

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

38
2015*онкология, гематология
и радиология №3*

Люди. События. Даты

Анализ результатов последних исследований, посвященных диагностике и лечению рака почки, рака предстательной железы и рака мочевого пузыря

Медицинский форум

Алгоритм лечения метастатических нейроэндокринных опухолей

Применение ингибиторов тирозинкиназы в первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого

Индивидуальный подход к выбору препарата для первой линии терапии распространенного рака почки

Перспективы лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Опыт применения винфлунина



Нексавар – первый удар в эффективной последовательной терапии метастатического почечно-клеточного рака!*



 **Нексавар**

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорafenиб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорafenibu или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Побочное действие: Очень часто ($\geq 1/10$): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСП-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар.

*C. Eichelberg et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com

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

L.RU.S.M.05.2015.0165

Реклама

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

7–11 декабря 2015



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

25-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

9-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
expocentr.pf



реклама



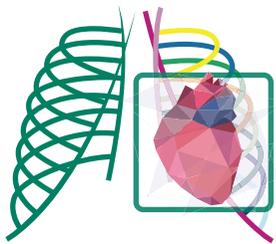
Организаторы:

- Государственная дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЗАО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения в РФ

12+



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС И ШКОЛА ДЛЯ ВРАЧЕЙ КАРДИОТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ

19-20 февраля 2016, Санкт-Петербург,
Corinthia St. Petersburg «Невский Палас» (Невский пр., 57, ст. м. «Маяковская»)

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская ассоциация радиологов
- Общество торакальных радиологов
- Общество специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российская медицинская академия последипломного образования
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- СПбОО «Человек и его здоровье»

ПРИ УЧАСТИИ

- European Society of Thoracic Imaging (ESTI)
- European Society of Cardiac Radiology (ESCR)

ПРЕЗИДЕНТ КОНГРЕССА: проф. Амосов В.И.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Сопредседатели: проф. Синицын В.Е.
проф. Тюрин И.Е.

ФОРМЫ УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ

- ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ
- УСТНЫЙ ДОКЛАД
- ЛЕКЦИЯ
- АККРЕДИТОВАННЫЙ УЧАСТНИК

Для участия в конгрессе необходимо заполнить регистрационную форму и направить ее в технический комитет по адресу welcome@congress-ph.ru с пометкой «Кардиоторакальная радиология».

Обращаем Ваше внимание на то, что прием материалов (заявка на устное сообщение, тезисы и лекцию в рамках школы для врачей) осуществляется только от зарегистрированных участников.

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

☎ (812) 380-3155, 380-3156

🌐 www.ics.spb.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

☎ (812) 380-31-52 (53, 54)

✉ welcome@congress-ph.ru

🌐 www.congress-ph.ru

👤 Координатор проекта: Волошкина Евгения

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Современные технологии визуализации в торакальной радиологии
- Кардиоваскулярная радиология
- Визуализация в торакальной онкологии и онкогематологии
- Визуализация в пульмонологии
- Торакальная радиология во физиатрии
- Визуализация в торакальной хирургии
- Торакальная радиология в педиатрии
- Визуализация торакальной и сочетанной травмы
- Ядерная медицина при заболеваниях сердца и легких
- Интервенционные процедуры в торакальной радиологии
- Эндоскопический ультразвук при патологии органов дыхания

В рамках конгресса запланированы лекции ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области диагностики и лечения органов дыхания и кровообращения.

ВАЖНЫЕ ДАТЫ



До 1 декабря 2015 - Оплата раннего регистрационного взноса

До 5 декабря 2015 - Прием тезисов и заявок на доклады

До 15 января 2016 - Гарантированное бронирование проживания в отеле

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕЗИСОВ

- Объем – до 2 страниц
- Поля: верхнее и нижнее – 3 см., левое и правое – 2 см.
- Тезисы принимаются только в электронном виде в текстовом редакторе Word (версия Word 97 и выше). Каждый тезис отправляется отдельным вложенным файлом по электронной почте.
- Тезисы начинаются с названия заглавными буквами жирным шрифтом, Times New Roman, № 14
- На следующих строках указываются фамилия и инициалы авторов, должность, ученая степень, звание, место работы.
- Авторский коллектив – буквы прописные, название учреждения – прописные
- Для текста тезисов: шрифт – Times New Roman, № 12, интервал – 1,5
- На последней странице указываются полные контактные данные одного из авторов, ответственного за публикацию:
- ФИО, ученое звание и ученая степень, должность и место работы, полный почтовый адрес с индексом, адрес электронной почты, номера контактных телефонов и факса.
- Если авторы хотели бы представить доклад, то это указывается на той же странице.

- Обращаем Ваше внимание на то, что таблицы, формулы и графические рисунки к публикации не принимаются.

С условиями участия в конгрессе Вы можете ознакомиться на сайте www.congress-ph.ru

ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА БУДЕТ РАБОТАТЬ ВЫСТАВКА
С УЧАСТИЕМ ВЕДУЩИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ И ПОСТАВЩИКОВ ОБОРУДОВАНИЯ, КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!

Эффективная
фармакотерапия. 38/2015
Онкология, гематология
и радиология. № 3

ISSN 2307-3586

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

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

Редакционная коллегия
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. 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

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

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта
«Онкология, гематология и радиология»
М. ЕРЕМИНА (m.eremina@medforum-agency.ru)

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

Отпечатано в типографии
ООО «Юнион Принт»
Тираж 7 000 экз.
Выходит 6 раз в год.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Современные тенденции в диагностике и лечении
онкоурологических заболеваний: что нового в 2015 г. 6

Медицинский форум

Антипролиферативная активность аналогов соматостатина при НЭО 14

Выбор первой линии терапии НМРЛ с частыми мутациями гена EGFR 18

Сорафениб в первой линии терапии распространенного рака почки 22

Метастатический рак почки: как добиться оптимального
клинического результата 28

Жавлор: новые возможности в терапии больных метастатическим
раком мочевого пузыря 34

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 38. Oncology, Hematology
& Radiology. Issue 3

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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 Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

M. YERYOMINA,

m.eremina@medforum-agency.ru

Content

People. Events. Date

Modern Tendencies in Diagnostics and Treatment of Oncurological Diseases: What is New in 2015	6
---	---

Medical Forum

Anti-Proliferative Activity of Somatostatin Analogues during Neuroendocrine Tumors	14
Choice of First-Line Therapy for NSCLC with Frequent Mutations in EGFR Gene	18
Sorafenib in the First-Line Therapy of Generalized Renal Cancer	22
Metastatic Renal Cancer: How to Obtain an Optimal Clinical Result	28
Javlor: New Opportunities in Therapy of Metastatic Bladder Cancer	34



ФАСТ ТРАК

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ НАУЧНОЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

www.fast-track.pro

МНХО «Фаст Трак»

Российское общество хирургов (РОХ)

Российское общество эндоскопических хирургов (РОЭХ)

Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)

ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих МЗ РФ

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

- Ускоренное восстановление после хирургических вмешательств
- Оптимизация подготовки больных к операции
- Антибиотикопрофилактика и противомикробная терапия в периоперационном периоде
- Актуальные вопросы анестезиологического обеспечения в фаст-трак-хирургии
- Нутритивно-метаболическая поддержка на этапах хирургического лечения
- Профилактика и лечение тромботических осложнений у хирургических больных
- Эндовидеохирургия и роботизированная хирургия
- Мультиmodalное обезболивание в периоперационном периоде
- Технологии фаст-трак-хирургии в травматологии и ортопедии

II КОНФЕРЕНЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО НАУЧНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА «ФАСТ ТРАК»

МОСКВА, 27.04.2016

Москва, проспект Вернадского, 84, РАНХиГС при Президенте РФ

www.2016.fast-track.pro

Технический организатор выставки и конференции

ООО «Ивентариум»

+7 (926) 965-25-05

mail@eventarium.pro



www.2016.fast-track.pro



Современные тенденции в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний: что нового в 2015 г.

В Москве 1–2 октября состоялся X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов, в очередной раз собравший для оперативного обмена профессиональным опытом урологов и онкоурологов, химио- и лучевых терапевтов, хирургов, патоморфологов из России, стран СНГ, Европы и США. Программа конгресса включала выступления ведущих отечественных и зарубежных специалистов, охватывавшие весь спектр онкоурологических проблем, озвученных в рамках пленарных и секционных заседаний, симпозиумов и мастер-классов. Актуальную информацию, основанную на новых исследовательских данных о диагностике и лечении рака почки, рака предстательной железы и рака мочевого пузыря, представили ведущие отечественные эксперты – президент Российского общества онкоурологов (РООУ) профессор В.Б. Матвеев, ученый секретарь РООУ, профессор Б.Я. Алексеев и вице-президент РООУ, профессор О.Б. Карякин.

Рак почки

Президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением онкоурологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Всеволод Борисович МАТВЕЕВ рассказал об актуальных методах лечения рака почки (локализованной и метастатической форм), основанных на новейших исследовательских данных.

В исследовании D. Moskwitz и соавт., посвященном оценке вариантов хирургического лечения и основанном на данных SEER (2005–2010), участвовало свыше 20 000 пациентов с опухолями почки ≤ 3 см, которым была проведена нефрэктомия или резекция.

Результаты показали, что в течение пяти лет частота выполнения резекции почки увеличилась с 38 до 49%, благодаря чему час-

тота выполнения нефрэктомии снизилась с 45 до 27%. Не последнюю роль в снижении показателя сыграло активное наблюдение. Многофакторный анализ общей выживаемости показал, что нефрэктомия, которая часто выполняется при малых опухолях почки, способна приводить к снижению выживаемости в отличие от резекции почки.

Оценке частоты применения резекции почки за последние десять лет (2004–2014) при стадии T1 посвящено европейское исследование G. Simone и соавт. Данные ретроспективного анализа позволили авторам сделать вывод, что в течение последних десяти лет прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты выполнения резекции почки, особенно в клиниках с большим объемом подобных операций.

Последнее время отмечается тенденция к увеличению числа про-

веденных органосохраняющих операций в случае опухоли T2. Так, S. Alane и соавт. провели исследование эффективности и безопасности выполнения резекции почки у пациентов с размером опухоли > 7 см. Установлено, что увеличение частоты выполнения резекции почки при опухолях T2 не сопровождается увеличением показателя опухоли-специфической смертности.

Оценке влияния органосохраняющего лечения почечно-клеточного рака (ПКР) на кардиоспецифическую выживаемость было посвящено российское исследование, проведенное специалистами Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. Ретроспективный анализ, включавший 453 пациентов с ПКР T1–T2 N0M0, показал, что десятилетняя кардиоспецифическая выживаемость в группах больных после резекции



X Юбилейный конгресс Российского общества онкологов

почки и после нефрэктомии не отличалась. Это позволило сделать вывод, что резекция почки не улучшает кардиоспецифическую выживаемость по сравнению с нефрэктомией при локализованном ПКР.

Профессор В.Б. Матвеев кратко проанализировал новейшие данные о преимуществах и недостатках принципов выполнения резекции почки. J.E. Kiechle и соавт. при изучении оценки влияния хирургического доступа на частоту выявления положительного края при выполнении резекции почки сравнивали три хирургических подхода – открытым доступом, лапароскопическим и робот-ассистированным. Минимальное число положительных краев отмечалось при выполнении открытой резекции почки, максимальное – при робот-ассистированной. Однако достоверное различие между лапароскопической и робот-ассистированной хирургией не зафиксировано.

Специалист должен иметь представление о том, при каких опухолях показано хирургическое лечение, а при каких следует использовать стратегию активного наблюдения для осуществления начального мониторинга малых новообразований в почках. В одноцентровом ретроспективном исследовании P. Richard и соавт. в течение года изучали рост таких новообразований, как онкоцитомы почки и хромофобный рак. Согласно полученным данным, средний рост онкоцитомы за год составил 0,14 см, хромофобного рака – 0,38 см. Хромофобный рак требует хирургического лечения. При онкоцитоме пациенты могут относительно безопасно наблюдаться. Конечно, при условии выполнения биопсии и прохождения регулярного обследования. Насколько эффективно выполнение резекции почки у больных несветлоклеточным ПКР, попытались выяснить P. Vigot и соавт. в многоцентровом ретроспек-

тивном исследовании. В нем приняли участие 808 пациентов с 1-м и 2-м типом папиллярного рака, а также с хромофобным раком. Медиана наблюдения составила 33 месяца. Как показали результаты, выполнение резекции почки при несветлоклеточном ПКР позволяет добиться очень хороших онкологических результатов.

Следует ли выполнять лимфаденэктомию при клинически локализованном раке почки?

В исследование U. Capitanio и соавт. было включено свыше 2000 больных ПКР T1–T2 N0M0 после нефрэктомии. Показано, что у тех 32% пациентов, которым выполняли забрюшинную лимфаденэктомию, частота поражения лимфоузлов составила 0,7%. Отдаленные результаты наблюдения продемонстрировали появление метастазов в лимфатических узлах еще у 1% пациентов. Но при клинической стадии T2b этот процент возрастал практически в десять раз, что надо учитывать при решении вопроса о необходимости лимфодиссекции у пациентов с малыми опухолями почек.

В настоящее время адреналэктомия не рекомендуется больным локализованным ПКР при выполнении радикальной нефрэктомии, если отсутствуют рентгенологически подтвержденное вовлечение надпочечника или подозрения на наличие в нем метастазов. Сохранение надпочечника может улучшать показатели выживаемости по сравнению с адреналэктомией при выполнении радикальной нефрэктомии.

Неоднозначен ответ на вопрос о целесообразности хирургического лечения больных ПКР с клинической стадией T4, поскольку это технически сложная операция, требующая резекции окружающих органов, и прогноз выживаемости у таких больных близок к прогнозу у больных с отдаленными метастазами.

Результаты исследования M. Daugherty и соавт., в котором участвовало около 7000 пациентов с ПКР T4 или M1, показали, что у больных ПКР T4, но без отдаленных метастазов пятилетняя специфическая выживаемость составляет 38%. Поэтому у пациентов с ПКР T4 без отдаленных метастазов хирургическое лечение оправдано с учетом ограниченных возможностей лекарственной терапии.

