточного рака легкого с результатами химиотерапии была установлена в 2008 г. Пеметрексед (Алимта) оказался единственным цитостатиком, эффективность которого зависела от гистологического типа опухоли.

Причины избирательной эффективности пеметрекседа при разных гистологических формах опухоли изучаются. Пеметрексед – это мультитаргетный антифолат, ингибирующий как минимум три разных энзима: тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формил-трансферазу (GARFT). С помощью фермента фолилполиглутаматсинтазы пеметрексед в опухолевых клетках превращается в полиглутаматные формы. Полиглутаматные формы задерживаются в опухолевых клетках и являются более мощными ингибиторами TS и GARFT. Процесс полиглутамации зависит от времени и концентрации и имеет место в опухолевых клетках и в меньшей степени в нормальных тканях. У полиглутамированных метаболитов увеличивается период полувыведения, вследствие чего возрастает продолжительность действия и концентрация препарата в опухолевых клетках. Таким образом, пеметрексед считается препаратом с преимущественно внутриопухолевой активацией, что увеличивает эффективность при минимальном токсическом воздействии на нормальные ткани. На клеточных линиях было показано, что эффективность препарата ниже в случае выявления гиперэкспрессии TS и DHFR. Возможно, истинным предиктивным фактором является не гистологическая форма, а уровень TS. Показано, что ее средний уровень выше при крупноклеточном и плоскоклеточном раке по сравнению с таковым при аденокарциноме. Предклинические данные показали, что низкие уровни TS, DHFR,

GARFT, MRP4, MRP5 коррелируют с повышенной чувствительностью к пеметрекседу [1].

Интересные данные о связи эффективности пеметрекседа с TTF-1 (thyroid transcription factor 1) получены при изучении маркеров в рамках исследования PointBreak [2]. Медиана общей выживаемости у больных, получавших пеметрексед, при позитивном TTF-1 (n = 73) была значимо выше, чем при негативном TTF-1 (n = 36), – 17,6 и 7,6 месяца соответственно. Данные требуют дальнейшего изучения, и при их подтверждении может быть установлен маркер эффективности успеха терапии пеметрекседом.

В крупном исследовании JMDB [3] 1725 больных в соотношении 1:1 были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы принимали цисплатин и гемцитабин, пациенты второй – цисплатин и пеметрексед. В общей популяции медиана общей выживаемости была одинаковой в обеих группах (10,3 против 10,3 месяца). При подгрупповом анализе установлено, что при аденокарциноме (n = 847) и крупноклеточном раке (n = 153) в группе пеметрекседа значения медианы были достоверно выше – 12,6 против 10,9 месяца (p = 0,03) (относительный риск (ОР) 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,99) и 10,4 против 6,7 месяца (p = 0,005) (ОР 0,67; 95% ДИ 0,48–0,96) соответственно. При плоскоклеточном раке получены противоположные результаты: медиана общей выживаемости составила в группе пеметрекседа 9,4 месяца, в группе гемцитабина – 10,8 месяца (p = 0,05) (ОР 1,23; 95% ДИ 1,00–1,51). С гистологической структурой коррелировала и частота достижения объективного эффекта в сравниваемых группах. Так, при аденокарциноме у получавших пеметрексед она была достоверно выше – 31,9 против 24,5% (p = 0,024). При плоскоклеточном раке гемцитабин был эффективнее пеметрекседа – 36,7 против 26,9% (p = 0,033).

Особого внимания заслуживает достоверно более редкое разви-

тие гематологических осложнений 3–4-й степени выраженности в группе пеметрекседа: частота нейтропении, включая фебрильную, тромбоцитопении и анемии была в два-три раза ниже.

В этом исследовании единственным фактором предсказания эффективности химиотерапии свлечением пеметрекседа оказался гистологический тип опухоли.

В результате принцип выбора режима химиотерапии был представлен в зависимости от гистологической структуры немелкоклеточного рака легкого. Были достигнуты, пожалуй, наиболее высокие из существующих при химиотерапии значения медианы общей выживаемости и частоты достижения объективного эффекта при использовании пеметрекседа при аденокарциноме и гемцитабина при плоскоклеточном раке.

Помимо высокой эффективности привлекательность применения пеметрекседа подчеркивает низкая частота развития серьезных побочных эффектов, позволяющая безопасно его комбинировать с карбоплатином даже у проблемных пациентов.

В рамках исследования фазы III 205 больных, имеющих статус 2 по шкале ECOG/ВОЗ, были рандомизированы на группу терапии только пеметрекседом (монотерапия является опцией лечения для данной категории) и группу комбинированной терапии пеметрекседом и карбоплатином [4]. В группе комбинированной химиотерапии достоверно чаще достигались объективный эффект (24 против 10,5%), стабилизация болезни (60,8 против 42,6%). Были достоверно выше медианы выживаемости без прогрессирования болезни – 5,9 против 3,0 месяца (p < 0,001) (ОР 0,46; 95% ДИ 0,34–0,63) и общей выживаемости – 9,1 против 5,6 месяца (p = 0,001) (ОР 0,57; 95% ДИ 0,41–0,79). Особо следует подчеркнуть, что у этой сложной категории больных включение в режим карбоплатина не повлекло существенного увеличения частоты развития серьезных побочных эффектов.

Онкология

Безопасность комбинации пеметрекседа с карбоплатином и бевацизумабом у пожилых пациентов, как правило, с сопутствующей патологией продемонстрирована в исследовании фазы III «65 plus». В исследовании участвовал 271 больной не младше 65 лет (медиана 72 года) с неплоскоклеточным раком легкого [5]. В контрольной группе пациенты получали 4–6 курсов комбинации пеметрекседа и бевацизумаба, в экспериментальной режим был интенсифицирован карбоплатином (AUC 5). По завершении фазы индукции в отсутствие признаков прогрессирования болезни проводили фазу поддержки бевацизумабом самостоятельно или в комбинации с пеметрекседом (по усмотрению исследователя). Хотя статистическая достоверность не была достигнута из-за недостаточного числа больных, медианы выживаемости без прогрессирования болезни и общей выживаемости были выше в группе трехкомпонентного режима – 6,8 против 4,8 месяца и 15,2 против 11,6 месяца соответственно. Помимо достижения необычайно высоких значений общей выживаемости (15,2 месяца) частота реализации объективного эффекта без существенного увеличения частоты серьезных осложнений в экспериментальной группе достигла 44,4%. Эти результаты нехарактерны для данной категории больных, обычно в рутинной практике получающих лечение только одним цитостатиком. Другими словами, создан прецедент проведения высокоэффективного и, главное, безопасного варианта комбинированной химиотерапии, повышающей выживаемость у пожилых больных неплоскоклеточным раком легкого.

Клиническая эффективность и безопасность комбинации препаратов платины и пеметрекседа позволили рекомендовать режим в качестве первой линии (или индукционной фазы) при неплоскоклеточном раке легкого. При этом включение в схему химиотерапии бевацизумаба существенно увеличивает эффективность лечения.

При плоскоклеточном раке, напротив, применение пеметрекседа нерационально, а бевацизумаба – противопоказано. Рекомендуемые режимы лечения включают производные платины в комбинации с гемцитабином, таксанами или винорелбином. Возможности таргетного лечения в настоящее время экспериментально изучаются. Интенсивно исследуются комбинации с ингибитором EGFR цетуксимабом.

Обнадёживающие данные с точки зрения возможности повышения эффективности лечения первой линии были продемонстрированы в исследовании фазы III, в котором сравнивали альбумин-связанный паклитаксел (наб-паклитаксел, Абраксан) в комбинации с карбоплатином со стандартным режимом «паклитаксел + карбоплатин». В группе наб-паклитаксела объективный эффект достигался достоверно чаще (33 против 25%,  $p=0,005$ ). При этом лучшие результаты получены у больных плоскоклеточным раком (41 против 25%,  $p<0,001$ ) [6].