Как известно, рак почки относительно резистентен к лучевому воздействию, однако в последнее время появляется все больше публикаций о влиянии современной лучевой терапии на ПКР. В ретроспективных исследованиях C.L. Tinkle, B.M. Altoos и соавт. сравнивали возможность традиционной лучевой терапии с таковыми стереотактической лучевой терапии, позволяющей подвести более точную и более высокую дозу за более короткий промежуток времени. Показано, что стереотактическая лучевая терапия статистически достоверно обеспечивает лучший местный контроль за опухолью по сравнению с обычной дистанционной лучевой терапией.

Профессор В.Б. Матвеев рассмотрел новые возможности лекарственного лечения метастатического ПКР (мПКР), сделав акцент на значении прогностических маркеров в оценке эффективности терапии. Одним из таких биомаркеров при таргетной терапии мПКР считается соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов. Это доказывают и результаты исследования, согласно которым изменение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов после шести недель таргетной терапии мПКР служит ранним биомаркером эффективности лечения. На сегодняшний день это один из факторов прогноза для назначения второй линии таргетной терапии.

M.D. Kaumakalan и соавт. определяли прогностический

Онкология



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

фактор развития токсичности при использовании сунитиниба, сорафениба, бевацизумаба и пазопаниба. Исследователи выделили четыре прогностических признака: возраст, скорость клубочковой фильтрации менее или более 30 мл/мин, количество метастатических очагов и гипонатриемия ($Na < 135$ ммоль/л). Все эти факторы являются независимыми предикторами отмены лечения вследствие развития токсичности у больных мПКР, получающих терапию первой линии ингибиторами тирозинкиназы.

Ангиомиолипома относится к доброкачественным опухолям, однако достигает больших размеров и требует хирургического лечения. В тех случаях, когда хирургическое лечение невозможно, используется лекарственное лечение, направленное на уменьшение размера опухоли перед хирургическим лечением и сохранение функционирующей почки.

В проспективном двойном слепом исследовании фазы III J. Bissler и соавт. оценивали эффективность терапии эверолимусом у пациентов с ангиомиолипомой. Отдаленные результаты исследования EXIST-2 продемонстрировали сокращение объема опухоли более чем на 50% на фоне терапии эверолимусом в 63% случаев. Из этого следует, что эверолимус обеспечивает устойчивое уменьшение объема ангиомиолипомы.

Серьезной проблемой остается токсичность данной группы препаратов. В связи с этим весьма перспективным представляется подход к оптимизации уровня концентрации препарата в организме больного за счет изменения схемы приема. В многоцентровом исследовании RESTORE trial J.L. Lee и соавт. сравнили два режима лечения больных мПКР препаратом сунитиниб: стандартный прием в течение четырех недель с двухнедель-

ным перерывом (4/2) и альтернативный прием в течение двух недель с недельным перерывом (2/1). Результаты показали преимущество альтернативного режима применения сунитиниба (2/1) перед стандартным (4/2) в увеличении медианы выживаемости без прогрессирования (15,1 против 10,1 месяца). Важно и то, что применение сунитиниба в режиме 2/1 ассоциировалось с меньшей токсичностью.

В настоящее время нет данных, которые свидетельствовали бы об эффективности таргетной терапии в целях профилактики развития метастазов у больных, подвергшихся радикальной нефрэктомии. Совсем недавно были опубликованы первые результаты исследования ASSURE, в котором пациентам с промежуточным и высоким риском развития метастазов сразу после радикального хирургического лечения ПКР назначали таргетную терапию сунитинибом и сорафенибом. Исследование не показало преимуществ таргетных препаратов перед плацебо: в группах сунитиниба и сорафениба, как и в группе плацебо, медиана выживаемости без прогрессирования составила около шести лет.

В ретроспективном исследовании H. Li и соавт. анализировали эффективность отсроченной таргетной терапии, назначавшейся пациентам через год после установления диагноза мПКР, и эффективность таргетной терапии, которая назначалась в течение месяца после установления диагноза мПКР. Пациенты для отсроченной терапии подвергались специальному отбору (метастазэктомия, медленный рост метастазов, лучевая терапия на отдельных метастазах). Возможно, поэтому показатель выживаемости без прогрессирования у них был выше, чем у пациентов, которым лечение назначалось немедленно.

Возможен ли перерыв в проведении таргетной терапии больным мПКР? D.H. Коо и соавт. положительно ответили на этот вопрос. Участники ретроспективного исследования, у которых был достигнут либо объективный ответ, либо стабилизация болезни, впоследствии по разным причинам не получали никакого лечения. Медиана наблюдения составила 57 месяцев. Отдаленные результаты оказались сопоставимы с результатами, полученными при непрерывном лечении препаратами. Скорее всего это говорит о том, что у пациентов с мПКР, достигших контроля над опухолью, перерыв в лечении допустим, особенно при явлениях высокой токсичности.

По мнению профессора В.Б. Матвеева, удаление солитарных или единичных метастазов на различных этапах лечения можно рассматривать как лечебный подход в отобранной группе больных ПКР с хорошим прогнозом. Это подтверждают результаты одноцентрового ретроспективного исследования H. Fukuda и соавт. Согласно полученным данным, выполнение метастазэктомии приводило к увеличению выживаемости в 73% случаев по сравнению с 23% случаев в группе пациентов без метастазэктомии.

На сегодняшний день данных об эффективности таргетной терапии у больных несветлоклеточным ПКР недостаточно. Особый интерес в связи с этим представляют новые сведения о возможностях лекарственного подхода в таких случаях. В международном исследовании фазы II ASPEN trial A.J. Armstrong и соавт. сравнивали эффективность сунитиниба и эверолимуса в терапии 108 пациентов с несветлоклеточным мПКР. Медиана наблюдения составила 18 месяцев. Сунитиниб показала преимущество перед эверолимусом в отношении выживаемости без прогрессирования у больных несветлоклеточ-

Онкология



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

точным мПКР, за исключением пациентов с неблагоприятным прогнозом и хромофобным вариантом рака почки. У них эверолимус был эффективнее.

Завершая выступление, докладчик коснулся и такого важного вопроса, как влияние статинов у больных раком предстательной железы и другими онкологическими заболеваниями на выживаемость. Проведенный R.R. McKay и соавт. ретроспективный анализ 4736 пациентов с мПКР, получавших лечение в рамках исследований фаз II и III, показал, что использование статинов может улучшать показатели выживаемости пациентов с мПКР на фоне применения таргетной терапии. На основании этого можно рекомендовать пациентам, принимающим статины, не прерывать терапию этими препаратами.

Рак предстательной железы

Бесспорно, раннее обнаружение злокачественных новообразований предстательной железы должно способствовать снижению показателя смертности от данного заболевания и уменьшению затрат государства на лечение больных. Как отметил заместитель директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ, свою лепту в решение этих задач вносит скрининг рака предстательной железы (РПЖ).

S. Carlsson и соавт. сравнивали эффективность скрининга приблизительно у 3500 мужчин в возрасте 50–54 лет, входивших в Гетеборгскую группу, и эффективность скрининга у 4000 мужчин из контрольной группы (г. Мальмо). Медиана наблюдения превышала 17 лет. Исследование показало, что частота выявления РПЖ в группе скрининга была в два раза выше, чем в группе контроля, а смертность ниже на 57 случаев на 100 000 мужчин.

Следовательно, мероприятия по ранней диагностике в подгруппе мужчин более молодого возраста оправданы с точки зрения выраженного снижения показателя смертности от РПЖ.

Отягощенная наследственность – один из факторов риска развития РПЖ. Эпидемиологическое исследование M. Randazzo и соавт., включавшее порядка 5000 мужчин в возрасте 61 года, подтвердило значение семейного анамнеза как одного из наиболее достоверных факторов риска РПЖ. В группе пациентов с РПЖ в семейном анамнезе частота выявления этого заболевания была на 6% выше, чем в группе пациентов без РПЖ в семейном анамнезе.

Как известно, прием низких доз аспирина считается одним из популярных методов профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. В популяционном исследовании C. Scriver и соавт., включавшем 37 000 мужчин из исследуемой группы и более 185 000 мужчин из контрольной группы, оценивалось влияние аспирина на риск развития РПЖ. Показано, что прием аспирина в низких дозах не влияет на риск развития РПЖ, а очень длительный прием аспирина (более десяти лет) приводит к снижению подобного риска.

Весьма интересными представляются данные популяционного исследования M. Rieken и соавт. по оценке влияния табакокурения и его прекращения на риск биохимического рецидива РПЖ у курящих больных (33,5%) и бросивших курить (31,6%) по сравнению с некурящими (34,9%). Биохимический рецидив РПЖ чаще развивался у курящих и бросивших курить, чем у некурящих, а отказ от курения на протяжении более десяти лет снижал риск развития биохимического рецидива РПЖ.

S. Punnen и соавт. в ходе многоцентрового исследования прогностической роли кал-

ликреиновой панели маркеров определяли предсказательную способность панели в выявлении морфологически агрессивных форм РПЖ. В исследовании участвовали 1012 пациентов из 26 исследовательских центров США, из них у 26% выявлены опухоли низкой степени дифференцировки. Полученные данные подтвердили высокую предсказательную ценность калликреиновой панели маркеров в выявлении морфологически агрессивных форм РПЖ.

Несколько исследовательских работ посвящено анализу и роли мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) в определении клинически значимых форм РПЖ.

В исследовании J. Thompson и соавт. сравнивали мультипараметрическую МРТ с трансперинеальной template-биопсией для определения клинически значимого РПЖ. Отмечены более высокая чувствительность мультипараметрической МРТ и возможность ее использования для более качественного отбора кандидатов на проведение биопсии. Исследование R. Daniel и соавт. продемонстрировало, что мультипараметрическую МРТ можно с успехом применять у больных РПЖ, находящихся под активным наблюдением, с целью выбора пациентов, наиболее подходящих для отсроченного лечения.

Профессор Б.Я. Алексеев проанализировал последние тенденции в хирургическом лечении РПЖ, представив результаты исследования F. Abdollah и соавт. по оценке эффективности выполнения робот-ассистированной радикальной простатэктомии у больных РПЖ высокого риска. 1100 пациентам высокого риска была проведена робот-ассистированная радикальная простатэктомия. Медиана наблюдения составила 48,5 месяца. Согласно полученным данным, семилетняя выживаемость без биохимического рецидива имела

Онкология



X Юбилейный конгресс Российского общества онкологов

место в 56% случаев, семилетняя выживаемость без клинического рецидива – в 91% случаев. Наилучшие результаты были получены у больных с суммой баллов по шкале Глисона ≤ 6 .

В многоцентровой анализ результатов хирургического лечения больных высокого и очень высокого риска прогрессирования, проведенный М. Bianchi и соавт., были включены порядка 7600 пациентов с РПЖ из 14 центров. Медиана наблюдения составила 13,6 месяца. Анализ показал, что общая пятилетняя выживаемость отмечалась в 76% случаев, десятилетняя – в 55,7%, 15-летняя – в 44% случаев. Показатели опухоль-специфической выживаемости составили 84,2% (пять лет) и 70,5% случаев (десять и 15 лет). При этом РПЖ был основной причиной смерти в подгруппе больных в возрасте до 70 лет, что подтверждает необходимость проведения активного хирургического лечения у пациентов более молодого возраста.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) наряду с хирургическим лечением считается одним из радикальных методов терапии локализованного и местнораспространенного РПЖ.

J.W. Morris и соавт. сравнивали эффективность лучевой терапии с эскалацией дозы с эффективностью сочетанной лучевой терапии (ДЛТ + низкодозовая брахитерапия) у пациентов с локализованным РПЖ неблагоприятного прогноза. Среднее время наблюдения – 6,5 года. Доказано достоверное преимущество сочетанной лучевой терапии в увеличении безрецидивной выживаемости больных.

В ходе рандомизированного исследования J.M. Michalski и соавт. определяли эффективность эскалации суммарной очаговой дозы (СОД) ДЛТ с 70,2 до 79,2 Гр при локализованном РПЖ с хорошим прогнозом. Эскалация дозы до 79,2 Гр приводила

к увеличению безрецидивной выживаемости по уровню простатспецифического антигена (ПСА), но не влияла на общую выживаемость, которая была сопоставимой в обеих группах.

В популяционном исследовании А. Kolbasi и соавт. оценивалось влияние эскалации СОД ДЛТ на показатели общей выживаемости при РПЖ без метастазов. С этой целью были проанализированы порядка 33 000 случаев из национальной базы данных и сделан вывод, что эскалация дозы приводит к увеличению выживаемости в группе умеренного и высокого риска прогрессирования. Рандомизированное исследование фазы III было посвящено оценке эффективности применения краткосрочной адъювантной гормональной терапии у больных промежуточного риска после ДЛТ. Медиана периода наблюдения составила 6,5 года. А. Nabid и соавт. констатировали, что проведение краткосрочной адъювантной гормональной терапии после ДЛТ у больных РПЖ промежуточного риска достоверно ассоциировано с увеличением безрецидивной выживаемости.

Эффективность адъювантной ДЛТ по сравнению с таковой отсроченной лучевой терапии после радикальной простатэктомии у больных с положительным краем после экстракапсулярной инвазии изучалась в метаанализе данных трех рандомизированных исследований – EORTC, ARO, SWOG. Метаанализ M.P. Shaiks и соавт. показал, что адъювантная ДЛТ увеличивает десятилетнюю выживаемость без метастазов, но не влияет на показатель общей выживаемости. Кроме того, токсичность 2-й степени и выше чаще наблюдается именно при адъювантной ДЛТ.

По мнению профессора Б.Я. Алексеева, весьма перспективным в отношении диагностики метастазов при развитии биохимического рецидива после ради-

кальной простатэктомии можно считать проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием галлия-68 (68 Ga) в качестве трассера. Исследование М. Tobias и соавт. показало, что ПЭТ с трассером 68 Ga имеет значительные преимущества перед ПЭТ с 11С-холлином в диагностике биохимического рецидива РПЖ.