Несмотря на определенные успехи химиотерапии первой линии, лечение остается паллиативным. Число курсов первой линии как следствие развития лимитирующей кумулятивной токсичности (преимущественно связанной с производными платины) ограничено четырьмя, реже шестью, что отражено в существующих стандартах. До последнего времени считалось адекватным завершение лечения с последующим наблюдением до прогрессирования болезни при том, что медиана периода до прогрессирования не превышает четырех месяцев, а эффективность химиотерапии второй линии невысока. Все сводилось к отсутствию малотоксичных и при этом эффективных препаратов. Фаза поддерживающего лечения стала возможна после внедрения в клиническую практику доцетаксела, бевацизумаба и пеметрекседа, при отсутствии активирующих мутаций в опухоли. В целом идеология проведения поддерживающей фазы – продолжение активного лечения по завершении

фазы индукции, с одной стороны, рационально, с другой – нуждается в серьезной доработке. Существуют (помимо прекращения лечения) два сценария продолжения химиотерапии [7]:

- поддержка: исключив производное платины, продолжить введение одного препарата. Опции – пеметрексед, бевацизумаб или цетуксимаб, если моноклональные антитела применялись в фазе индукции;
- переключение: исключение обоих химиопрепаратов фазы индукции, смена препарата. Опции – доцетаксел и пеметрексед. Возможно сохранение моноклональных антител, если применялись в фазе индукции.

Выбор той или иной стратегии потенциально определяется рядом параметров. Поддерживающее лечение преимущественно рекомендуют сохранять больным, которые удовлетворительно переносят фазу индукции. Необходимо учитывать прогноз развития побочных эффектов при продолжении лечения и прогноз агрессивности опухоли. Значение имеет эффект фазы индукции. При достижении объективного эффекта возможно сохранение его компонента (стратегия поддержки). При стабилизации болезни, при отсутствии лимитирующей токсичности, она имеет различное клиническое значение. В частности, при минимальном эффекте (уменьшении размеров опухоли менее 30%) скорее целесообразно сохранение препарата фазы индукции (он эффективен). При отсутствии изменений размеров опухоли рациональны стратегии и поддержки, и переключения. При этом преимущества той или иной стратегии остаются малоизученными. Сложность представляет минимальное прогрессирование (увеличение размеров опухоли менее 20%). Здесь режим сохранения препарата иницирующего лечения представляется нелогичным. Более перспективна смена компонента (переключение). Некоторые исследователи рассматривают также смену режима лечения, то есть раннюю вторую линию.



Рациональность сохранения компонента режима в поддерживающей фазе подтверждена в исследовании PARAMOUNT. 939 больных неплоскоклеточным раком легкого стадии IIIВ–IV получили четыре курса индукционной химиотерапии цисплатином и пеметрекседом [8]. В отсутствие прогрессирования больные в соотношении 2:1 были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы продолжали лечение пеметрекседом (n = 359). Пациенты второй группы принимали плацебо (n = 180). В первой группе наблюдалось достоверное увеличение медианы общей выживаемости от момента начала лечения – 16,9 против 14,0 месяца (p = 0,0191) (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96) или от момента рандомизации в фазу поддержки – 13,9 против 11,0 месяца (p = 0,0195). Медиана выживаемости без прогрессирования болезни была также достоверно выше – 4,1 против 2,8 месяца (p = 0,00006) (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,79). Частота серьезных осложнений лечения была закономерно выше в группе пеметрекседа, но невелика – 8,9% по сравнению с 2,8% в группе плацебо. Таким образом, применение пеметрекседа как компонента фазы индукции с последующим сохранением его в фазе поддержки позволило достичь высоких значений медианы общей выживаемости (17 месяцев). Эти результаты представляются чрезвычайно значимыми для неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого. Как уже отмечалось, применение бевацизумаба в качестве компонента химиотерапии первой линии неплоскоклеточного рака легкого при отсутствии активирующих мутаций является настоятельно рекомендуемой опцией. С этой точки зрения представляет интерес тактика поддерживающей терапии по завершении фазы индукции. Возможность интенсификации поддерживающего лечения была продемонстрирована в исследовании фазы III AVAPERL [9]. Представлен анализ лечения 269 больных неплоскоклеточным раком легкого, преимущественно аденокарцино-

мой (85%). Фаза индукции включала четыре трехнедельных курса химиотерапии карбоплатином, пеметрекседом и бевацизумабом. При отсутствии признаков прогрессирования больные в соотношении 1:1 были рандомизированы на две группы. В первой группе пациенты (n = 128) продолжали терапию комбинацией пеметрекседа и бевацизумаба, пациенты второй группы (n = 128) применяли только бевацизумаб. Основной целью исследования стала оценка выживаемости без прогрессирования, исчисляемая от момента рандомизации до прогрессирования болезни. В группе комбинированной фазы поддержки медиана выживаемости без прогрессирования была достоверно выше, чем в группе только бевацизумаба, – 7,4 против 3,7 месяца соответственно (p < 0,0001) (ОР 0,57; 95% ДИ 0,44–0,75). При анализе показателя от начала лечения были получены впечатляющие результаты: 10,2 против 6,6 месяца (p < 0,0001) (ОР 0,58; 95% ДИ 0,45–0,76). Эти результаты сравнимы с таковыми в популяции больных с наличием мутированного статуса EGFR и получавших в первой линии соответствующие таргетные препараты. При анализе общей выживаемости статистически достоверной разницы в сравниваемых группах не выявлено, но достигнутые значения медиан были высокими: от момента рандомизации 17,1 против 13,2 месяца и от начала лечения 19,8 против 15,9 месяца. Побочные эффекты режимов были приемлемы. Результаты исследования повлияли на современные практические рекомендации выбора наиболее эффективных режимов лечения неплоскоклеточного рака легкого с отсутствием активирующих мутаций. Эффективность стратегии переключения продемонстрирована в исследовании JMEN [10], в ходе которого 663 больных при отсутствии прогрессирования после четырех курсов химиотерапии на основе препаратов платины (в комбинации с гемцитабином или таксанами) в соотношении 2:1 были рандомизированы на группу пе-

метрекседа (n = 441) и группу плацебо (n = 222). Первичной целью была оценка выживаемости без прогрессирования болезни. Результаты продемонстрировали значимое преимущество у больных, получавших пеметрексед. Медианы времени без прогрессирования болезни – 4,0 против 2,0 месяца (p < 0,0001) (ОР 0,60; 95% ДИ 0,49–0,73) и общей выживаемости – 13,4 против 10,6 месяца (p = 0,012) (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,95) были достоверно выше у больных, получавших активное лечение. Наибольшая эффективность отмечалась при аденокарциноме: медианы времени без прогрессирования и общей выживаемости составили 4,6 против 2,7 месяца (p < 0,0001) и 16,8 против 11,5 месяца (p = 0,026) соответственно. В группе больных плоскоклеточным раком назначение пеметрекседа было неоправданным. Медианы времени без прогрессирования (2,4 против 2,5 месяца) и общей выживаемости (9,9 против 10,8 месяца) не имели статистических различий. Переносимость лечения была удовлетворительной. Целесообразность проведения ранней второй линии была изучена у 566 больных немелкоклеточным раком легкого стадии IIIВ–IV [11]. В качестве индукционной фазы проводили четыре курса химиотерапии гемцитабином и карбоплатином. При отсутствии признаков прогрессирования больные были рандомизированы на группу безотлагательного продолжения лечения доцетакселом (75 мг/м<sup>2</sup> три недели № 6, ранняя вторая линия) и группу наблюдения. При появлении первых признаков прогрессирования во второй группе назначали доцетаксел в аналогичном режиме. Основной целью исследования было влияние на общую выживаемость. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни была достоверно выше у больных, получавших доцетаксел сразу по завершении фазы индукции, – 5,7 против 2,7 месяца (p = 0,0001). Достоверного влияния на общую выживаемость не установлено, медианы составили 12,3 против 9,7 месяца соответ-

ственно ( $p=0,085$ ). При сравнении качества жизни и спектра побочных эффектов достоверных различий в группах не выявлено. Таким образом, результаты данного исследования следует считать негативными: достоверного увеличения общей выживаемости не зафиксировано. Рациональная тактика лечения больных немелкоклеточным раком легкого включает фазу индукции – комбинации производного платины с таксанами или

гемцитабином, или навелбином, или пеметрекседом. Если принимать во внимание прогнозируемый спектр токсичности, при плоскоклеточном раке легкого более эффективными представляются комбинации с гемцитабином или таксанами. С учетом эффективности и безопасности при неплоскоклеточном раке, на наш взгляд, наиболее перспективны комбинации с пеметрекседом. Эффективность значимо повышается

при включении в режим бевацизумаба. При отсутствии прогрессирования болезни после четырех курсов химиотерапии рационально проведение фазы поддержки. Среди существующих опций наиболее привлекательным препаратом выбора при плоскоклеточном раке является гемцитабин, при неплоскоклеточном – пеметрексед в комбинации с бевацизумабом (если он был компонентом фазы индукции). ☺

### Литература

- Rossi A., Ricciardi S., Maione P. et al. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer // *Lung Cancer*. 2009. Vol. 66. № 2. P. 141–149.
- Patel J.D., Socinski M.A., Garon E.B. et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 34. P. 4349–4357.
- Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 21. P. 3543–3551.
- Zukin M., Barrios C.H., Pereira J.R. et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2 // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 23. P. 2849–2853.
- Schuette W., Nagel S., Schneider C.-P. et al. 65 plus: a randomized phase III trial of pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed, bevacizumab, and carboplatin as first-line treatment for elderly patients with advanced nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Abstr. 8013.
- Socinski M.A., Bondarenko I.N., Karaseva N.A. et al. Results of a randomized, phase III trial of nab-paclitaxel (nab-P) and carboplatin (C) compared with cremophor-based paclitaxel (P) and carboplatin as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting Abstracts, Jun 2010. 28: LBA7511.
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-small-cell lung cancer. 2014.
- Paz-Ares L.G., de Marinis F., Dediu M. et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 23. P. 2895–2902.
- Barlesi F., Scherpereel A., Rittmeyer A. et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 24. P. 3004–3011.
- Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C. et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study // *Lancet*. 2009. Vol. 374. № 9699. P. 1432–1440.
- Fidias P.M., Dakhil S.R., Lyss A.P. et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 4. P. 591–598.