Чтобы выяснить, приводит ли включение химиотерапии в схему лечения адъювантной гормональной терапией в комбинации с ДЛТ к улучшению выживаемости больных РПЖ высокого риска, было проведено рандомизированное исследование фазы III. Полученные в ходе исследования данные позволили М.Н. Sandler и соавт. сделать вывод, что назначение адъювантной гормональной терапии в комбинации с ДЛТ и с последующей химиотерапией приводит к улучшению общей выживаемости у больных локализованным РПЖ высокого риска.

Исследование А. Briganti и соавт. было посвящено изучению эффективности спасительной лимфаденэктомии у больных с биохимическим рецидивом РПЖ. Медиана времени наблюдения составила 51,4 месяца. Были получены весьма достойные показатели пятилетней выживаемости без биохимической прогрессии (48,8% случаев), пятилетней безрецидивной выживаемости (28,6%) и пятилетней опухоль-специфической выживаемости (86,8%) после проведения спасительной лимфаденэктомии 119 пациентам.

Назначение гормональной терапии оправдано не только при диссеминированном РПЖ, но и при местном прогрессировании заболевания после радикального лечения. В исследовании фазы III G.M. Duchesne и соавт. оценивали эффективность немедленной и отсроченной андрогендепривационной терапии у больных РПЖ с ростом ПСА



X Юбилейный конгресс Российского общества онкологов

после местного лечения. Исследование показало достоверное, хотя и незначительное преимущество немедленной гормонотерапии перед отсроченной в отношении шестилетней общей выживаемости пациентов (86 против 79%), а также в отношении риска местного рецидива, который был ниже в группе немедленной гормонотерапии.

В рандомизированном исследовании фазы III изучали эффективность непрерывной и интермиттирующей гормонотерапии у больных рецидивным или местнораспространенным РПЖ. Данные исследования продемонстрировали одинаковую эффективность интермиттирующего и непрерывного режимов. С. Schulman и соавт. не зафиксировали различий по показателям общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и качеству жизни пациентов.

По словам профессора Б.Я. Алексева, сегодня модной темой считается местное лечение больных РПЖ с наличием метастазов. В когортном исследовании с участием свыше 8000 больных метастатическим РПЖ (стадии M1a-c) 628 пациентов получали местное лечение. В первых трех группах риска местное лечение приводило к улучшению опухоль-специфической выживаемости на 14–29% по сравнению с группой контроля. Согласно данным мультивариантного анализа, местное лечение (простатэктомия или лучевая терапия) является независимым фактором прогноза, улучшающим опухоль-специфическую выживаемость.

В 2015 г. были опубликованы обновленные результаты французского рандомизированного исследования GETUG, в котором больным РПЖ назначали только гормонотерапию или гормонотерапию в комбинации с доцетакселом. Обновленные данные не продемонстрировали достоверного преимущества комбинированной

терапии в улучшении выживаемости пациентов, хотя показатели были лучше именно в этой группе.

В текущем году N. James и соавт. представили первые результаты исследования STAMPEDE с участием почти 3000 больных как метастатическим, так и неметастатическим РПЖ. Результаты касались сравнительного анализа выживаемости в четырех группах больных, получавших гормонотерапию, гормонотерапию и доцетаксел, гормонотерапию и золедроновую кислоту, гормонотерапию, доцетаксел и золедроновую кислоту. Период наблюдения в среднем составил 42 месяца. Преимущество в увеличении общей выживаемости до десяти месяцев принадлежало комбинации гормоно- и химиотерапии, которая увеличивалась до 22 месяцев в группе больных метастатическим РПЖ. Не случайно в обновленных рекомендациях Европейского общества медицинских онкологов это стандартный метод лечения или метод выбора у больных первичным метастатическим РПЖ.

Интересные результаты получены G.L. Lu-Yao и соавт. в исследовании, посвященном оценке эффективности комбинированной терапии статинами и метформином в сочетании с химиотерапией у больных метастатическим РПЖ. В группе пациентов, получавших комбинацию «статин + метформин» с доцетакселом, смертность от РПЖ была на 43% ниже, чем в группе пациентов, получавших монотерапию доцетакселом.

Лечение кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) является сложной проблемой. В исследовании E. Antonarakis и соавт. показано, что выявление AR-V7 в циркулирующих опухолевых клетках у больных метастатическим КРРПЖ не коррелирует с резистентностью к химиотерапии. Следовательно, сегодня AR-V7 – маркер, который позволяет стра-

тифицировать больных на группу, в которой можно с успехом применять антиандрогенную терапию, и группу, в которой предпочтительна химиотерапия.

В исследовании фазы III M.A. Carducci и соавт. изучали эффективность терапии тасквинимодом у больных КРРПЖ. В нем приняли участие 1245 больных метастатическим КРРПЖ из 240 исследовательских центров 37 стран. Данные исследования показали, что, несмотря на то, что тасквинимод приводил к увеличению выживаемости без прогрессирования, общая выживаемость достоверно не отличалась в группах тасквинимода и плацебо.

В исследовании COMET-1 M.R. Smith и соавт. сравнивали эффективность кабозантиниба с таковой преднизолона у больных КРРПЖ, ранее получавших доцетаксел и абиратерон и/или энзалутамид. Кабозантиниб не показал достоверного преимущества по общей выживаемости в сравнении с преднизолоном: медиана общей выживаемости на фоне терапии кабозантинибом составила 11 месяцев, на фоне применения преднизолона – 9,8 месяца.

Аналогичный результат был получен в исследовании COMET-2. E.M. Vash и соавт. изучали эффективность кабозантиниба и митоксантрона/преднизолона у больных КРРПЖ со средним или тяжелым болевым синдромом и предшествующей химиотерапией. Медиана общей выживаемости в группе терапии кабозантинибом составила девять месяцев, в группе митоксантрона/преднизолона – 7,9 месяца. Важно и то, что уменьшение болевого синдрома не отличалось в данных группах.

Таким образом, препараты тасквинимод и кабозантиниб не будут применяться в отечественной клинической практике для лечения КРРПЖ, резюмировал профессор Б.Я. Алексеев.

Онкология



Рак мочевого пузыря

По словам заведующего отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба, д.м.н., профессора Олега Борисовича КАРЯКИНА, до сих пор диагностические ошибки как в оценке местного распространения рака мочевого пузыря (РМП), так и в поражении лимфоузлов затрудняют выбор адекватной тактики лечения.

Одним из новых методов диагностики РМП считается цистоскопия с использованием технологии NBI, призванная увеличить процент выявления небольших образований, которые могут быть пропущены при световой цистоскопии. Целью исследования R. Giulianelli и соавт., включавшего 797 пациентов для последующего проведения биполярной трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря, стала оценка специфичности и чувствительности метода «NBI + световая цистоскопия». Согласно полученным данным, с помощью NBI были определены 234 подозрительных участка, не видимых при световой цистоскопии, у 127 пациентов (12%) после ТУР выявлены опухоли мочевого пузыря.

Исследование J. Rollberg и соавт. продемонстрировало, что ПЭТ/КТ с ФДГ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой) улучшает стадирование больных с высоким риском мышечно-инвазивного РМП перед радикальной цистэктомией. В связи с уточнением стадии у 27% из 103 больных с высоким риском инвазивного РМП был изменен план лечения.

Последнее время в качестве нового прогностического маркера рассматривается соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR), увеличение которого ассоциируется с плохой общей выживаемостью и опухоль-ассо-

циированной выживаемостью. Значение этого соотношения пока недостаточно хорошо изучено у больных немышечно-инвазивным РМП.

Согласно исследованию V. Favilla и соавт., в период наблюдения частота рецидивов у больных немышечно-инвазивным РМП при $NLR < 3$ составила 23,3%, частота рецидивов при $NLR > 3$ – 37,9%. Однако связи между частотой прогрессирования заболевания и увеличением показателя NLR не выявлено. По мнению профессора О.Б. Карякина, данное соотношение можно принять как простой показатель прогноза течения заболевания и в соответствии с ним принимать тактические решения по профилактике.

Сегодня в ходе множества исследований изучают эффективность ряда препаратов в качестве химиотерапии второй линии при неэффективности БЦЖ-терапии. В исследовании R. Steinberg и соавт. оценивалась эффективность последовательного введения гемцитабина и доцетаксела в качестве спасительной терапии 45 больным немышечно-инвазивным РМП. Исследование показало эффективность такой схемы лечения: у 66% больных рецидив отсутствовал в течение четырех месяцев, у 54% – в течение года, у 34% – в течение двух лет. Только десяти пациентам была проведена цистэктомия.

Является ли БЦЖ-терапия эффективным методом лечения больных с высоким риском немышечно-инвазивного РМП? Чтобы ответить на этот вопрос, S.M. Di Stasi и соавт. провели сравнительное исследование, в котором пациентам одной группы назначали курс БЦЖ в виде инфузии, пациентам другой – БЦЖ в виде инфузии в комбинации с митомицином. Срок наблюдения составил 121 месяц. Комбинированная терапия продемонстрировала преимущество перед монотерапией: рецидив за-

болевания в группе комбинации «БЦЖ + митомицин» отмечался через 62 месяца, в группе БЦЖ-терапии – через 45 месяцев.

Пока не существует однозначного мнения в отношении хирургического или консервативного метода лечения больных с опухолями T1G3 при переходноклеточном РМП. Данные исследования B. Schnevoigt и соавт. показали, что отсрочка проведения радикальной цистэктомии у больных переходноклеточным РМП с опухолями T1G3 коррелирует с плохим прогнозом.

Вовлечение шейки мочевого пузыря при поверхностном раке РМП можно рассматривать как негативный прогностический фактор: мультивариационный анализ T. Fujii и соавт. продемонстрировал, что локализация опухоли в шейке мочевого пузыря в 8,5% случаев приводит к прогрессированию заболевания. По мнению докладчика, это следует учитывать при выполнении ранней радикальной операции.

Один из обсуждаемых сегодня вопросов касается целесообразности немедленного однократного введения химиопрепаратов после ТУР. Системный обзор и метаанализ R.J. Sylvester и соавт. 11 рандомизированных исследований по оценке эффективности однократной немедленной инстилляцией химиопрепаратов после ТУР по сравнению с эффективностью ТУР у больных уротелиальным РМП с опухолями pTа–pT1 позволили сделать вывод о преимуществе однократной инстилляцией химиопрепаратов после ТУР в снижении частоты рецидивов перед ТУР.

С помощью инстилляцией химиопрепаратов удалось снизить относительный риск рецидива на 35%, а частоту рецидива в течение пяти лет – с 58 до 44%. Наиболее эффективным оказалось введение химиопрепаратов в первые два часа. Инстилляцией



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

не влияли на снижение частоты рецидива в случае более одного рецидива в течение года и при индексе рецидива по опроснику EORTC ≥ 5 .

Оценке безопасности спасительной роботической цистэктомии у 23 больных мышечно-инвазивным РМП с предшествующим неэффективным хирургическим лечением или лучевой терапией было посвящено исследование N. Srikischen и соавт. Результаты показали, что данный метод лечения характеризуется хорошим профилем безопасности у больных мышечно-инвазивным РМП с рецидивом после лучевой терапии или хирургического лечения. Аналогичные данные были получены в исследовании A.S. Zakaria и соавт., посвященном применению спасительной цистэктомии у больных мышечно-инвазивным РМП с рецидивом заболевания после лучевой терапии.

Саркопения есть потеря скелетных мышечных масс, которая ассоциируется с низкой опухоль-специфической и общей выживаемостью. Последнее время все больше исследований посвящается оценке саркопении как предиктора ответа на проведение хирургического или консервативного лечения. Так, P. Zlivas и соавт. показали, что саркопения может рассматриваться как предиктор ответа и исхода после неoadъювантной химиотерапии и радикальной цистэктомии у больных мышечно-инвазивным РМП.

Существует ли мышечно-инвазивный рак низкого риска? Принято считать, что опухоль T2 благоприятна для проведения радикальной цистэктомии. Однако в одном из исследований был выделен высокий риск опухоли со стадией T2 – это предоперационный гидронефроз или ТУР, где в препарате лимфогенная инвазия или есть смешанная гистология. Согласно данным, полученным E.J. Pietras,

двух- и пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость у больных с опухолями T2 низкого риска на 20% превышала таковую у больных с опухолями T2 высокого риска.

Оценке возможных сроков появления рецидивов после проведения радикальной цистэктомии у больных РМП было посвящено исследование M. Moschini и соавт. В нем приняли участие 1250 пациентов после радикальной цистэктомии по поводу РМП. Средний срок наблюдения составил 106 месяцев. Рецидив заболевания отмечался у 416 участников исследования: у 55% – через 12 месяцев, у 37,5% – в течение 60 месяцев, у 7,7% – после 60 месяцев. Быстрее всего рецидив проявлялся в области таза (десять месяцев), в брюшной полости и лимфоузлах (17 месяцев). По словам профессора О.Б. Карякина, это руководство к действию и свидетельство возможности проведения адъювантной химиотерапии.

Приведенные J. Collins и соавт. онкологические результаты полностью интракорпоральной робот-ассистированной цистэктомии показали хорошую эффективность метода: показатели трехлетней безрецидивной опухоль-специфической и общей выживаемости составили 73–75%. Согласно мультивариационному анализу, плохой прогноз отмечался при выходе в клетчатку и поражении лимфоузлов.

В исследовании D. Nguyen и соавт. были проанализированы различия в локализации рецидивов между больными после открытой и робот-ассистированной цистэктомии. Поражение лимфоузлов за пределами таза при открытой цистэктомии выявлено в четырех случаях из 26, при робот-ассистированной – в десяти случаях из 43, карциноматоз брюшины при открытой операции – в двух случаях из 26, при робот-ассистированной – в девяти случаях из 43.

В настоящее время идет поиск наиболее оптимального препарата для второй линии терапии больных метастатическим РМП. В октябре 2014 г. J. Bellmant и соавт. начали рандомизированное исследование фазы III по оценке эффективности и безопасности ингибитора PD-1 Pembrolizumab против паклитаксела, доцетаксела и винфлунина у 470 пациентов с ранее леченным метастатическим РМП. Критерии оценки – общая выживаемость и опухоль-специфическая выживаемость пациентов.

Продолжаются дискуссии о целесообразности проведения адъювантной химиотерапии у больных высокого риска рецидива заболевания после радикальной цистэктомии. В одном из последних исследований M.D. Gaisky и соавт., посвященных оценке эффективности адъювантной химиотерапии у больных высокого риска рецидива после радикальной цистэктомии в сравнении с радикальной цистэктомией, показано преимущество в выживаемости больных, получавших адъювантную химиотерапию после радикальной цистэктомии. Следует отметить, что лечение в большинстве случаев проводили у более молодых пациентов с хорошим статусом активности, удовлетворительной функцией почек.

Накоплен опыт по проведению метастазэктомии у больных уротелиальным раком. В. Faltas и соавт. в исследовании эффективности метастазэктомии у пожилых пациентов с уротелиальным раком показали, что средняя выживаемость после первой метастазэктомии составляет 55 месяцев.

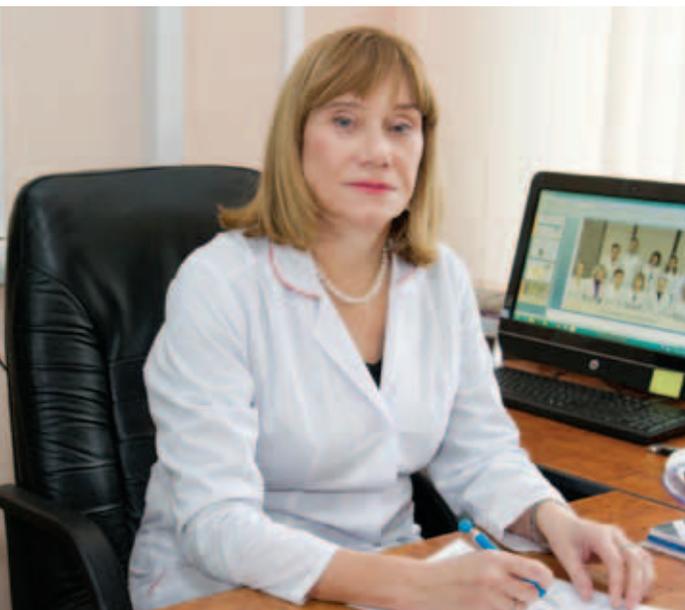
«Борьба идет до конца, и даже такие отдаленные серьезные локализации метастазов, как мозг и печень, не являются противопоказанием к выполнению этих операций», – подчеркнул профессор О.Б. Карякин в заключение. ☺

Подготовила С. Евстафьева

Онкология



Антипролиферативная активность аналогов соматостатина при НЭО



Нейроэндокринные опухоли (НЭО) как гетерогенная группа опухолей требуют дифференциального подхода к выбору лечения и комбинации препаратов. В рамках Первого онкологического форума Юга России (Ялта, 8 сентября 2015 г.) на секции, посвященной современным стандартам лечения НЭО, заведующая отделением химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Вера Андреевна ГОРБУНОВА представила доклад об антипролиферативной активности аналогов соматостатина при НЭО. Она рассказала о современном алгоритме лечения метастатических НЭО, проанализировала данные исследований эффективности и безопасности монотерапии аналогами соматостатина при высокодифференцированных НЭО.

Градация подходов к лекарственной терапии нейроэндокринных опухолей (НЭО) зависит от степени их пролиферативной активности. Индекс пролиферации Ki-67 определяется в ходе иммуногистохимического исследования клеток опухоли и для высокодифференцированных опухолей, которые даже при наличии метастазов прогрессируют очень медленно, составляет 1–20%.

Согласно алгоритму лечения метастатических НЭО, после хирургического вмешательства пациентам показана адъювантная био- и химиотерапия. Методом консервативного лечения наиболее высокодифференцированных опухолей (по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – 1, Ki-67 < 2%) считается биотерапия, предусматривающая применение аналогов соматостатина, интерферонов альфа и их комбинации, а также комбинации аналогов соматостатина и новых таргетных

препаратов – эверолимуса и сунитиниба. Последний показан при НЭО поджелудочной железы (ПЖ). Эверолимус может применяться в лечении опухоли любой локализации. При менее высокодифференцированных или умеренно дифференцированных НЭО (ВОЗ – 1–2, Ki-67 – 2–20%) используют схемы, включающие стрептозотин. Данный препарат не зарегистрирован в России, но имеется средство из той же группы нитрозопроизводных – Араноза, которое применяется в комбинации с другими препаратами при химиотерапии НЭО. Химиотерапия цитостатическими препаратами назначается и в случае низкодифференцированных НЭО (ВОЗ – 3, Ki-67 > 20%). Основная схема – цисплатин + эпопозид или цисплатин + иринотекан, альтернативная – темозоломид + капецитабин + бевацизумаб.

Препаратами выбора при биотерапии НЭО после хирургического вмешательства считаются аналоги

соматостатина, представителями которых являются октреотид (Сандостатин® ЛАР) и ланреотид (Соматулин® Аутожель®).

Первоначально Сандостатин применяли для уменьшения клинических симптомов функционирующих НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например при карциноидном синдроме, коррекции нарушенного электролитного баланса, особенно у пациентов с гормональным синдромом НЭО. Кроме того, его назначали пациентам с метастатическими НЭО ЖКТ с большим объемом опухолевой массы, а также в целях предупреждения карциноидного криза (предоперационное назначение). Терапия Сандостатином позволяла значительно улучшать пятилетнюю выживаемость пациентов с распространенными НЭО ЖКТ: если до применения препарата она составляла 18%, то на фоне его применения возрастала до 67%.

Сандостатин характеризуется прямыми и непрямыми антипролифера-



Первый онкологический форум Юга России

тивными эффектами¹. В свое время был проведен ряд исследований эффективности препарата у пациентов с прогрессирующими НЭО ЖКТ. Полученные данные подтвердили его противоопухолевую активность. Следует отметить, что клинические исследования антипролиферативной активности аналогов соматостатина имели и слабые стороны: исследования были одноцентровыми и несравнительными, с включением небольшого числа пациентов с НЭО ЖКТ различной локализации, как правило получавших предшествующее лечение.

Более весомые доказательства антипролиферативного эффекта Сандостатина ЛАР получены в исследовании PROMID². В этом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали влияние Сандостатина ЛАР на контроль опухолевого роста у 85 пациентов с метастатическими высокодифференцированными НЭО средней кишки (тонкая кишка, червеобразный отросток и восходящая ободочная кишка) из 18 медицинских центров Германии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. 42 из них составили группу Сандостатина ЛАР 30 мг один раз в 28 дней (внутримышечно), 43 – группу плацебо (внутримышечно). Лечение осуществлялось до прогрессирования, подтвержденного результатами компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии, или до смерти. Данные показали, что по сравнению с плацебо Сандостатин[®] ЛАР более значимо увеличивает медиану времени до прогрессирования: в группе Сандостатина ЛАР она составила 14,3 месяца, в группе плацебо – 6 месяцев (отношение рисков (ОР) 0,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,59; $p = 0,000072$). Функци-

онально активные и неактивные опухоли реагировали на терапию аналогичным образом. Итак, исследование PROMID подтвердило антипролиферативный эффект Сандостатина ЛАР.

Еще один представитель аналогов соматостатина – Соматулин[®] Аутожел[®] (ланреотид). Оценке антипролиферативного влияния ланреотида (Соматулина Аутожел[®]) на НЭО ПЖ и ЖКТ было посвящено международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое базовое исследование фазы III CLARINET³. Первичной конечной точкой в исследовании являлось сравнение влияния препарата Соматулин[®] Аутожел[®] в дозе 120 мг с плацебо на показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО в течение 96 недель после первой инъекции.

В исследовании участвовали 204 пациента, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу Соматулина Аутожел[®] 120 мг ($n = 101$) (одна глубокая подкожная инъекция в 28 дней) и группу плацебо (глубокая подкожная инъекция) ($n = 103$).

Критериями включения в базовое исследование фазы III при НЭО ПЖ и ЖКТ стали:

- возраст 18 лет и старше;
- спорадические нефункционирующие НЭО (в том числе гастриномы, хорошо контролируемые с помощью ингибиторов протонной помпы, и НЭО из неизвестных источников);
- метастатические и/или местнораспространенные нерезектабельные НЭО;
- высоко или умеренно дифференцированные НЭО;
- опухоли, поддающиеся оценке согласно критериям RECIST 1.0 (централизованная оценка);

- Ki-67 < 10% или митотический индекс ≤ 2 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа ($\times 400$);
- оценка скинтиграфии рецепторов соматостатина по шкале Креннинга ≥ 2 -й степени поглощения в течение предшествующих 6 месяцев (от однородного до неоднородного поглощения);
- оценка общего состояния по шкале ECOG/ВОЗ ≤ 2 (есть симптомы заболевания, но ближе к норме – более 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе).

Первичной конечной точкой была ВБП. Прогрессирование заболевания оценивали централизованно с помощью RECIST 1.0, анализ ВБП проводили в зависимости от источника опухоли, стадии заболевания и объема опухоли.

Вторичными конечными точками являлись, в частности, ВБП на 48-й и 96-й неделе, время до прогрессирования опухоли, качество жизни, уровни хромогранина А, переносимость и общая выживаемость.

Результаты исследования продемонстрировали достоверное увеличение ВБП в группе Соматулина Аутожел[®] по сравнению с группой плацебо (ОР 0,47; 95% ДИ 0,30–0,73; $p < 0,001$) (рис. 1).

Данные показали, что при оценке на 24-м месяце лечения ВБП в группе Соматулина Аутожел[®] составила 62%, в группе плацебо – 22%. Медиана выживаемости была достигнута только в группе плацебо и составила 18 месяцев (95% ДИ 12,1–24,0).

Статистически достоверная разница более значимого увеличения ВБП на фоне применения Соматулина Аутожел[®] по сравнению с плацебо была получена и в подгруппе пациентов с НЭО средней кишки и ПЖ.

¹ Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.

² Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 28. P. 4656–4663.

³ Caplin M.E., Pavel M., Cwikla J.B. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 3. P. 224–233.

Онкология



Первый онкологический форум Юга России

CLARINET – единственное клиническое исследование НЭО, включавшее широкую выборку НЭО ПЖ и ЖКТ и других локализаций, а также нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли (ГЭП-НЭО) 1–2-й степени (Ki-67 до 10%). Учитывались такие параметры, как происхождение опухоли, степень ее дифференцировки (Grade) и опухолевое поражение печени (ОПП). В частности, на долю НЭО ПЖ пришлось 46%, НЭО средней кишки – 36%, НЭО задней кишки – 7%. Grade 1 (высокая степень дифференцировки опухоли) имела место в 69% случаев, Grade 2 (умеренная степень) – в 30%. У значительной части больных (34%) ОПП превышало 25%. Исход-

ные характеристики были высоко сопоставимы между двумя группами, за исключением пациентов с ОПП > 25%, доля которых в группе Соматулина Аутожель® была выше (34%), чем в группе плацебо (12%). Согласно полученным данным, Соматулин® Аутожель® значительно увеличивает медиану ВБП у пациентов с ГЭП-НЭО, снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 53% по сравнению с плацебо при оценке на 24-м месяце терапии (рис. 2).

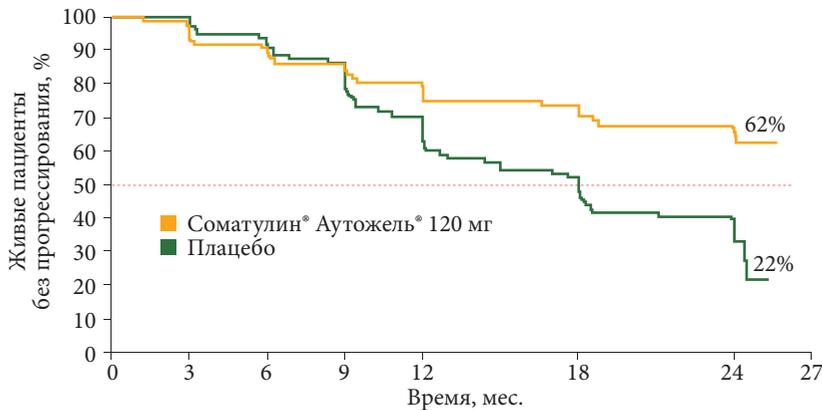
Несмотря на то что снижение риска прогрессирования заболевания или смерти было продемонстрировано на 24-м месяце, достоверная разница наблюдалась уже на 12-м месяце лечения (рис. 3).

Соматулин® Аутожель® на 12-м месяце терапии вдвое снижал риск прогрессирования опухоли или смерти по сравнению с отсроченной терапией и на 2/3 – на 24-м месяце. Преимущество Соматулина Аутожель® продемонстрировано во всех релевантных подгруппах, за исключением малочисленной подгруппы с опухолью задней кишки.

Результаты исследования CLARINET свидетельствуют о целесообразности применения препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг в целях опухолевого контроля ГЭП-НЭО и ставят под сомнение наблюдательный подход к лечению, поскольку плацебо можно рассматривать как суррогатный вариант отсроченной терапии. Исследование CLARINET не выявило нарушений качества жизни в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо: оценка качества жизни показала отсутствие значимых различий между подгруппами. Это доказывает положительное соотношение профиля «польза/риск» для Соматулина Аутожель® 120 мг и подтверждает место данного препарата в ряду ранней терапии в алгоритме лечения пациентов с ГЭП-НЭО.

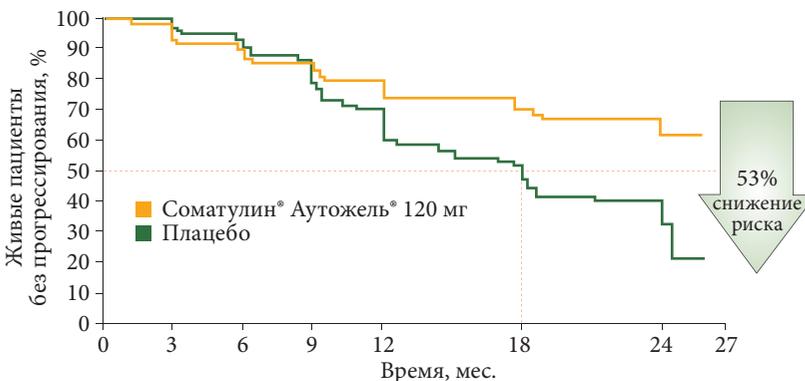
Препарат Соматулин® Аутожель® продемонстрировал хорошую переносимость у участников исследования, аналогичную плацебо: в группе активной терапии любые нежелательные явления фиксировались в 89% случаев, в группе плацебо – в 93%. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема препарата, были диарея (26%), абдоминальные боли (14%) и холелитиаз (10%). При этом любые серьезные нежелательные явления в группе Соматулина Аутожель® зафиксированы в 25%, в группе плацебо – в 31% случаев.