### Chemotherapy of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Lacking Activating Mutations

S.L. Gutorov, Ye.I. Borisova

*Russian Oncology Scientific Center named after N.N. Blokhin*

Contact person: Sergey Lvovich Gutorov, s1gutorov@gmail.com

*There are presented modern therapeutic algorithms for treatment of non-small cell lung cancer lacking activating mutations. Gemcitabine is a drug of choice during squamous cell cancer, whereas pemetrexed combined with bevacizumab (in case the former was used during induction phase) are indicated during non-squamous cell carcinoma.*

**Key words:** metastatic non-small cell lung cancer, activating mutations, adenocarcinoma, gemcitabine, pemetrexed, bevacizumab

# Аденокарцинома легкого IIВ-IV стадии? EGFR- и ALK-статус – отрицательный или неизвестный?

## АЛИМТА®.\*



PRIX GALIEN RUSSIA

Лучшее фармацевтическое вещество

**Торговое название препарата:** АЛИМТА®

Международное непатентованное название (МНН): пеметрексед

### Показания к применению

- Местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого;
- Злокачественная мезотелиома плевры.

### Противопоказания

- Гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- Миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов <1 500/мкл, тромбоцитов <100 000/мкл);
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина <45 мл/мин);
- Беременность, период лактации;
- Детский возраст (отсутствие данных по безопасности и эффективности);
- Одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки.

### Способ применения и дозы

**Местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого**  
Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином:  
Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гидратации приблизительно через 30 минут после введения препарата АЛИМТА® в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

**Поддерживающая химиотерапия у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии терапии на основе производных платины. Монаотерапия:**

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

### Вторая линия терапии. Монаотерапия:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

### Злокачественная мезотелиома плевры

### Комбинированное лечение с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА® – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гидратации приблизительно через 30 минут после введения препарата АЛИМТА® в 1-й день каждого 21-дневного цикла.

### Особые указания

Миелосупрессия является дозозимитирующей токсичностью пеметрекседа. Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.

Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови. Назначение фолиевой кислоты и витамина В12 снижает токсичность пеметрекседа. Назначение дексаметазона (или его аналога) в дозе 4 мг 2 раза/сутки за 1 день до начала лечения пеметрекседом, в день введения и на следующий день после введения пеметрекседа снижает частоту и выраженность дерматологических реакций. Следует рассмотреть возможность дренирования выпота перед началом лечения пеметрекседом, однако это не является обязательным условием. Во время терапии пеметрекседом и как минимум в течение 6-ти месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции. Влияние пеметрекседа на способность управлять транспортными средствами не изучено.

### Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (>10 %), часто (<10 % и ≥1 %), нечасто (<1 % и ≥0,1 %), редко (<0,1 %):

Со стороны системы кроветворения: очень часто – анемия; часто – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны органов пищеварения: очень часто – тошнота, анорексия; часто – рвота, воспаление слизистых оболочек/стоматит, диарея, запор, повышение активности АЛТ и АСТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто – сыпь/шелушение, алопеция, кожный зуд; нечасто – мультиформная эритема.

Со стороны периферической нервной системы: часто – сенсорная и моторная нейропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение клубочковой фильтрации, почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – суправентрикулярная аритмия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – отеки, болевой синдром, фебрильная нейтропения, присоединение вторичных инфекций, лихорадка без нейтропении, конъюнктивит, повышенное слезоотделение, головокружение; нечасто – аллергические реакции, тромбоэмболия легочной артерии.

### Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 500 мг во флаконе.

По одному флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

### Условия хранения

При температуре 15-25 °С в местах, недоступных для детей. Приготовленный раствор: при температуре 2-8 °С не более 24 часов.

### Срок годности

3 года.  
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

# ALIMTA® pemetrexed





# Анализ фармакоэкономических затрат при применении бисфосфонатов во второй линии терапии остеолитических метастазов рака молочной железы в кости скелета

В.Г. Моськин, Л.М. Когония, В.С. Мазурин

Адрес для переписки: Лали Михайловна Когония, lali51@ya.ru

*Целью данного исследования стала оценка возможной экономии материальных затрат на лечение при замене препаратов золедроновой кислоты клодронатом. В ходе исследования оценивали динамику изменений болевого синдрома, уровня качества жизни, уменьшение количества применяемых анальгетиков. Результаты исследования подтвердили одинаковую эффективность режимов внутривенного введения клодроната и препаратов золедроновой кислоты в период наблюдения до 12 месяцев.*

**Ключевые слова:** *остеолитические метастазы, рак молочной железы, терапия бисфосфонатами*

Неотъемлемой частью лечения метастазов рака молочной железы в кости скелета стало использование бисфосфонатов. С их введением в стандарты терапии значительно улучшились результаты лечения, повысилось качество жизни пациентов, снизилось количество нежелательных осложнений со стороны костной системы,

таких как патологические переломы, деформация костей, синдром гиперкальциемии. Учитывая длительность применения бисфосфонатов у пациентов с костными метастазами, немаловажным аспектом лечения представляется анализ экономических затрат. В настоящее время проблема фармакоэкономического анализа медицинских

технологий одна из наиболее актуальных.

При проведении фармакоэкономических исследований важна комплексная оценка данных о сравниваемых методиках. Это необходимое условие при оценке целесообразности применения медицинских технологий предполагает взаимосвязанную оценку последствий (результатов) и стоимости медицинских вмешательств [1].

Расходы на проведение лекарственной терапии включают прямые, непрямые и неосязаемые затраты. К прямым медицинским расходам относятся затраты:

- на приобретение лекарственных препаратов;
- визиты к врачу;
- проведение лабораторных и диагностических исследований, лечебных манипуляций.

Прямыми немедицинскими расходами являются затраты:

- на содержание пациента в лечебном учреждении;



- лечебное питание;
- транспортировку пациента в стационар и обратно;
- оплату труда медицинского персонала и т.д. [2, 3].

Подсчет прямых расходов в отечественном здравоохранении нередко бывает затруднительным из-за сложной системы взаиморасчетов между лечебными учреждениями и страховыми компаниями, а также разной стоимости медицинских услуг в стационарах и регионах РФ. Еще более сложным представляется определение непрямых затрат. Это затраты за период отсутствия пациента на рабочем месте, «стоимость» отсутствия на работе членов семьи, ухаживающих за больным, наступление инвалидности и т.д.

Третий вид расходов – так называемые неосязаемые расходы, связанные, например, с болью, страхом, стрессом, моральными страданиями больного и членов его семьи. Подобные затраты, как правило, не имеют денежного выражения и сложны для подсчета.

Выбор метода фармакоэкономического анализа зависит от результатов, полученных в ходе клинических исследований.

Сравнительный анализ внутривенных форм клодроната и золедроновой кислоты, применяемых при костных метастазах рака молочной железы с интервалом введения один раз в четыре недели, показывает, что при одинаковой эффективности применение первого позволяет сэкономить до 40–45% денежных средств.

Наиболее выгодным представляется амбулаторное применение таблетированных форм бисфосфонатов, поскольку позволяет избегать расходов на госпитализацию.