Если сравнить исходные характеристики исследований PROMID и CLARINET, более масштабным и доказательным выглядит исследование CLARINET. Например, в международном исследовании CLARINET участвовали 204 пациента из медицинских центров 14 стран, в национальном исследовании PROMID – 85 пациентов из медицин-



Соматулин® Аутожель® 120 мг: 32 события/101 пациент. Медиана ВБП не достигнута к 24 месяцам. Плацебо: 60 явлений/103 пациента. Медиана ВБП 18 месяцев (95% ДИ 12,1–24,0). ОР 0,47 (95% ДИ 0,30–0,73), $p < 0,001$.

Рис. 1. CLARINET: достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования при применении Соматулина Аутожель® по сравнению с плацебо



Соматулин® Аутожель®: 65% пациентов живы и без прогрессирования на 24-м месяце. Плацебо: 33% пациентов живы и без прогрессирования на 24-м месяце.

Рис. 2. Соматулин® Аутожель® 120 мг снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 53% по сравнению с плацебо

Онкология



Первый онкологический форум Юга России

ских центров Германии. Исследование CLARINET выгодно отличалось от исследования PROMID главными конечными точками, статусом функционирующей опухоли. Так, в исследовании CLARINET включали пациентов только с нефункционирующими опухолями, что позволяло оценить именно противоопухолевый эффект аналога соматостатина, но не противогормональный.

Исследование CLARINET отличается от исследования PROMID широкой выборкой НЭО ПЖ и ЖКТ, а также других локализаций, учетом степени дифференцировки опухоли и ОПП, включением более трети пациентов с опухолями высокой пролиферативной активности, для которых прежде всего важен антипролиферативный эффект аналога соматостатина.

Базовое исследование CLARINET фазы III получило продолжение в открытом продленном исследовании CLARINET (OLE). Пациенты из базового исследования могли войти в одногрупповую продленную фазу. В исследовании OLE участвовали 41 пациент из группы Соматулина Аутожель® и 47 – из группы плацебо. Все участники получали терапию Соматулином Аутожель® 120 мг (одна глубокая подкожная инъекция в 28 дней) до выхода из исследования или его прекращения (ожидаемая максимальная длительность – 5 лет). Цель открытого продленного исследования – изучить долгосрочную безопасность и дополнительно оценить эффективность лечения пациентов с нефункционирующими ГЭП-НЭО.

В ходе исследования OLE продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечило долгосрочные преимущества в рамках ВВП (рис. 4)⁴. Медиа ВВП составила 32,8 месяца. Тем самым исследование OLE расширило доказательные данные исследования CLARINET без каких-либо новых рисков в отношении безопасности.

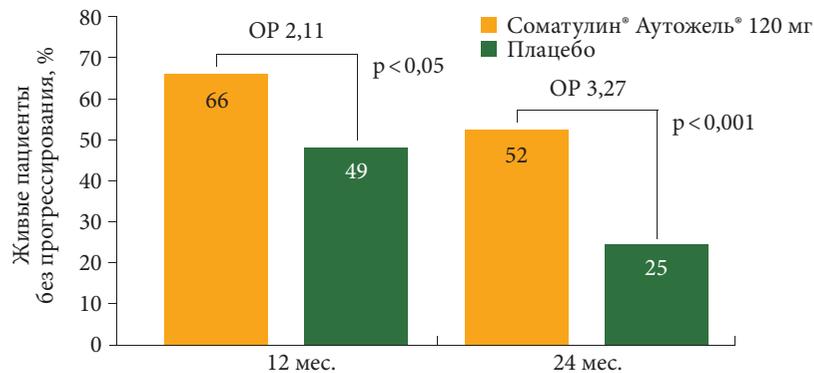
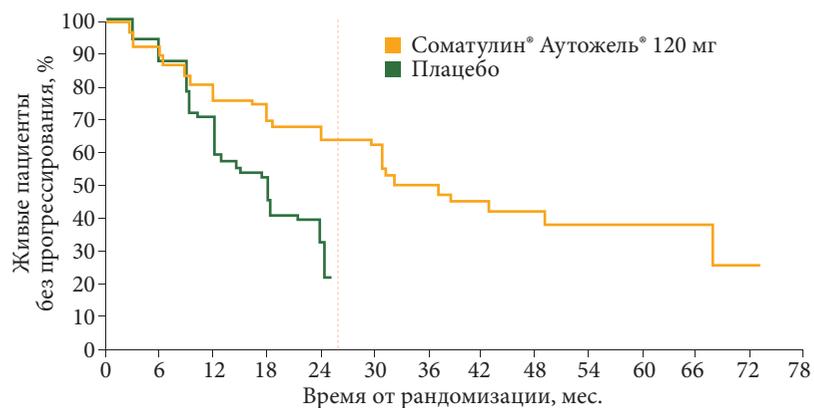


Рис. 3. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 24-м месяце, достоверная разница – на 12-м месяце



41 пациент со стабильным заболеванием на фоне получения ланреотида в основном исследовании был переведен в OLE. Медиа ВВП для Соматулина Аутожель® 120 мг была достигнута на 33-м (32,8) месяце. 47 пациентов из группы плацебо были переведены в OLE и начали получать ланреотид. Медиа до следующего эпизода прогрессирования составила 14 месяцев.

Рис. 4. Продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечило долгосрочные преимущества в рамках ВВП

Исследование CLARINET OLE подтвердило известный профиль безопасности препарата Соматулин® Аутожель®. Любые серьезные нежелательные явления в группе продолживших терапию препаратом (LAN-LAN) имели место в 22% случаев, в группе начавших терапию Соматулином Аутожель® (PBO-LAN) – в 21%. Связанные с терапией нежелательные явления более чем у 5% пациентов, такие как диарея, в группе LAN-LAN отмечались в 5% случаев, в группе PBO-LAN – в 21%.

Таким образом, препарат Соматулин® Аутожель® 120 мг в исследовании НЭО ПЖ и ЖКТ демонстрирует:

✓ 53%-ное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти;

- ✓ достоверное увеличение медианы ВВП в сравнении с отсроченной терапией;
- ✓ положительное влияние на медиану ВВП независимо от источника опухоли, степени опухолевого процесса и опухолевой нагрузки печени;
- ✓ стойкое положительное влияние на ВВП при длительной терапии;
- ✓ контроль опухолевого процесса уже к 12-му месяцу без нарушения качества жизни.

Кроме того, ежемесячные глубокие подкожные инъекции готового к использованию препарата в уникальной лекарственной форме обеспечивают доставку полной дозы. ☺

⁴ Caplin M.E., Ruzniewski P.B., Pavel M.E. et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: The CLARINET extension study // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 5S. Abstr. 4107.

Онкология



Выбор первой линии терапии НМРЛ с частыми мутациями гена EGFR

Рак легкого остается лидирующей причиной летальности от онкологических заболеваний в мире. Своевременно проведенная адекватная химиотерапия способствует увеличению выживаемости, улучшению контроля симптомов заболевания и качества жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – наиболее распространенной формой рака легкого. Современные методы диагностики помогают выявлять активирующие мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), что в свою очередь позволяет сделать правильный выбор таргетной терапии. На симпозиуме, состоявшемся в рамках Первого онкологического форума Юга России, заведующий отделением клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина, директор Центра инновационных технологий в онкологии, д.м.н., профессор Константин Константинович ЛАКТИОНОВ проанализировал возможности первой линии терапии НМРЛ с мутациями гена EGFR, в частности таргетной терапии НМРЛ EGFRM+, характеризующейся клинической активностью в отношении частых мутаций гена EGFR.



Применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в качестве первой линии терапии НМРЛ улучшает показатели объективного ответа и результаты выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией¹. Назначая первую линию химиотерапии, необходимо помнить о возможном длительном эффекте ИТК. Если на фоне стандартной химиотерапии выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет около семи месяцев после начала терапии, то при использовании ИТК, в частности ИТК второго поколения – афатиниба при частых мутациях (Del19/L858R), ВБП впервые достигла 13,6 месяца^{1,2}. Рациональная тактика лекарственной терапии у больных НМРЛ с активирующими мутациями EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпи-

дермального фактора роста) заключается в применении ИТК в первой линии терапии при частых мутациях гена EGFR. Применение ИТК в первой линии терапии НМРЛ с мутациями EGFR обеспечивает двукратное увеличение продолжительности жизни при метастатическом или местнораспространенном НМРЛ. EGFR является представителем семейства рецепторов ErbB: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) и Her 4 (ErbB-4). Мутации гена, влияющие на экспрессию белка EGFR или его активность, могут приводить к нерегулируемой пролиферации и малигнизации клеток. Среди них наиболее распространены делеция в 19-м экзоне (Del19) – 50% всех мутаций EGFR и точечные замены в 21-м экзоне (L858R) – 40% мутаций. Их частота варьирует от 10–15% в европейской до

40–45% в азиатской популяции больных аденокарциномой легкого. Определение статуса EGFR – неотъемлемый компонент диагностики не только аденокарциномы легкого, но и адено-плоскоклеточных форм. При их выявлении рациональным считается назначение ИТК EGFR. В рандомизированных исследованиях III фазы LUX-Lung 3 и LUX-Lung 6 сравнивали эффективность необратимого ингибитора ИТК афатиниба с эффективностью стандартной химиотерапии первой линии при НМРЛ с мутациями гена EGFR. В исследование были включены больные аденокарциномой легкого с функциональным статусом 0–1 по шкале ECOG, стадиями IIIB/IV, наличием мутаций гена EGFR, отсутствием предшествующей химиотерапии или терапии ИТК EGFR.

¹ Yang J., Sequist L., Schuler M. et al. Overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring common (del19/L858R) EGFR mutations: pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-lung 3 and LUX-lung 6) comparing afatinib with chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32(5s). Abstr. 8004.

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. Vol. 31. № 27. P. 3327–3334.

ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии
1-й линии местнораспространенного или
метастатического НМРЛ с мутациями EGFR^{1,2}

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (OS) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁴
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией пеметрексед/цисплатин у пациентов с частой мутацией del19⁴



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 дималеат. **Фармакогруппа.** Противоопухолевое средство – протенингибитор тирозинкиназы ингибитор. **Фармакологические свойства.** Афатиниб – мощный, селективный и необратимый блокатор протенингибитор тирозинкиназы 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 Del 19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность in vitro на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого и in vivo на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенных модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR (например, T790M) с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и гефитиниб. **Показания к применению.** ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии пациентам, ранее не получавшим ингибиторы тирозинкиназы, для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутациями (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 фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимать внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывать целиком, запивая водой. При немелкоклеточном раке легкого в качестве терапии первой линии или у пациентов, которые ранее не получали ингибиторы протенингибитор тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимости. 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 CTCAE) 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; 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; спазмы мышц; нарушение функции почек; почечная недостаточность; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипохлокемия; лихорадка; уменьшение веса и др. **Особые указания.** Оценка статуса мутации EGFR: для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных 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, антибиотики) 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 навинчивающейся пластиковой крышкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения.** Хранить в плотно укупоренном 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) РУ 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. 5s. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting – абстракт и доклад на конгрессе.

ООО «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



Пациенты в соотношении 2:1 были рандомизированы в группы афатиниба и стандартной химиотерапии. В исследовании LUX-Lung 3 изучали эффективность афатиниба и цисплатина/пеметрекседа в качестве препаратов первой линии у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого с активирующими мутациями EGFR. В исследовании LUX-Lung 6 сравнивали эффективность афатиниба с эффективностью комбинации гемцитабина и цисплатина. Исследование LUX-Lung 6 проводилось исключительно в странах Азии. В обоих исследованиях было показано преимущество афатиниба с точки зрения объективного ответа и выживаемости до прогрессирования на фоне первой линии терапии. Эффективность афатиниба зависит от мутационного статуса. У больных с делецией в 19-м экзоне на фоне терапии афатинибом достоверно увеличиваются продолжительность жизни, ВВП и частота объективного ответа (в сравнении с химиотерапией при проведении первой линии системной терапии)¹⁻³.

С учетом схожего дизайна этих исследований они были объединены, что позволило с высокой статистической достоверностью установить влияние на общую выживаемость. В отличие от препаратов первого поколения применение афатиниба в первой линии терапии приводило к достоверному увеличению общей выживаемости при сравнении с химиотерапией – 27,3 против 24,3 месяца ($p=0,037$). Практический интерес представляет влияние типа мутации EGFR на эффективность афатиниба. В исследовании LUX-Lung 3 общая выживаемость при наличии делеции в 19-м экзоне в группе афатиниба была максимальной – 33,3 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 26,8–41,5) против 21,1 месяца (отношение рисков (ОР) 0,54; 95% ДИ 0,36–0,79, $p=0,0015$) при химиотерапии цисплатином и пеметрекседом. В аналогич-

ной популяции (LUX-Lung 6) показатели общей выживаемости составили 31,4 (95% ДИ 24,2–35,3) и 18,4 месяца (ОР 0,64; 95% ДИ 0,44–0,94, $p=0,023$) соответственно. При анализе генетического профиля опухоли и общей выживаемости впервые зафиксировано различие между делецией 19-го экзона и точечными заменами 21-го экзона. Причина данного различия в эффекте ИТК с учетом подтипа мутации EGFR неизвестна. В данном контексте объединенный анализ показал, что афатиниб достоверно улучшает общую выживаемость по сравнению с химиотерапией у пациентов с делецией в 19-м экзоне. Однако у пациентов с L858R клиническое преимущество афатиниба перед химиотерапией было продемонстрировано с учетом ВВП и объективного ответа¹⁻³.