В исследовании М.В. Авксентьевой [4] проанализирована клиническая и экономическая целесообразность применения клодроната (Бонефос) по сравнению с отсутствием терапии бисфосфонатами у больных раком молочной железы и метастазами в кости скелета с использованием моделирова-

ния и метода «затраты – эффективность». Данные клинической эффективности получены на основании аналитического обзора клинических исследований, после чего в модели рассчитаны прогностические затраты на достижение клинического эффекта (снижение частоты осложнений). Показатель приращения эффективности затрат – добавочную стоимость эффекта, полученного за счет применения Бонефоса, по сравнению с отсутствием терапии бисфосфонатами рассчитывали по формуле:

$$CER = \Delta C / \Delta Ef,$$

где  $\Delta C$  – разница в затратах на ведение больных с применением Бонефоса и без него (равна стоимости лечения Бонефосом в течение исследуемого периода; исследуемый период соответствовал длительности лечения в исследовании, которое послужило основанием для построения модели);

$\Delta Ef$  – разница в эффективности при лечении больных с применением Бонефоса и без него (разница в вероятности развития скелетного события при применении Бонефоса и без него соответствовала величине, полученной в исследовании, которое стало основанием для построения модели).

Основой для построения модели послужило исследование М. Tubiana-Hulin [5]. Клодронат использовали у 69 пациенток, страдавших раком молочной железы и метастазами в кости скелета, в дозе 1600 мг/сут в течение года (по сравнению с плацебо). Критерием эффективности была выбрана вероятность развития скелетных событий. При построении модели учитывались следующие допущения:

- пациентка с метастатическим раком молочной железы получает клодронат перорально в дозе 1600 мг/сут в течение года;
- затраты составляют 106020,33 руб. в год на одну больную;
- вероятность развития скелетного события в группе

При сравнении затрат на проведение терапии бисфосфонатами в лечении остеолитических метастазов рака молочной железы на протяжении девяти месяцев можно констатировать экономию свыше 60% при замене золедроновой кислоты клодронатом

клодроната 0,61, в группе контроля – 0,72 (разница в эффективности 0,11, или 11%).

Рассчитанный показатель приращения затрат – 964085,28 руб. на предотвращение одного скелетного случая в течение одного года (от 873 000 до 1,3 млн руб. с учетом вариаций цены на Бонефос).

### Материал и методы исследования

Целью исследования стала оценка возможной экономии материальных затрат на лечение при замене препаратов золедроновой кислоты клодронатом. Данная замена продиктована социально-экономической ситуацией, сбоями поставок препаратов в лечебные учреждения.

У пациенток с рентгенографически подтвержденными остеолитическими метастазами рака молочной железы в кости скелета после не менее чем трехмесячного лечения препараты золедроновой кислоты были заменены клодронатом. В ходе исследования оценивали динамику изменений болевого синдрома, уровня качества жизни, уменьшение количества применяемых анальгетиков. Исходя из полученных результатов сделаны выводы об одинаковой эффективности режимов внутривенного клодроната и препаратов золедроновой кислоты в период наблюдения до 12 месяцев. Проведена оценка материальных затрат.



Таблица. Результаты прямых затрат терапии бисфосфонатами в течение девяти месяцев

Препарат (производитель)	Форма выпуска	Режим введения	Средняя стоимость	Затраты в течение девяти месяцев
Бонефос (клодронат) («Байер/Шеринг»)	Ампулы 300 мг № 5	По 300 мг внутривенно капельно пять дней, интервал три недели	3828 руб.	38 280 руб.
Бонефос (клодронат) («Байер/Шеринг»)	Ампулы 300 мг № 5	По 1500 мг внутривенно капельно, интервал 28 дней	3828 руб.	34 452 руб.
Зомета («Новартис Фарма»)	Порошок для приготовления раствора для инъекций 4 мг № 1	По 4 мг внутривенно капельно, интервал 28 дней	11 870 руб.	106 830 руб.

## Результаты и их обсуждение

Средняя цена упаковки препарата Бонефос 300 мг № 5 для инъекций (21 предложение на 06.09.2012) составила 3828 руб. при интервале стоимости от 1900 до 4682 руб. [6]. Таким образом, при режиме введения препарата по 300 мг внутривенно капельно в течение пяти дней подряд с трехнедельным интервалом

в течение девяти месяцев стоимость лечения без учета непрямых затрат – 38 280 руб. Прямые затраты на лечение в группе больных с режимом введения 1500 мг внутривенно капельно однократно с интервалом 28 дней в течение периода наблюдения (девять месяцев) составили 34 452 руб.

С использованием в группе препаратов золедроновой кислоты

с режимом введения 4 мг внутривенно капельно с интервалом 28 дней в течение девяти месяцев прямые затраты составили 106 830 руб. при средней стоимости препарата Зомета 4 мг в аптеках Москвы (24 предложения на 06.09.2012) 11 870 руб. с интервалом цен от 8329 до 14 612 руб. Данные фармакоэкономического анализа представлены в таблице.

При сравнении затрат на проведение терапии бисфосфонатами в лечении остеолитических метастазов рака молочной железы на протяжении девяти месяцев можно констатировать экономию свыше 60% при замене золедроновой кислоты клодронатом.

## Заключение

Замена препаратов золедроновой кислоты клодронатом в лечении остеолитических метастазов рака молочной железы при проведении второй линии терапии является равноэффективной и экономически выгодной. ☺

## Литература

1. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: Шико, 2011.
2. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования // Новая аптека. 2007. № 9. С. 73–78.
3. Ягудина Р.И., Чибилев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях // Фармакоэкономика. Современная фарма-
4. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Фролов Е.Г., Косаговская И.И. Клинико-экономическое исследование препарата Бонефос (Клодронат) при раке молочной железы // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 1. С. 147–148.
5. Tubiana-Hulin M., Beuzebos P., Mauriac L. et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases // Bull. Cancer. 2001. Vol. 88. № 7. P. 701–707.
6. <http://www.medlux.ru>.

## Analysis of Pharmacoeconomic Expenses from Using Bisphosphonates in the Second Line Therapy of Osteolytic Skeletal Metastases during Breast Cancer

V.G. Moskin, L.M. Kogoniya, V.S. Mazurin

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Contact person: Lali Mikhaylovna Kogoniya, lali51@ya.ru

The aim of the current study was to assess potential saving of material costs for treatment while replacing zoledronic acid for clodronate. During the study there were assessed dynamic alterations of pain syndrome, quality of patient's life, and decreased amount of administered analgesics. Study results confirmed that intravenous administration both of clodronate and zoledronic acid had similar efficacy as shown during a follow-up period for up to 12 months.

**Key words:** osteolytic metastases, breast cancer, bisphosphonate therapy



# XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2015 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека
- Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки
- Медицина в XXI в. – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном образовании
- Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей
- Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека
- Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения
- Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов
- Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины
- Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи
- Медицина катастроф. Актуальные вопросы
- Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи
- Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология (тромбозы и анти тромботическая терапия)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Кардиология (артериальная гипертензия)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Гастроэнтерология
- Педиатрия (кардиология)
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Эндокринология
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека

**В рамках конгресса проходит** выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

**К конгрессу готовится** Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XVI выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Срок
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	до 26.12.2014
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15.12.2014
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19.01.2015
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25.03.2015
Заявки на участие в выставке (приложение 6)	до 07.03.2015

## КОНТАКТЫ

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь); тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама). E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы); [reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (конкурсные работы); [kongress-omo@mail.ru](mailto:kongress-omo@mail.ru) (регистрационные карты); [trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе); [stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке); [secretariat@medlife.ru](mailto:secretariat@medlife.ru) (выставление счетов). **Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>  
**Адрес для переписки:** 109153, Москва, а/я № 52, секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



# «ГЕНЕРИУМ»: ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОКУС КОМПАНИИ

*Обсуждению инновационных разработок группы компаний «ГЕНЕРИУМ», способных повысить эффективность и доступность лечения онкологических заболеваний в России, был посвящен симпозиум, прошедший в рамках XVIII Российского онкологического конгресса (Москва, 12 ноября 2014 г.). В ходе мероприятия были рассмотрены высокотехнологичные продукты компании, которые либо используются в клинической практике, либо находятся в завершающей стадии испытаний. На симпозиуме было представлено новое оригинальное моноклональное антитело к EGFR – препарат нимотузумаб (Альнерия), который сейчас в России проходит процедуру регистрации для лечения глиом и рака головы и шеи.*



Профессор  
Д.А. Кудлай

Генеральный директор ЗАО «ГЕНЕРИУМ», д.м.н., профессор Дмитрий Анатольевич КУДЛАЙ сфокусировал свое выступление на основных направлениях работы группы компаний, достигнутых успехах и перспективных исследованиях в разных областях медицины. В фокусе ГК «ГЕНЕРИУМ» – гематология, онкология, нейродегенеративные заболевания, туберкулез, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и орфанные заболевания.