Профессор К.К. Лактионов подробно остановился на проблеме опухолевой гетерогенности. Очевидно, что опухоль изначально неоднородна и обнаружение одного типа мутации гена EGFR не означает, что при рецидиве опухоли будет выявлена та же мутация. Это подтверждено результатами ряда исследований.

При исследовании 180 образцов аденокарциномы легкого выявлена гетерогенность в 13,9% случаев. Частота возникновения гетерогенности опухоли, в частности наличие мутации гена EGFR, в дебюте заболевания и ее отсутствие при рецидиве варьировала от 6,37 до 24,4%. Кроме того, в 52,9% случаев в отсутствие ответа выявлена гетерогенность опухоли⁴.

Таргетная терапия с учетом мутационного статуса улучшает показатели выживаемости пациентов с НМРЛ. Результаты исследований показывают, что при назначении ИТК EGFR у больных НМРЛ с наличием мутаций гена EGFR улучшаются показатели качества жизни и удлиняется время до ухудшения симптомов. При этом более высокая эффективность ИТК

наблюдается при делеции в 19-м экзоне. Наличие делеции в 19-м экзоне прежде всего рассматривается как показание для назначения в первой линии терапии именно афатиниба. Препарат Гиотриф® (афатиниб) обеспечивает более длительную выживаемость у пациентов с НМРЛ и частыми мутациями гена EGFR по сравнению со стандартной химиотерапией.



Афатиниб под торговым названием Гиотриф® (компания-производитель «Берингер Ингельхайм») зарегистрирован в России в качестве препарата для монотерапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ с мутациями EGFR у пациентов, ранее не получавших ИТК EGFR. Эффективность и безопасность афатиниба подтверждены в ряде крупных международных исследований у больных распространенным НМРЛ с мутациями гена EGFR.

Доказано, что у пациентов, принимавших афатиниб в первой линии терапии, улучшаются показатели выживаемости. Впервые было продемонстрировано улучшение показателя общей выживаемости, в частности при делеции в 19-м экзоне. Все нежелательные явления, связанные с использованием афатиниба, были класс-специфическими, контролируемые и обратимыми¹⁻³.

Эффективность препарата обусловлена его уникальным механизмом действия – стойкое и необратимое блокирование всех димеров рецепторов семейства ErbB, играющих основную роль в возникновении и метастазировании опухоли.

У больных НМРЛ в качестве терапии первой линии, а также у пациентов, ранее не получавших ИТК EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в сутки. Диапазон различных доз препарата позволяет корректировать дозу в случае развития нежелательных явлений⁵.

³ Wu Y.L., Zhou C., Hu C.P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 213–222.

⁴ Chen Z.Y., Zhong W.Z., Zhang X.C. et al. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas // *Oncologist.* 2012. Vol. 17. № 7. P. 978–985.

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гиотриф®.

XXI Международный конгресс

«ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ»

4–6 марта 2016 г.



Алкогольная болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени

Аутоиммунные заболевания печени

Опухоли печени

Вирусные гепатиты

Трансплантация печени

Лекарственные поражения печени

Печеночная недостаточность

Метаболические нарушения печени

Холестатические заболевания печени

Молекулярная и клеточная биология

Цирроз печени и его осложнения

Подробности на сайте

www.rsls.ru



Сорафениб в первой линии терапии распространенного рака почки

Появление на фармацевтическом рынке современных лекарственных противоопухолевых средств с молекулярно-направленным действием позволило значительно увеличить продолжительность и качество жизни больных раком почки.

В Москве 1–2 октября 2015 г. состоялся X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов, в работе которого приняли участие урологи, онкоурологи, хирурги, химиотерапевты из России, стран СНГ, Европы и США. Отечественные специалисты обсудили алгоритм ведения больных метастатическим почечно-клеточным раком, последовательность назначения препаратов, оптимизацию доз и режимов лечения в том числе у больных пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Участники симпозиума пришли к единодушному мнению, что ингибитор тирозинкиназных рецепторов сорафениб – один из наиболее эффективных и малотоксичных вариантов лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком.



Д.м.н.
М.И. Волкова

Открывая симпозиум, Мария Игоревна ВОЛКОВА, д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Минздрава России, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, отметила важность индивидуального подхода к выбору препарата первой линии терапии распространенного рака почки. Она напомнила, что рак почки – это разнородная группа опухолей с различными альтерациями. Выделяют не-

Индивидуальный подход к выбору препарата для первой линии терапии распространенного рака почки

сколько основных гистологических вариантов, для каждого из которых характерны определенные молекулярно-генетические нарушения. Основную часть всех новообразований почечной паренхимы составляет светлоклеточный вариант опухоли, для которого в большинстве случаев свойственны мутации гена VHL. Неудивительно, что именно светлоклеточные опухоли стали мишенью для разработанных в настоящее время лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения рака почки. Различают также папиллярный и хромофобный гистологические варианты рака почки.

Рак почки является разнородной группой опухолей и по прогностическим признакам. Факторами риска прогрессирования заболевания и смерти считаются низкий соматический статус пациента, высокий уровень нейтрофилов, тромбоцитов, скорректированный по сывороточному альбумину уровень кальция,

анемия, период менее года от постановки диагноза до начала лечения¹.

В зависимости от наличия или отсутствия факторов риска у больных раком почки выделяют группы хорошего, промежуточного и плохого прогноза. Между ними уровень общей выживаемости достоверно различен.

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network), сегодня в арсенале практических врачей семь агентов, относящихся к группе антиангиогенных препаратов, разрешенных к применению при раке почки. Первая группа – хорошо известные ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) – сунитиниб, pazopanib, акситиниб и сорафениб, а также антитело к сосудисто-эндотелиальному фактору роста – бевацизумаб. Вторая группа – ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) – эверолимус и темсиролимус.

¹ Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 34. P. 5794–5799.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

В первой линии терапии светлоклеточных опухолей у больных, ранее не получавших лечения, применяют сунитиниб, бевацизумаб (в комбинации с интерфероном альфа), пазопаниб, а также темсиrolimus в группе плохого прогноза. Допустимо использование цитокинов и акситиниба. У отобранных больных возможно назначение сорафениба.

М.И. Волкова рассмотрела эффективность сорафениба на примере двух клинических случаев.

Пациент в возрасте 65 лет обратился с жалобами на гематурию. При обследовании у него был выявлен рак левой почки (T3aN0M0). Среди сопутствующих заболеваний обращало на себя внимание сочетание тяжелой артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, хронического гепатита В в стадии ремиссии, приведшего к развитию умеренной печеночной дисфункции. Несмотря на высокий операционный риск, больному была выполнена нефрэктомия с лимфодиссекцией. Верифицирован светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака (pT3aN0G2). Через два года после хирургического вмешательства у пациента появились множественные мелкие метастазы в легких и метастаз в правом надпочечнике. Больной относился к группе хорошего прогноза. Это означало, что в данном случае можно было применить весь спектр рекомендаций. Тем не менее была начата таргетная терапия сорафенибом (Нексавар®) в стандартной дозе 800 мг/сут. Пациент хорошо переносил лечение. Практически единственным нежелательным явлением была кожная токсичность. У больного развились ладонно-подошвенный синдром и сыпь, регрессировавшая примерно с третьего-четвертого курса терапии. Пациент получал терапию в течение 12 месяцев. Максимальный эффект от терапии смешанный. Через четыре месяца после инициации лечения отмечалась полная регрессия метастазов в легких. Однако на 12-м месяце терапии увеличились метастазы в надпочечнике и появился опухолевый узел в единственной правой почке.

Таким образом, пациент являлся кандидатом на проведение второй линии таргетной терапии. Ему назначили ингибитор mTOR эверолимус в дозе 10 мг/сут. Несмотря на достижение некоторой стабилизации опухолевого процесса, на фоне хронической обструктивной болезни легких на восьмой неделе терапии у пациента развился пневмонит 3-й степени тяжести с выраженными клиническими проявлениями.

Вместо эверолимуса больному назначили терапию альтернативным ИТК акситинибом в дозе 10 мг/сут. Акситиниб – препарат, который по механизму действия принципиально не отличается от сорафениба, поскольку также ингибирует ИТК-домены рецепторов ростовых факторов. К сожалению, эффективность препарата оценить не удалось: у пациента развилась тяжелая артериальная гипертензия и потребовался перерыв в лечении.

После перерыва была предпринята попытка вернуться к применению препарата акситиниб в сниженной дозе (4 мг/сут), но из-за вновь развившейся тяжелой артериальной гипертензии препарат был отменен.

Следует обратить внимание, что пациент с небольшим суммарным объемом опухоли без особенных негативных реакций перенес 12-месячную терапию сорафенибом, но при использовании других видов лечения у него развились специфичные нежелательные явления.

Единственным вариантом лечения оставалось хирургическое вмешательство. Больному были выполнены адреналэктомия и резекция правой почки. Обнаруженные в ходе оперативного вмешательства выраженный склероз тканей и расширение aberrантных артериальных сосудов, идущих к опухолевому узлу, не повлияли на функциональный результат. При гистологическом исследовании выявлены метастазы светлоклеточного почечно-клеточного рака без признаков лечебного патоморфоза. Больной находится под динамическим наблюдением в течение 11 месяцев после хирургического вмешательства и спустя

14 месяцев после окончания таргетной терапии без рецидива.

Данный клинический случай демонстрирует, что сорафениб, отличающийся от других альтернативных таргетных агентов благоприятным профилем токсичности, эффективен в первой линии терапии. Нестандартные подходы к лечению больных диссеминированным раком почки, в том числе использование комбинированного лечения, в ряде случаев позволяют добиваться прекрасных результатов.

Больной 79 лет обратился с жалобами на боль в правой ноге и отек правого бедра. При обследовании выявлена массивная опухоль левой почки (T3aN2V1) с метастазами в забрюшинные лимфоузлы, правую подвздошную кость, легкие, которые не влияли на дыхательную функцию. Среди сопутствующих заболеваний у пациента отмечались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронический бронхит. Низкий соматический статус больного был обусловлен клиническими проявлениями опухолевого процесса.

Пациенту выполнили паллиативную нефрэктомию с расширенной забрюшинной лимфаденэктомией слева и паллиативный остеосинтез проксимального отдела правой бедренной кости гамма-гвоздем. Верифицирован светлоклеточный рак G2.

Исходя из повышенных показателей скорректированного сывороточного кальция, малого времени от постановки диагноза до начала лечения пациент был отнесен к группе промежуточного прогноза.

Послеоперационный период протекал ровно. Через две недели после операции больному назначили сорафениб (Нексавар®) в стандартной дозе 800 мг/сут.

Пациент хорошо переносил терапию. Единственным зарегистрированным нежелательным явлением был ладонно-подошвенный синдром. На этапе индукции Нексаваром больного беспокоила диарея, которая в последствии регрессировала. Максимальный достигнутый эффект – частичный, через восемь месяцев после операции. Существенно уменьши-

Онкология



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

лись метастазы в легких, а также мягкотканый компонент костного метастаза. Спустя 24 месяца после начала терапии сохраняется стабилизация опухолевого процесса.



К.м.н.
В.А. Черняев

Врач-онколог отделения урологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Виталий Александрович ЧЕРНЯЕВ привел новые данные об эффективности сорафениба. По словам докладчика, сравнивая эффективность сорафениба с эффективностью других таргетных агентов – сунитиниба или пазопаниба, нетрудно заметить, что эти препараты в первой линии терапии демонстрируют близкие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП)². При этом показатели медианы общей выживаемости в исследованиях сорафениба, сунитиниба и пазопаниба, используемых в первой линии терапии, были сравнимы независимо от показателей ВБП. Особенность сорафениба заключается в большем влиянии на показатели общей выживаемости при аналогичной или меньшей ВБП. Одним из первых прямых сравни-

В заключение М.И. Волкова отметила, что сорафениб характеризуется благоприятным профилем безопасности, в силу чего признан препаратом выбора для терапии первой линии

у всех групп больных распространенным раком почки, включая больных пожилого возраста, пациентов с метастазами в головном мозге и тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Первая линия таргетной терапии распространенного рака почки: эффективен ли сорафениб?

тельных исследований эффективности двух таргетных препаратов в качестве первой линии лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком стало исследование TIVO-1³. В нем сравнивали эффективность сорафениба и тивозаниба в первой линии терапии распространенного рака почки после терапии цитокинами. В исследовании участвовали пациенты со светлоклеточным раком почки после нефрэктомии. Первичной конечной точкой исследования была ВБП. Пациентов рандомизировали на группы сорафениба и тивозаниба. После прогрессирования больные получали тивозаниб в рамках отдельного исследования.

В ходе исследования установлено, что ВБП в группе сорафениба была почти на три месяца ниже, чем в группе тивозаниба. Однако общая выживаемость в группе сорафениба оказалась на 25% выше, чем в группе тивозаниба.

Недавно были опубликованы сравнительные данные анализа эффективности сорафениба и акситиниба в первой линии терапии⁴. В многоцентровом исследовании фазы III пациенты были рандомизированы в группу акситиниба 5 мг два раза в день и группу сорафениба 400 мг два раза в день. В общей когорте больных ВБП при использовании акситиниба составила чуть более

десяти месяцев, на фоне применения сорафениба – 6,5 месяца. Если пациентов стратифицировать по соматическому статусу, получится, что пациенты со статусом 0 по шкале ECOG имели практически в два раза большее преимущество от терапии акситинибом. Однако в реальной клинической практике чаще встречаются пациенты со статусом 1 по шкале ECOG. В этой группе больных не было достоверных различий в группах сорафениба и акситиниба. В то же время такие побочные реакции, как диарея, артериальная гипертензия, потеря веса и тошнота, достоверно чаще наблюдались в группе акситиниба.

В исследовании SWITCH фазы III изучали эффективность терапии в зависимости от последовательности назначения препаратов сорафениба и сунитиниба⁵. В исследовании участвовали 365 пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, которым не показано лечение цитокинами до системной терапии. Целью исследования стала проверка гипотезы о том, что ВБП после двух линий терапии при последовательности «сорафениб → сунитиниб» выше, чем при последовательности «сунитиниб → сорафениб». Больных рандомизировали на группы, сопоставимые по возрасту и основным характеристикам. Однако в группе пациентов, лечение которых начи-

² Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.