## «ГЕНЕРИУМ»: достижения и перспективы

«ГЕНЕРИУМ» по праву считается биотехнологической компанией номер один в России: компания фигурирует в Федеральной целевой программе «ФАРМА-2020» и признана лидером среди компаний-партнеров по госконтрактам Минпромторга России за 2011–2014 гг. Научные и производственные достижения группы компаний «ГЕНЕРИУМ» неоднократно получали высокую оценку зарубежных и отечественных специалистов, отмечены наградами Правительства РФ. 23 октября 2014 г. компании «ГЕНЕРИУМ» присуждена международная премия PRIX GALIEN – своего рода аналог Нобелевской премии в биотехнологии – за разработку в области гибридных белков – инновационного внутрикожного диагностического теста Диаскинтест.

«ГЕНЕРИУМ» – одна из первых российских фармацевтических компаний, заключивших контракт на трансфер технологий

в Китай. «Мы подписали контракт на 57 млн долларов с ведущей госкорпорацией Китая на трансфер своих технологий по ряду продуктов. Речь идет о гибридных белках в сфере диагностики туберкулеза и факторах крови», – уточнил докладчик.

Группа компаний «ГЕНЕРИУМ» основана в 2009 г. Сейчас в ней трудятся свыше 400 сотрудников, из них 20% имеют ученую степень. Производство оригинальных препаратов полного цикла, соответствующее стандартам качества GMP, открыло доступ продукции компании как на внутренний, так и на внешние рынки. Благодаря этому объем экономии средств государственного бюджета на закупках дорогостоящих импортных препаратов в 2009–2013 гг. превысил 6 млрд руб. В настоящее время осуществляются поставки продукции в шесть стран Юго-Восточной Азии и Африки, проводится регистрация пяти продук-



## Сателлитный симпозиум компании «ГЕНЕРИУМ»

тов в 11 странах ЮВА, Латинской Америки и Ближнего Востока.

Дважды (в 2009 и 2012 гг.) на базе компании проводились заседания Комиссии по модернизации и технологическому развитию российской экономики под председательством президента и премьер-министра страны. В рейтинге производителей-партнеров программы «Семь нозологий» 2013 г. «ГЕНЕРИУМ» (согласно данным журнала VADEMECUM) занимает третье место, уступая лишь Roche и Janssen. «Такие показатели достигнуты благодаря тому, что мы четко сфокусировались на ряде высокотехнологичных препаратов, которые нелегко было воспроизводить», – пояснил профессор Д.А. Кудлай.

Даже в условиях непростой внешнеполитической ситуации совместная деятельность с партнерами из Швейцарии, Дании, Израиля, Кубы, США, Франции и Германии не прекращается. Д.А. Кудлай убежден: «Наука должна быть вне политики».

Научно-исследовательский центр представляет собой частную научно-исследовательскую компанию, созданную в 2011 г., – ООО «Международный биотехнологический центр «ГЕНЕРИУМ». Основная цель его деятельности – разработка и исследование генно-инженерных препаратов. Над реализацией этой задачи трудятся свыше 120 научных сотрудников, из них 56 специалистов имеют опыт научно-исследовательской работы за рубежом.

В настоящий момент в МБЦ «ГЕНЕРИУМ» ведется разработка более 40 новых лекарственных препаратов, часть из которых не имеет аналогов в мире. В структуру МБЦ «ГЕНЕРИУМ» входят такие подразделения, как отдел разработки антител, отдел клеточной биологии, отдел разработки технологий, отделы химии белка и аналитических методов, центр доклинических исследований и экспертный отдел. Докладчик также отметил, что на территории центра (площадь 75 га) находится не

Таблица 1. Текущее портфолио (без онкопрепаратов)

Название продукта	Область терапии	Статус
Растан® (соматотропин)	Дефицит гормона роста	Выпускается с 2007 г.
Филграстим	Онкология	Выпускается с 2007 г.
Диаскинтест®	Диагностика туберкулеза	Выпускается с 2008 г.
Коагил-VII (фактор VII)	Гемофилия	Выпускается с 2009 г.
Инфибета® (интерферон бета-1b)	Рассеянный склероз	Выпускается с 2011 г.
Октофактор (фактор VIII)	Гемофилия	Выпускается с 2013 г.
Иннонафактор (фактор IX)	Гемофилия	Зарегистрирован
Ревелиза® (tPA)	Сердечно-сосудистые заболевания	Клинические исследования, фаза III, окончание регистрации – 2014 г.
Имиглоцераза	Болезнь Гоше типа I	Клинические исследования, фаза I

только сам институт. Здесь создана комфортная инфраструктура для проживания научных работников и членов их семей (жилая дома общей площадью 12 000 м<sup>2</sup>, спортивный центр, гостиница, ресторан и проч.).

Что касается производственного центра, именуемого ЗАО «ГЕНЕРИУМ», это крупнейшее фармацевтическое российское предприятие с современным биотехнологическим производством генно-инженерных препаратов полного цикла: от культивирования штаммов-продуцентов до готовой лекарственной формы. В сентябре 2014 г. на предприятии был открыт новый цех по производству биологически активных веществ. В конце 2015 г. на заводе планируется ввод в эксплуатацию третьей очереди – 7000 м<sup>2</sup> GMP-сертифицированных площадей.

В 2014 г. введен в эксплуатацию первый в России центр разработки и производства клеточных продуктов – ООО «Селтера Фарм». Ключевыми направлениями деятельности центра являются аутоиммунная терапия (дендритноклеточные вакцины для лечения ряда онкологических заболеваний), реконструкция хрящевых поверхностей суставов, челюстно-лицевая хирургия.

Профессор Д.А. Кудлай представил участникам симпозиума текущее портфолио препаратов ГК «ГЕНЕРИУМ», в которое помимо

онкопрепаратов входят Растан (соматотропин) (с 2007 г.), Диаскинтест (с 2008 г.), Инфибета (интерферон бета-1b) (с 2011 г.), три рекомбинантных фактора свертывания крови для лечения гемофилии – Коагил-VII (фактор VII), Октофактор (фактор VIII) и зарегистрированный в октябре 2014 г. Иннонафактор (фактор IX) (табл. 1).

В настоящее время завершается фаза III клинических исследований препарата Ревелиза (МНН Алтеплаза, tPA), проходит фаза I клинических исследований препарата Имиглоцераза для лечения болезни Гоше типа I. «Сегодня основной вектор развития компании – разработка и внедрение в клиническую практику оригинальных препаратов. Сейчас у нас 30% оригинальных препаратов, которые мы сами разработали и запустили в производство. Эпоха биосимиляров для нас закончилась еще в 2011 г.», – констатировал Д.А. Кудлай.

Резюмируя сказанное, профессор Д.А. Кудлай еще раз подчеркнул, что ГК «ГЕНЕРИУМ» считается компанией номер один в области биотехнологий в России, которая имеет лидирующие бренды в сегментах федеральных программ, проверенную стратегию развития продуктовой линейки, современное производство с собственной исследовательской базой. Компания сотрудничает с профессиональным сообществом и ведущими НИИ.



В.Е. Бокованов

**В**едущий эксперт ООО «МБЦ «ГЕНЕРИУМ» Владимир Евгеньевич БОКОВАНОВ представил данные по широкому спектру инновационных препаратов для лечения онкологических заболеваний, находящихся на разных стадиях исследований и не имеющих аналогов в России (табл. 2).

В.Е. Бокованов акцентировал внимание участников на новом генно-инженерном препарате Апагин – моноклональном антителе к VEGF, селективно блокирующем взаимодействие с рецепторами VEGF 2-го типа. «Мы рассчитываем, что данный препарат будет более безопасным, чем Авастин, который неселективно блокирует взаимодействие VEGF

**Проекты группы компаний «ГЕНЕРИУМ» в онкологии**

также с рецепторами 1-го и 3-го типа, и при этом сохранит ту же эффективность. Пока клинические исследования нас не разочаровали», – пояснил он. Фаза I клинических исследований Апагина завершена. Скоро начнутся фазы II и III по показанию «метастатический колоректальный рак».

Докладчик остановился на биспецифических продуктах HxCD3 – производных антител. В.Е. Бокованов отметил, что в некоторых биспецифических продуктах, используемых в клинической практике и находящихся в процессе разработки, присутствуют еще и FC-фрагменты. Наличие CD3 и FC-фрагментов придает продукту высокую токсичность. «Мы же в настоящее время разрабатываем производные антител с двумя специфичностями, которые не имеют FC-фрагмента и соответственно обладают низкой токсичностью. Но здесь есть недостаток. Период полувыведения разрабатываемых продуктов не превышает двух часов. Мы сосредоточили наши усилия на том, чтобы повысить присутствие данных производных антител в крови различными способами. Нам удалось добиться положительных результатов.

На данном этапе период полувыведения увеличился до суток и более», – уточнил В.Е. Бокованов. Работа идет полным ходом, и, возможно, биспецифические продукты HxCD3, чья эффективность для лечения T-клеточных лимфом уже подтверждена в доклинических испытаниях, благополучно пройдут и клинические исследования.

Следующий проект компании – анти-CCR4-антитело. Это моноклональное антитело к рецептору CCR4, который экспрессируют некоторые опухоли и клетки опухолевого микроокружения. Кроме прямого цитотоксического действия, которое продемонстрировали первые создатели анти-CCR4-антител, новый продукт способен воздействовать на опухолевое микроокружение – снижать толерантность опухоли и повышать ее чувствительность к химио- и радиотерапии. В настоящее время продукт находится на этапе доклинических исследований по показанию «солидные опухоли». Бесспорно, инновационным продуктом компании считается препарат нимотузумаб – моноклональное антитело к EGFR. Сейчас

Таблица 2. Онкологические проекты

Проект	Природа продукта	Инновационность	Показания	Статус
Апагин	Моноклональное антитело к VEGF, селективно блокирующее VEGFR2	Инновационный	Метастатический колоректальный рак	Фаза II/III клинических исследований
Биспецифические продукты HxCD3	Производное антител	Инновационный	T- и B-клеточные лимфомы, лимфома Ходжкина	Доклинические исследования
Анти CCR4	Моноклональное антитело к рецептору CCR4	Инновационный	Солидные опухоли	Доклинические исследования
Нимотузумаб	Моноклональное антитело к EGFR	Инновационный	Глиома, рак головы и шеи, рак желудка, колоректальный рак	Регистрация, клинические исследования
Ритуксимаб	Моноклональное антитело к CD20	Биоподобный	B-клеточные лимфомы, ревматоидный артрит	Клинические исследования
Трастузумаб	Моноклональное антитело к рецептору HER2	Биоподобный	Метастатический рак молочной железы	Доклинические исследования



## Сателлитный симпозиум компании «ГЕНЕРИУМ»

в России препарат проходит регистрацию для лечения глиом и рака головы и шеи. В ближайшее время в стране также планируется проведение его клинических исследований по показаниям «рак желудка» и «колоректальный рак».

Кроме того, ГК «ГЕНЕРИУМ» разрабатывает инновационные биоподобные препараты. Например, препарат ритуксимаб – моноклональное антитело к CD20 для лечения В-клеточных лимфом и ревматоидного артрита – в скором времени будет проходить стадию клинических исследований. Трастузумаб – моноклональное антитело к рецептору HER2 для лечения метастатического рака молочной железы проходит доклинические испытания.

В.Е. Бокованов также упомянул о клеточных продуктах и дендритно-клеточных вакцинах: «Действительно, мы занимаемся разработкой этих продуктов и сейчас проводим доклинические исследования эффективности некоторых вакцин в сочетании с химиотерапевтическими средствами». Тем не менее отсутствие в России федерального закона об обращении биомедицинских клеточных продуктов мешает их дальнейшему внедрению. Именно поэтому докладчик не смог представить участникам симпозиума более подробную информацию.

В.Е. Бокованов более подробно остановился на ключевых свойствах недавно разработанного компанией «ГЕНЕРИУМ» препарата Апагин (генериумаб). Апагин – полностью человеческое моноклональное антитело (IgG), способное связываться с эндотелиальным сосудистым фактором роста (VEGF), избирательно блокируя его взаимодействие с рецепторами VEGF 2-го типа и практически не влияя на функционирование остальных рецепторов. Это позволило предположить, что Апагин, обладая схожей с другими препаратами

этой фармакологической группы, в частности с бевацизумабом (Авастином), эффективностью, имеет лучший профиль безопасности, что и было подтверждено в ходе доклинических исследований и клинических исследований фазы I.

Апагин исследовали у животных с раком молочной железы и колоректальным раком. «Предположение о большей безопасности подтверждено в большинстве доклинических исследований у животных. Как обезьяны, так и крысы перенесли четырехнедельное, а также 26-недельное применение препарата Апагин без значимых токсических эффектов», – констатировал докладчик. В ходе исследований токсичности применяли интервал доз 20–214 мг/кг, что существенно выше значений, планируемых для исследования у человека. Отдельно исследовали воздействие Апагина на заживление ран у животных. Как показали результаты, в отличие от бевацизумаба Апагин не влияет на заживление ран. Недавно завершилось многоцентровое клиническое исследование фазы I, основной целью которой был подбор дозы для исследования фазы II. Прежде всего оценивали токсичность препарата при однократном и многократном введении в четырех дозах. Пациентов с солидными опухолями включали последовательно в четыре группы по три человека: пациенты первой группы получали 1 мг/кг Апагина, пациенты второй – 5 мг/кг, третьей – 10 мг/кг, четвертой – 15 мг/кг. Каждая доза вводилась четыре раза: в 1, 29, 43 и 57-й дни исследования. В группы 5–15 мг/кг дополнительно включались по три пациента. Переносимость однократной дозы оценивали в течение первых четырех недель, безопасность доз и исследование фармакокинетики – в течение десяти недель.

Оценку безопасности Апагина проводили у 22 больных. Дозолимитирующая токсичность (ДЛТ)

не была достигнута ни в одной группе. В ходе исследования зарегистрировано 37 нежелательных явлений (НЯ). Из них только три НЯ, зарегистрированных у двух пациентов, по мнению исследователей, были связаны с исследуемым препаратом. «К сожалению, нам не удалось полностью избежать такого специфического для данного класса препаратов побочного эффекта, как повышение артериального давления, но оно было относительно редким и зафиксировано только у одного пациента из 22. Было также зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление, правда, не связанное с исследуемым препаратом», – уточнил В.Е. Бокованов.

На ближайшее время запланирован старт клинического исследования Апагина фаз II и III. Это двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием пациентов с метастатическим колоректальным раком, являющимся наиболее распространенным показанием к применению сходного препарата Авастин в первой линии. В ходе исследования фазы II предполагается изучить эффективность и безопасность двух доз Апагина (10 и 15 мг/кг) в сочетании с химиотерапией по схеме FOLFOX6. Затем по результатам промежуточного анализа для исследования фазы III из двух доз будет выбрана наиболее оптимальная доза Апагина. Основным критерий эффективности всего исследования – выживаемость без прогрессирования, дополнительный критерий – общая выживаемость. В заключение В.Е. Бокованов отметил, что в случае успешного завершения клинических исследований фаз II и III можно рассчитывать на дальнейшее расширение спектра сопутствующей химиотерапии до химиотерапии XELOX. Это будет совмещено с дополнительными исследованиями эффективности и безопасности Апагина.

Онкология



П. Пиедра

Доктор Патрисия ПИЕДРА (Patricia PIEDRA), представитель кубинского Центра молекулярной иммунологии, являющегося партнером ГК «ГЕНЕРИУМ», в своем выступлении акцентировала внимание на международных исследованиях эффективности и безопасности препарата нимотузумаб и его возможностях в терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Нимотузумаб – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), разработанное в Центре молекулярной иммунологии (Куба, Гавана). В 2002 г. на Кубе препарат был одобрен к применению для лечения глиомы, в частности у детей, плоскоклеточного рака головы и шеи, рака пищевода, в том числе совместно с химио- и радиотерапией. Сейчас нимотузумаб применяется в 31 стране мира. «ГЕНЕРИУМ» осуществляет трансфер препарата на территорию РФ в рамках государственного контракта с Минпромторгом России. Препарат Альнерия (нимотузумаб) находится на стадии регистрации в России.

### Опыт применения препарата нимотузумаб

Эффективность нимотузумаба в отношении повышения общей выживаемости пациентов с глиомами, раком головы и шеи доказана рядом исследований фаз I–IV. В исследованиях, проводившихся на Кубе, в Канаде, Индии, Китае, участвовало в общей сложности свыше 1000 пациентов.

В одном из первых кубинских исследований фаз I и II участвовали 24 больных раком головы и шеи, которым назначали нимотузумаб в дозе 200 мг в сочетании с радиотерапией<sup>1</sup>. Благодаря лечению медиана общей выживаемости составила 44 месяца. Пятилетней выживаемости достигли 66,5% пациентов.