³ Motzer R.J., Nosov D., Eisen T.B. et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 30. P. 3791–3799.

⁴ Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 13. P. 1287–1294.

⁵ Michel M.S., Verenne W., de Santis M. et al. SWITCH: a randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 4. Abstr. 393.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

налось с сорафениба, чаще встречался светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака. В одной группе назначали сорафениб 400 мг два раза в сутки, далее сунитиниб в дозе 50 мг в режиме 4/2. В другой группе назначали те же препараты в обратной последовательности.

Суммарную ВБП рассчитывали по времени от момента рандомизации до прогрессирования или смерти на фоне второй линии терапии. Результаты показали, что ВБП на фоне применения сорафениба в первой линии терапии на 2,5 месяца ниже по сравнению с таковой на фоне приема сунитиниба. Между тем суммарная ВБП после двух линий терапии сорафенибом и сунитинибом не отличалась. Общая выживаемость также была идентичной независимо от того, какой препарат – сорафениб или сунитиниб назначали в первой линии терапии. После приема сорафениба в качестве первой линии терапии, несмотря на прогрессирование, заболевание характеризовалось менее агрессивным течением. Терапию второй и последующих линий в группе сорафениба получили 64% пациентов, а после сунитиниба – 55%. Контроль над заболеванием (объективный ответ или стабилизация) зарегистрирован в 49% случаев при использовании сорафениба в первой линии и лишь в 32% – при применении сунитиниба. При дальнейшем анализе группы были сравнимы по числу больных, получавших терапию третьей и последующих линий.

Таким образом, отсутствие различий в общей выживаемости можно объяснить менее агрессивным течением заболевания после прогрессирования на фоне приема сорафениба.

Данные исследования RECORD-1 продемонстрировали, что медиана ВБП на фоне последующей терапии эверолимусом выше после сорафениба, чем после сунитиниба⁶.

Далее докладчик остановился на проблеме побочных эффектов при использовании препаратов таргетной терапии. Он отметил, что общие нежелательные явления – слабость, артериальная гипертензия, диарея. В то же время для терапии ИТК характерны такие побочные эффекты, как сыпь, ладонно-подошвенный синдром, мукозит, нейтропения, анемия. Перфорация желудочно-кишечного тракта, кровотечения, тромбоэмболические осложнения, анорексия, протеинурия – типичные нежелательные эффекты при лечении комбинацией бевацизумаба и интерферона.

На фоне применения ингибиторов mTOR (темсиролимус) наблюдаются гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия. При этом нежелательные явления, включая астению, анемию, миелотоксичность, в 54% случаев имеют 3–4-ю степень тяжести⁷.

При использовании эверолимуса наблюдаются пневмониты, стоматиты и инфекционные осложнения.

Профиль токсичности пазопаниба отличается от такового сунитиниба. После его приема слабость у пациентов проявляется меньше, но более выражена печеночная токсичность.

Согласно данным исследования SWITCH, сунитиниб отменяли из-за проявлений токсичности чаще, чем сорафениб, как в первой, так и во второй линии терапии: на фоне первой линии терапии при использовании сорафениба в 8% случаев, сунитиниба – в 13%, на фоне второй линии – в 4 и 7% соответственно. Не-

желательные явления 3–4-й степени тяжести распределились следующим образом. Диарея и ладонно-подошвенный синдром чаще наблюдались при приеме сорафениба, слабость, артериальная гипертензия, тромбоцитопения, стоматит – при использовании сунитиниба.

Результаты крупного исследования COMPARZ показали, что в группе пазопаниба лечение полностью прекращали из-за непереносимости препарата чаще, чем в группе сунитиниба⁸.

Сорафениб в исследовании TARGET из-за нежелательных явлений отменяли с частотой, сравнимой с частотой отмены плацебо⁹.

Пазопаниб в исследовании VEG105192 отменяли значительно чаще, чем плацебо¹⁰.

В этом году были опубликованы результаты проспективного неинтервенционного исследования PREDICT, в котором сорафениб применяли в качестве терапии первой линии у больных метастатическим почечно-клеточным раком в клинической практике 18 стран, в том числе России. Проанализированы данные 2855 пациентов. В окончательный анализ вошли данные 2311 пациентов¹¹.

Анализ характеристики больных почечно-клеточным раком, участвовавших в исследовании PREDICT, показал преобладание в широкой клинической практике пациентов старше 70 лет. Из 2311 больных 83% имели светлоклеточный вариант рака почки. Только 20% пациентов имели статус 0 по шкале ECOG, 51 больной – статус 1, 23% – статус 2. В исследовании участвовали 113 пациентов с метастазами в головном мозге. В 11% случаев зарегис-

⁶ Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors // *Cancer*. 2010. Vol. 116. № 18. P. 4256–4265.

⁷ Négrrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 8. P. 1369–1370.

⁸ Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 8. P. 722–731.

⁹ Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.

¹⁰ Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 6. P. 1061–1068.

¹¹ Jäger D., Ma J.H., Mardiak J. et al. Sorafenib treatment of advanced renal cell carcinoma patients in daily practice: the large international PREDICT study // *Genitourin. Cancer*. 2015. Vol. 13. № 2. P. 156–164.

Онкология



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

трирована группа высокого риска по прогностической шкале MSKCC.

В исследовании PREDICT средняя продолжительность лечения сорафенибом составила 7,3 месяца. При этом некоторые пациенты получали сорафениб около года. При использовании препарата не получено различий среди мужчин и женщин. Показано, что у пациентов со светлоклеточным вариантом рака почки достоверно лучшие показатели ВБП. Наиболее частыми нежелательны-

ми явлениями на фоне терапии сорафенибом были слабость, диарея и ладонно-подошвенный синдром. Однако частота нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести на фоне применения сорафениба редко превышала 1% и только для слабости составляла 4%.

Таким образом, первичными целями противоопухолевой терапии являются максимальное увеличение продолжительности жизни пациентов и обеспечение высокого качества

жизни. При этом увеличение ВБП не всегда транслируется в соответствующее увеличение общей выживаемости. Сорафениб удовлетворяет основным целям противоопухолевой терапии. Несмотря на меньшую ВБП, общая выживаемость во всех исследованиях была идентична или превышала таковую в группе препарата сравнения. Частота непереносимости сорафениба была ниже частоты непереносимости таких препаратов, как сунитиниб и пазопаниб.



Профессор
Б.Я. Алексеев

При выборе препарата для таргетной терапии необходимо учитывать такой важный фактор, как переносимость лечения, обусловленную токсичностью препарата и способностью пациента выдерживать лечение. О первой линии терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком старшей возрастной группы рассказал заместитель генерального директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ. Согласно статистике, более половины больных в Российской Федерации, у которых выявлен почечно-клеточный рак, старше 60 лет¹². Таким образом, в клинической практике врачи имеют дело обычно

Применение сорафениба в терапии первой линии метастатического рака почки у отдельных групп больных

с пациентами пожилого и старческого возраста. У пациентов старшей возрастной группы, как правило, более низкий соматический статус, они хуже переносят лечение, имеют сопутствующую патологию. Именно поэтому при проведении терапии у пациентов пожилого возраста с почечно-клеточным раком необходимо учитывать ряд важных факторов.

Эффективности и переносимости препаратов для таргетной терапии у больных пожилого и старческого возраста посвящен ряд исследований. В исследовании SWITCH участвовали 159 больных старше 65 лет. Сорафениб (Нексавар®) в первой линии терапии продемонстрировал лучшие показатели общей выживаемости у пожилых больных метастатическим почечно-клеточным раком. В отличие от группы более молодых пациентов у больных пожилого возраста отмечались лучшая переносимость и меньшая частота отмены терапии¹³.

Результаты другого исследования подтвердили эффективность сорафениба в лечении больных пожилого возраста. В исследовании участвовали 48 больных метастатическим почечно-клеточным раком старше

70 лет, получавших в первой линии сорафениб (24 пациента) и сунитиниб (24 пациента) с последующей сменой препарата. В обеих группах зарегистрированы схожие частота объективных ответов и стабилизация процесса (79 против 71%). Исследователи отметили, что с увеличением возраста пациентов (после 60 лет) эффективность препарата сорафениб не снижается. Кроме того, по данным наблюдений, при аналогичной эффективности профиль токсичности и безопасности сорафениба в группе больных пожилого возраста благоприятнее, чем профиль безопасности других препаратов, в частности сунитиниба. Из группы сорафениба только 50% больным потребовалось снижение дозы препарата, перерывы в лечении, прекращение лечения первой линии. В группе пациентов, получавших в первой линии терапии сунитиниб, снижение дозы или отмена препарата потребовались 75% больных¹⁴.

В исследовании расширенного доступа NA-ARCCS сорафениб продемонстрировал аналогичные показатели выживаемости во всех возрастных группах. Медиана ВБП у пациентов старше 70 лет была даже

¹² Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015.

¹³ Eichelberg C., Vervenne W.L., De Santis M. et al. SWITCH: A randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer // Eur. Urol. 2015. Vol. 68. № 5. P. 837–847.

¹⁴ Derbel Miled O., Dionne C., Terret C. et al. Sorafenib and sunitinib for elderly patients with renal cell carcinoma // J. Geriatr. Oncol. 2013. Vol. 4. № 3. P. 255–261.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

больше, чем у более молодых пациентов, – 42 против 35 недель. Частота и тяжесть развития нежелательных явлений на фоне приема сорафениба не зависели от возраста пациентов¹⁵. «Нексавар® характеризуется меньшей токсичностью по сравнению с другими таргетными препаратами. С учетом достаточно большой популяции пожилых больных с метастатическим почечно-клеточным раком, требующих особого внимания к сопутствующим заболеваниям, когнитивной функции, функциональному статусу, Нексавар® может стать препаратом выбора в терапии первой линии», – подчеркнул докладчик.

Данные исследования TARGET продемонстрировали, что терапия сорафенибом, которую пациенты получали после цитокинов, независимо от возраста повышала показатели ВБП в два раза по сравнению с плацебо¹⁶. Показателем переносимости препарата является частота отмен, связанных с токсичностью, развитием нежелательных явлений. Оценивая результаты многочисленных исследований, можно отметить, что частота отмены терапии, редукции дозы из-за проявлений токсичности сорафениба при назначении в первой линии значительно ниже, чем при использовании других таргетных препаратов¹⁷. Например, в исследовании SWITCH сорафениб реже других таргетных агентов приводил к развитию токсичности различного спектра 3–4-й степени, за исключением ладонно-подошвенного синдрома. Этот нежелательный побочный эффект характерен для сорафениба, однако его можно успешно профилактировать с помощью гигиены ногтей, специальных кремов, ортопедической обуви. Артериальная гипертензия при терапии сорафенибом развивается реже, чем при применении сунитиниба или акситиниба. При анализе числа больных с лабораторными отклонениями

3-й степени тяжести и более на фоне проведения таргетной терапии показано, что сорафениб обладает низкой миелосупрессией. Нексавар® практически никогда не вызывает нейтропению, тромбоцитопению, очень редко – лейкопению, несколько чаще – анемию.

В клинических исследованиях тяжелых видов печеночной токсичности не наблюдалось. У больных, получавших сорафениб, зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Однако важно оценивать влияние препарата на сердечно-сосудистую систему в целом, особенно у пожилых больных, с инфарктом, мерцательной аритмией в анамнезе. В открытом проспективном исследовании оценивали влияние длительного приема сорафениба на сердечно-сосудистую систему. В исследование включили 53 пациента с метастатическим почечно-клеточным раком, которые получали сорафениб в дозе 400 мг два раза в сутки в течение одного – четырех месяцев. Эффект препарата на изменение интервала QT/QTc, а также фракцию выброса левого желудочка, уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений у пациентов был незначителен и клинически незначим.

Применение сорафениба (Нексавара) в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака приводит к достоверному улучшению показателей ВБП, общей выживаемости и позволяет увеличить долю больных, которые получают последующую терапию.

В заключение Б.Я. Алексеев отметил, что сорафениб присутствует в рекомендациях ведущих российских медицинских сообществ, таких как Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. Вследствие сопоставимой общей выживаемости и низкой частоты непереносимости сорафениба по сравнению с другими препаратами

ИТК его применение возможно у отдельных категорий больных.

Заключение

Стандартом лекарственного лечения распространенного рака почки остается таргетная терапия. Как и любой вид онкологического лечения, лекарственная терапия рака почки ассоциирована с широким спектром нежелательных явлений, которые нередко пересекаются с сопутствующими заболеваниями. Выбор препарата для первой линии терапии определяется не только ожидаемой эффективностью, но и безопасностью.

В ряде исследований показано, что у больных с высоким риском непереносимости терапии первой линии, пациентов пожилого и старческого возраста, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями препаратом выбора является сорафениб. Он характеризуется благоприятным профилем безопасности без ущерба общей выживаемости.

Противоопухольевый препарат Нексавар® (компания-производитель «Байер») является мультикиназным ингибитором. Нексавар® (сорафениб) обладает низкой токсичностью и существенным противоопухольевым эффектом. Он может быть эффективен в первой, второй и даже третьей линии лечения многих злокачественных опухолей.

Доказано, что сорафениб подавляет рост опухоли не только при почечно-клеточном раке, но и при почечно-клеточном раке, дифференцированном раке щитовидной железы.

Применение сорафениба в терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком позволяет увеличить показатели общей выживаемости и обеспечить длительный контроль над болезнью. ☺

Онкология

¹⁵ Bukowski R.M., Stadler W.M., McDermott D.F. et al. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program // Oncology. 2010. Vol. 78. № 5–6. P. 340–347.

¹⁶ Eisen T., Oudard S., Szczylik C. et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. № 20. P. 1454–1463.

¹⁷ Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.



Метастатический рак почки: как добиться оптимального клинического результата

Обсуждению оптимальных подходов к лечению больных метастатическим почечно-клеточным раком был посвящен симпозиум компании «Пфайзер» (Москва, 2 октября 2015 г.). В ходе мероприятия были проанализированы возможности последовательной таргетной терапии и увеличения выживаемости больных, а также принципы персонализированного подхода к назначению таргетных препаратов с учетом их эффективности и безопасности.