В канадском исследовании с участием 31 больного раком головы и шеи нимотузумаб в сочетании со стандартной радиотерапией применяли в двух дозах – 100 и 200 мг<sup>2</sup>. Медиана выживаемости в обеих группах была сопоставимой и в среднем составила 38,6 месяца. На фоне терапии объективный клинический ответ был достигнут у 73% пациентов.

В кубинском плацебоконтролируемом исследовании фаз II и III 106 больных плоскоклеточным раком головы и шеи получали радиотерапию или комплекс химио- радиотерапии. «Мы использовали проверенный сценарий, добавили нимотузумаб к радиотерапии и получили результаты, почти втрое лучшие по сравнению с плацебо», – уточнила П. Пиедра.

Эффективность нимотузумаба при лечении носоглоточной карциномы подтверждена данными клинического исследования, про-

веденного в Китае<sup>3</sup>. В исследовании участвовали 130 пациентов с носоглоточной карциномой, которые были разделены на группу нимотузумаба и радиотерапии и группу радиотерапии. Через четыре года лечения в группе нимотузумаба и радиотерапии выжили 84% пациентов, в группе радиотерапии – 77% больных.

В индийском исследовании нимотузумаб использовали в комплексе с химио- радиотерапией<sup>4</sup>. В исследование были включены 92 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи. В соответствии с дизайном исследования пациенты получали либо нимотузумаб в сочетании с химиотерапией и радиотерапией, либо химиотерапию и радиотерапию, либо нимотузумаб и радиотерапию, либо радиотерапию. Через шесть месяцев в группе «нимотузумаб + химиотерапия + радиотерапия» количество объективных ответов составило 100%, в группе нимотузумаба и радиотерапии – 76%. Через пять лет общая медиана выживаемости в группах с применением нимотузумаба была достоверно выше – 49,39 месяца по сравнению с 16,36 месяца в группе контроля.

В открытом кубинском исследовании фазы IV в гетерогенной популяции с высокой коморбидностью (n = 386) нимотузумаб применяли либо одновременно, либо последовательно с радио- и химиотерапией. Полученные данные продемонстрировали хорошую эффективность сочетания курса нимотузумаба с курсами химио- или радиотерапии. Кроме того,

<sup>1</sup> Crombet T., Osorio M., Cruz T. et al. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 9. P. 1646–1654.

<sup>2</sup> Winquist E., Nabid Ф., Sichei D. et al. A phase I dose escalation study of a humanized monoclonal antibody to EGFR (hR3) in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) treated with radiotherapy (RT) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2002. Abstr. 926.

<sup>3</sup> Huang X.D., Yi J.L., Gao L. et al. Multi-center phase II clinical trial of humanized anti-epidermal factor receptor monoclonal antibody h-R3 combined with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2007. Vol. 29. № 3. P. 197–201.

<sup>4</sup> Ramakrishnan M.S., Eswaraiah A., Crombet T. et al. Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumors of epithelial origin // MAbs. 2009. Vol. 1. № 1. P. 41–48.



## Сателлитный симпозиум компании «ГЕНЕРИУМ»

токсичность последних у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи не повышалась. В настоящее время сравнительные клинические исследования фаз II–IV нимотузумаба в дозе 200 мг с химиотерапией и радиотерапией продолжаются в институте Сингапура (IB/NCCS-01, INNO1), Кубы (MS/SIMAB/AEC-04), Индии (Nimotuzumab/SCCHN/2010).

На Кубе нимотузумаб одобрен для лечения глиомы у детей, а также является орфанным лекарственным средством в педиатрии. Возможность использования нимотузумаба в педиатрии в виде монотерапии либо в комбинации с радиотерапией или химиорадиотерапией при анапластических астроцитоммах и других видах глиом подтверждена результатами ряда международных клинических исследований.

В 2009 г. завершилось многоцентровое клиническое исследование фазы III с участием, в частности, пациентов НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко по использованию нимотузумаба одновременно со стандартной радиотерапией для лечения диффузной внутренней глиомы. Согласно полученным данным, 12-месячная выживаемость отмечалась у 46% пациентов, 24-месячная – у 24%. Медиана общей выживаемости составила 9,6 месяца.

Доказана и эффективность нимотузумаба в комплексном лечении взрослых больных глиомами. Это нашло подтверждение в кубинском исследовании фазы III по оценке применения нимотузумаба в комбинации со стандартной радиотерапией и химиотерапией на основе темозоломида у пациентов с глиобластомой. Исследование фазы IV с участием пожилых пациентов с большими глиомами продемонстрировало не только

эффективность нимотузумаба, но его безопасность<sup>5</sup>.

В 2010 г. нимотузумаб был одобрен для лечения рака пищевода. Основанием для этого послужили данные ряда исследований, в том числе проводившихся на Кубе и в Бразилии<sup>6,7</sup>. Результаты исследований показали значимое преимущество нимотузумаба в схемах лечения больных раком пищевода. Частота объективных ответов в группе нимотузумаба в сочетании с радиотерапией или химиотерапией была значительно выше, чем в группе, в которой проводилась радиотерапия и химиотерапия (60,9 и 26,9% соответственно). Медиана выживаемости составила 8,7 и 3,5 месяца соответственно.

Работы по изучению препарата продолжаются. В настоящее время в Японии завершено исследование фазы II по оценке эффективности нимотузумаба в терапии пациентов с нерезектабельным раком желудка второй линии. Показано, что при комбинации нимотузумаба и иринотекана медиана общей выживаемости возрастает до 12 месяцев. В Европе завершается двойное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование фазы III по оценке эффективности нимотузумаба в комбинированном лечении больных раком поджелудочной железы, результаты которого будут скоро опубликованы.

П. Пиедра также отметила хороший профиль безопасности препарата нимотузумаб, опыт применения которого на сегодняшний день насчитывает свыше 40 000 пациентов. Нимотузумаб характеризуется средней аффинностью к EGFR, что позволяет препарату селективно связываться со злокачественными опухолями, в меньшей степени затрагивая здоровые ткани с небольшой

плотностью EGFR. Именно поэтому нимотузумаб целесообразно применять у пациентов с высоким уровнем экспрессии EGFR. «На фоне приема нимотузумаба не наблюдается гипомагнемии, серьезных поражений желудочно-кишечного тракта. Препарат хорошо переносится пациентами даже при длительном применении. Побочный эффект в виде кожных высыпаний не является показанием к прекращению терапии», – подчеркнула в заключение П. Пиедра.

### Заключение

Состав портфолио ГК «ГЕНЕРИУМ» отражает актуальные тенденции терапии онкологических заболеваний. В нем присутствуют препараты различных фармацевтических групп, воздействующие на разные звенья патогенеза онкологических заболеваний. Перспективными разработками компании считаются ингибитор ангиогенеза Апагин (генериумаб) и ингибитор EGFR Альнерия (нимотузумаб). Апагин, успешно прошедший фазу I исследования и вступающий в следующую крупномасштабную фазу, обладает улучшенными свойствами по сравнению с аналогичными препаратами и имеет широкий потенциал в терапии солидных опухолей.

Бесспорно, инновационным продуктом компании является новое оригинальное моноклональное антитело к EGFR – препарат нимотузумаб. Сейчас в России препарат под торговым названием Альнерия проходит регистрацию для лечения глиом и рака головы и шеи. В ближайшее время в стране планируется проведение его клинических исследований по показаниям «рак желудка» и «коло-ректальный рак». ☺

Онкология

<sup>5</sup> Nimomeeting, 2014. La Habana, Kuba.

<sup>6</sup> Ramos-Suzarte M., Lorenzo-Luaces P., Lazo N.G. et al. Treatment of malignant, non-resectable, epithelial origin esophageal tumours with the humanized anti-epidermal growth factor antibody nimotuzumab combined with radiation therapy and chemotherapy // Cancer Biol. Ther. 2012. Vol. 13. № 8. P. 600–605.

<sup>7</sup> ASCO 2014, Abstr. 4078, 6782.

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»  
под эгидой МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ  
в рамках программы Global Outreach



## Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному дню почки – 2015

Всемирный день почки отмечается по инициативе  
Международного общества нефрологов с 2006 г.  
Целью мероприятий, посвященных Всемирному дню почки,  
является повышение осведомленности общественности  
о проблемах, связанных с почечными заболеваниями.

Заболевания почек широко распространены, опасны для здоровья, но с ними можно успешно бороться. Это главное, о чем напоминает Всемирный день почки. Всемирный день почки – 2015 посвящен проблеме заболеваний почек в неблагополучных регионах и будет проходить под лозунгом «Здоровые почки для всех!»

В программе научно-практической конференции, проводимой Российским диализным обществом, – выступления ведущих российских нефрологов, касающиеся выявления, предупреждения и лечения заболеваний почек, а также лекция профессора Роджера Леви (Бразилия), посвященная проблеме беременности у женщин с заболеваниями почек.

**20 марта 2015 г.**

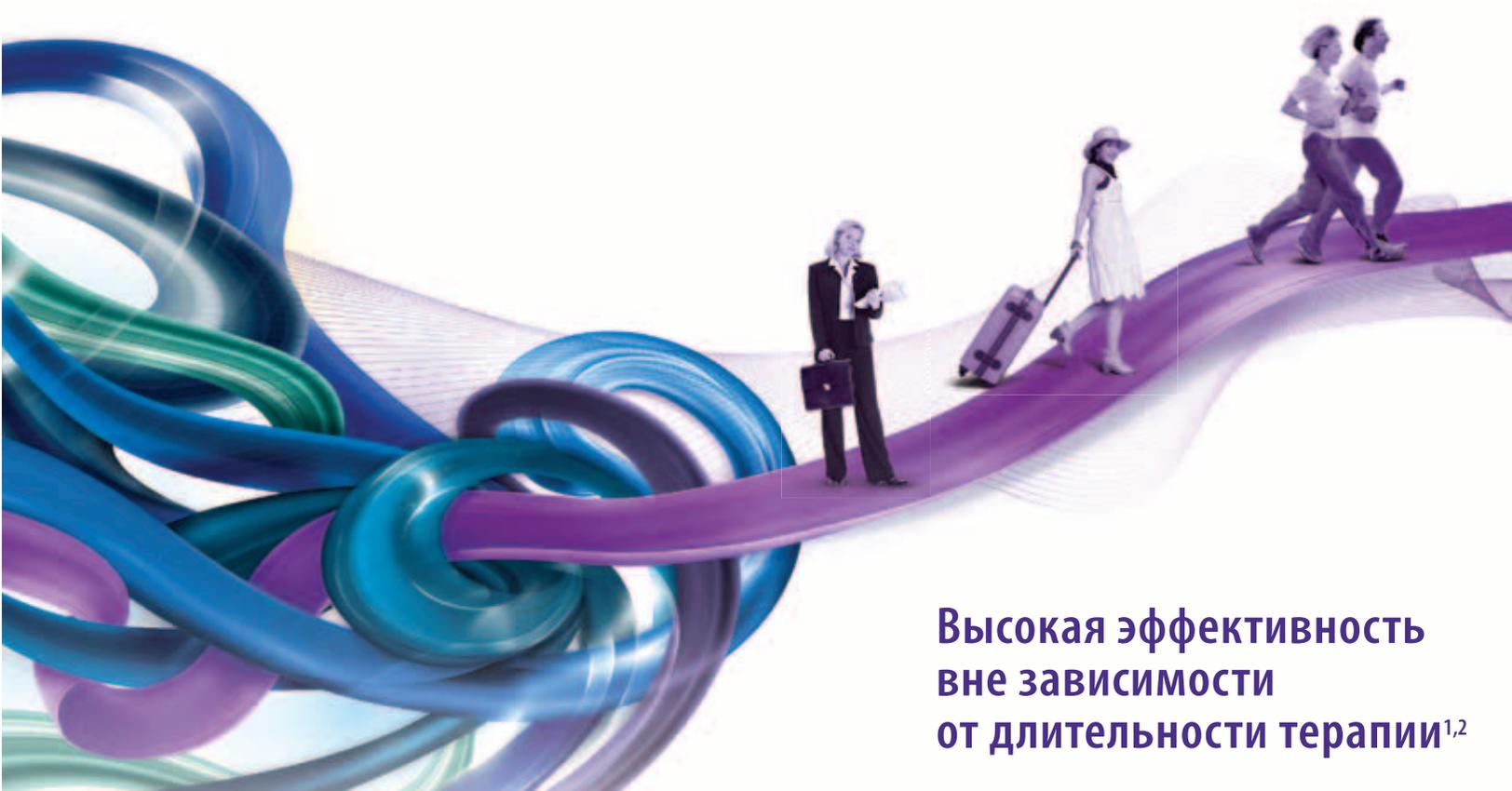
Место проведения:

**гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники»**

Контакты:

**Российское диализное общество  
123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3  
Тел./факс: 8 (499) 196-1011  
e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru), сайт: [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)**

## Оптимальный контроль хронической ИТП в зависимости от клинической ситуации



### Высокая эффективность вне зависимости от длительности терапии<sup>1,2</sup>

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕВОЛЕЙД/REVOLADE

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению перед назначением препарата.

Регистрационный номер: ЛСР-010032/09

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой 25 и 50 мг, по 28 таблеток в упаковке. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Препарат Револейд показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), у которых отмечался недостаточный ответ на кортикостероиды, иммуноглобулины или спленектомию. Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью уменьшения риска кровотечений. Препарат Револейд показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС). Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Режим дозирования: Револейд назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов. Для поддержания необходимого с клинической точки зрения количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата. **Рекомендуемая начальная доза** препарата Револейд для пациентов с хронической ИТП составляет 50 мг 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время. Если по истечении 2–3 недель от начала терапии количество тромбоцитов остаётся ниже желаемого с клинической точки зрения, дозу можно увеличить до максимальной —

75 мг 1 раз в сутки. **Коррекция дозы:** шаг коррекции дозы в сторону снижения или повышения должен составлять 25 мг. У некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в различные дни. После любой коррекции дозы препарата Револейд количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, ежедневно на протяжении 2–3 недель. *При уровне тромбоцитов 200–400 тыс./мкл* рекомендуется снизить дозу препарата Револейд. *Если количество тромбоцитов превысило 400 тыс./мкл*, лечение препаратом Револейд следует приостановить. *При уменьшении количества тромбоцитов менее 150 тыс./мкл* следует возобновить лечение в редуцированной дозе. Препарат Револейд следует принимать, по меньшей мере, за 4 часа до или через 4 часа после приёма антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (алюминий, кальций, железо, магний, селен, цинк). Револейд можно принимать с пищей, содержащей не более 50 мг кальция, либо, что предпочтительнее, не содержащей кальция. **Рекомендуемая начальная доза** препарата Револейд для пациентов с ВГС — 25 мг 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время. Подробную информацию о дозировании препарата для пациентов с ВГС см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Револейд. **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ:** Безопасность и эффективность применения элтромбопага у детей не установлены. Препарат следует применять с **осторожностью** у пациентов с нарушением функции почек, печени, женщин в период беременности/лактации, пациентов с факторами риска тромбозов (например, дефицит V фактора Лейдена, антиромбина III, антифосфолипидный синдром). Препарат Револейд

не рекомендуется использовать у пациентов с печеночной недостаточностью ≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью, если ожидаемая польза не превышает риск тромбоза воротной вены. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Нежелательные явления представлены ниже у пациентов с хронической ИТП. **Инфекции:** фарингит, инфекции мочевыводящих путей. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, рвота, сухость во рту, диарея. **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение уровня печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). **Со стороны кожи:** сыпь, алопеция. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в грудной клетке, миалгия. Нежелательные явления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С представлены ниже. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: понижение аппетита. Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гипербилирубинемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, алопеция. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость, гипертермия, лихорадка, астения, периферический отек, трипподобный синдром. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** «Гласко Оперэйшн Великобритания Лимитед», Великобритания Хертфордшир, Вза, Привайори стрит. Для получения более подробной информации прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению препарата «Револейд».



1. Saleh MN, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood 2012; 537-545.  
2. Bussel J, et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Br J Haematol 2013; 160: 538–46.

Дополнительную информацию о препарате можно получить в представительстве компании GlaxoSmithKline: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17, корпус 3, этаж 5, Бизнес-Парк «Крылатские Холмы». Тел: (495) 777-89-00; Факс: (495) 777-89-01



# Generium



**Направления нашей деятельности:**

- **ГЕМАТОЛОГИЯ**
- **ОНКОЛОГИЯ**
- **НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
- **ТУБЕРКУЛЕЗ**
- **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
- **АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
- **ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Производство и внедрение высокоэффективных биотехнологических лекарственных препаратов для диагностики и лечения социально-значимых заболеваний

---

ЛИДИРУЮЩАЯ РОССИЙСКАЯ  
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
КОМПАНИЯ

---

СОБСТВЕННЫЙ УНИКАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР

---

СОВРЕМЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО  
ПОЛНОГО ЦИКЛА