Профессор
Б.Я. Алексеев

Тактику последовательной таргетной терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) заместитель директора по науке Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России, д.м.н., профессор Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ рассмотрел на конкретном клиническом примере. Больному П. (53 года) в 2007 г. была выполнена нефрэктомия справа с парааортальной лимфаденэктомией.

Последовательная таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака

Послеоперационный диагноз: светлоклеточный почечно-клеточный рак правой почки, стадия III, pT3aN0M0 G3. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ) 1-й степени, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, жировой гепатоз.

Спустя четыре года у больного отмечено прогрессирование заболевания. В марте 2011 г. диагностированы множественные метастазы в легких. Согласно шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), пациент относился к группе благоприятного прогноза: статус по шкале Карновского – 90%, уровни гемоглобина – 137 г/л, кальция – 2,3 нмоль/л, лактатдегидрогеназы – 265 МЕ/л, время от момента постановки диагноза до начала системной терапии – 45 месяцев.

По словам докладчика, сегодня системное лечение больного мПКР предусматривает не одну, а несколько последовательных линий терапии. В соответствии с наци-

ональными и международными рекомендациями, у пациентов со светлоклеточным мПКР, относящихся к группе благоприятного или промежуточного прогноза, препаратами терапии первой линии признаны сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа (ИФН-альфа) и пазопаниб, а у пациентов группы неблагоприятного прогноза – темсиrolimus. Данные исследований фазы III демонстрируют схожую эффективность препаратов терапии первой линии в отношении увеличения выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с мПКР, но различный профиль безопасности. Для сунитиниба в большей степени характерна гематологическая токсичность, для пазопаниба – печеночная токсичность, для сорафениба – ладонно-подошвенный синдром, для бевацизумаба – риск кровотечений и почечная токсичность, для темсиrolимуса – метаболические нарушения и пневмониты¹.

¹ Sonpavde G., Choueiri T.K., Escudier B. et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? // Eur. Urol. 2012. Vol. 61. № 2. P. 307–316.



Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

Безусловно, подход к выбору препарата первой линии терапии для каждого пациента должен быть индивидуальным. Помимо сопоставимой эффективности и индивидуального профиля безопасности трех таргетных препаратов, применяемых при светлоклеточном мПКР, необходимо учитывать особенности заболевания и характеристики самого больного. Большое значение имеют гистологический вариант опухоли, наличие или отсутствие нефрэктомии, локализация и количество метастазов, возраст пациента, статус по шкале ECOG, сопутствующие заболевания.

Сунитиниб чаще применяется при метастатическом раке почки. В этом году были опубликованы заключительные результаты исследования расширенного доступа с участием свыше 4500 пациентов². Результаты исследования показали, что на фоне терапии сунитинибом медиана ВВП у больных мПКР составила 9,4 месяца, то есть практически не отличалась от медианы ВВП, достигнутой в исследовании фазы III.

Эффективность сунитиниба была продемонстрирована у больных с различным соматическим статусом и разнообразной локализацией метастазов. ВВП оказалась сопоставимой в разных возрастных группах: медиана ВВП в группе пациентов моложе 65 лет составила 9,2 месяца, а в группе больных старше 65 лет – 10,1 месяца. У пациентов с метастазами в головном мозге медиана ВВП достигла 5,3 месяца.

Заключительные данные продемонстрировали, что сунитиниб эффективен в неоднородной популяции больных с различным функциональным статусом и гетерогенным течением опухоле-

вого процесса. Медиана общей выживаемости варьировала от 45,4 месяца в группе благоприятного прогноза (по шкале IMDC) до шести месяцев у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Оценка заключительных результатов исследования расширенного доступа в отношении больных мПКР из стран Центральной и Восточной Европы показала более высокую эффективность сунитиниба в этой популяции. На фоне терапии сунитинибом медиана ВВП составила 11,6 месяца, медиана общей выживаемости – 30,7 месяца³. Медиана общей выживаемости среди больных, получавших сунитиниб в режиме первой линии, в данном исследовании достигла пяти лет (60,2 месяца). Кроме того, отмечалась хорошая переносимость препарата. Частота нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени была невысока: утомляемость имела место в 7,5% случаев, АГ – в 7,0%, тромбоцитопения – в 6,5%, диарея – в 4,2%, тошнота и ладонно-подошвенный синдром – в 3,7%, нейтропения – в 3,0% случаев.

На основании изложенного профессор Б.Я. Алексеев привел алгоритм подбора терапии первой линии для пациента П. При светлоклеточном мПКР и промежуточном прогнозе могут быть эффективны все три таргетных препарата. У пациента удалена первичная опухоль, что не исключает стандартного выбора медикаментозной терапии. Поскольку имеется сопутствующая патология (жировой гепатоз, язвенная болезнь), назначение пазопаниба, отличающегося гепатотоксичностью, и бевацизумаба, увеличивающего риск кровотечения, нецелесообразно. Что касается АГ 1-й степени, риск ее потенцирования одинаков для

В соответствии с национальными и международными рекомендациями, у пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, относящихся к группе благоприятного или промежуточного прогноза, препаратами терапии первой линии признаны сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа и пазопаниб, а у пациентов группы неблагоприятного прогноза – темсиролимус

всех препаратов первой линии терапии. С учетом перечисленных критериев данному пациенту назначили терапию препаратом сунитиниб 50 мг в режиме 4/2 (лечение в течение четырех недель с двухнедельным перерывом). В результате проведенной терапии был получен объективный ответ в виде стабилизации процесса. Отмечались следующие НЯ: АГ 2-й степени, диарея 1-й степени, астения 1-й степени. Стабилизация процесса сохранялась в течение 12 месяцев, но через год у больного вновь было зафиксировано прогрессирование заболевания, увеличение числа и размера метастатических очагов в легких.

По словам докладчика, при дальнейшем прогрессировании мПКР ингибитор тирозинкиназы широкого спектра (в данном случае сунитиниб) необходимо заменить более высокоселективным противоопухолевым препаратом, например акситинибом. Акситиниб представляет собой высокоселективный инги-

² Gore M.E., Szczylik C., Porta C. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma // Br. J. Cancer. 2015. Vol. 113. № 1. P. 12–19.

³ Vrdoljak E., Géczi L., Mardiak J. et al. Central and Eastern European experience with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a sub-analysis of the global expanded-access trial // Pathol. Oncol. Res. 2015. Vol. 21. № 3. P. 775–782.



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

Результаты клинических исследований и опыт применения таргетных препаратов, нашедшие отражение в национальных и международных клинических рекомендациях, показали, что сунитиниб является препаратом выбора в терапии первой линии метастатического почечно-клеточного рака

битор рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3, играющих ключевую роль в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных опухолей. Его эффективность и безопасность изучали в рандомизированном сравнительном исследовании AXIS фазы III во второй линии терапии мПКР⁴.

Данные исследования показали преимущество акситиниба перед сорафенибом в достижении ВБП: медиана ВБП в группе акситиниба была статистически достоверно ($p < 0,0001$) выше, чем в группе сорафениба, – 6,7 по сравнению с 4,7 месяца. По сравнению с сорафенибом акситиниб во второй линии терапии продемонстрировал достоверно более высокую эффективность в отношении безрецидивной выживаемости у больных, получавших предшествующую терапию цитотоксиками. В группе акситиниба медиана ВБП достигла 12 месяцев, а в группе сорафениба – 6,5 месяца.

Профили токсичности обоих препаратов сопоставимы, за исключением преобладания АГ в группе акситиниба и более высокой частоты развития ладонно-подошвенного синдрома в группе сорафениба. Важно

и то, что частота отмены терапии из-за НЯ была наименьшей в группе акситиниба (4%). В группе сорафениба этот показатель составил 8%. Нужно отметить, что частота отмены терапии вследствие НЯ на фоне применения акситиниба наиболее низкая по сравнению с таковой при использовании других таргетных препаратов.

Следовательно, акситиниб является ингибитором тирозинкиназ с доказанной эффективностью во второй линии терапии мПКР, резистентного как к ингибиторам тирозинкиназ, так и к цитокинам. Благодаря этому у больного П. можно ожидать увеличения времени без прогрессирования. Кроме того, акситиниб характеризуется удовлетворительным профилем безопасности, что также позволяет считать назначение акситиниба больному П. наилучшей лечебной опцией.

Больному П. назначили акситиниб в стандартной дозе 5 мг два раза в сутки. Спустя год был получен полный ответ: диагностирована полная регрессия легочных метастазов. НЯ, такие как АГ 2-й степени, астенция 1-й степени, диарея 1-й степени, осиплость голоса, имели место, но не мешали больному применять препарат в стандартной дозе. Через 18 месяцев лечения было зафиксировано прогрессирование заболевания в виде появления новых очагов.

По словам профессора Б.Я. Алексеева, при прогрессировании процесса после использования ингибиторов тирозинкиназ в качестве терапии третьей линии можно назначать ингибиторы mTOR, в частности эверолимус. Как показали результаты исследования RECORD-1, применение эверолимуса пациентам со светлоклеточным мПКР после двух линий терапии ингибиторами

тирозинкиназ (сунитинибом и сорафенибом) способствовало увеличению медианы ВБП почти в три раза по сравнению с плацебо (4,01 против 1,84 месяца). Таким образом, эверолимус наиболее эффективен именно в качестве терапии третьей линии после последовательного применения сунитиниба и акситиниба в первой и второй линиях.

Больному П. в третьей линии назначили эверолимус 10 мг один раз в сутки. Это позволило добиться стабилизации процесса в течение семи месяцев. Пациент переносил терапию удовлетворительно, отмена лечения не требовалась. Имели место следующие НЯ: стоматит 1-й степени, астенция 1-й степени, диарея 1-й степени, пневмонит 2-й степени, гиперхолестеринемия 2-й степени.

Через семь месяцев у больного П. было диагностировано прогрессирование заболевания в виде увеличения числа и размеров метастатических очагов в легких, появление новых очагов в течение последующих пяти месяцев. В сентябре 2014 г. он умер.

Подводя итоги, профессор Б.Я. Алексеев констатировал, что индивидуальный подход к выбору препаратов, последовательное применение сунитиниба в первой линии терапии с переходом на акситиниб во второй линии и назначение эверолимуса в третьей линии с использованием поддерживающей терапии в течение последних пяти месяцев позволили продлить больному П. жизнь на 42 месяца.

У большинства больных метастатическим почечно-клеточным раком заболевание в конечном итоге становится резистентным к таргетной терапии, поэтому последовательная терапия имеет решающее значение для увеличения продолжительности жизни.

⁴ Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial // Lancet. 2011. Vol. 378. № 9807. P. 1931–1939.



Сателлитный симпозиум компании «Пфайзер»

Перспективы лечения пациентов с мПКР: что нас ждет в ближайшее десятилетие

Последние годы оптимальным считается мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с мПКР. Международный эксперт по раку почки, заведующий кафедрой урологии Медицинского университета штата Нью-Йорк, д.м.н., профессор Геннадий БРАЦЛАВСКИЙ рассказал о роли хирургических и терапевтических методов лечения таких больных. Прежде всего он рассмотрел возможности циторедуктивной нефрэктомии для увеличения продолжительности жизни пациентов с мПКР.

Опубликованные в 2001 г. результаты исследований, продемонстрировавшие преимущество циторедуктивной нефрэктомии в отношении выживаемости больных, создали предпосылки для широкого внедрения этого метода в мировую практику. Однако циторедуктивная нефрэктомия всем без исключения больным мПКР не проводится, а назначается с учетом факторов риска, определяемых по прогностической шкале MSKCC или новой шкале International Consortium on mRCC.

Значимость прогностических факторов демонстрирует исследование R.J. Motzer и соавт.⁵ с участием 1059 больных мПКР, принимавших сунитиниб в стандартной дозе. Согласно полученным данным, у пациентов с метастазами, появившимися в период менее года после постановки диагноза, медиана ВВП и общей выживаемости была значительно меньше, чем у пациентов с метастазами, развившимися в более поздний период.

Это были пациенты очень высокого риска с синхронным раком почки.

Важную роль в эффективности циторедуктивной нефрэктомии играют резектабельность опухолевого процесса и возможность удаления большого процента опухоли. В исследовании J. Barbastefano и соавт.⁶ удаление более 95% опухоли методом циторедуктивной нефрэктомии способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов.

По словам профессора Г. Брацлавского, данное вмешательство также показано тем пациентам, у которых после хирургического лечения развиваются метастазы рака почки. Циторедуктивная нефрэктомия может рассматриваться как самостоятельный метод лечения пациентов с солитарными метастазами. Одним из эффективных хирургических методов лечения считается удаление метастатических очагов. Согласно данным литературы, пятилетняя выживаемость у больных мПКР с метастазами в легких после метастазэктомии составляет 30–40%, у пациентов с метастазами в поджелудочной железе – 72%. С учетом прогностических факторов пациента метастазэктомия успешно проводится при метастазах в костях, головном мозге, печени, желчном пузыре.

Часть больных на момент первичного выявления заболевания имеют неоперабельную стадию, поэтому их лечение основано прежде всего на системной терапии. Однако метастатический ПКР относится к химиоре-



Профессор
Г. Брацлавский

зистентным опухолям. В связи с этим возрастает роль таргетной терапии. Безусловно, при ее назначении пациентам с мПКР следует опираться на признанные рекомендации, в частности на рекомендации Всеобщей национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), обновленная версия которых вышла в 2015 г. Крайне важно, что представленный в них алгоритм лечения таргетными препаратами основан на данных доказательной медицины.

Преимущество сунитиниба в первой линии терапии подтверждено в ряде рандомизированных исследований. В исследовании COMPARZ фазы III с дизайном non-inferiority сравнивали эффективность таргетной терапии у больных мПКР, получавших в первой линии терапии сунитиниб или пазопаниб. Результаты показали, что по эффективности пазопаниб не хуже сунитиниба. В то же время сунитиниб характеризовался более благоприятным профилем безопасности: частота прерывания терапии из-за НЯ в группе пазопаниба составила 24%, в группе сунитиниба – 19%.

⁵ Motzer R.J., Escudier B., Bukowski R. et al. Prognostic factors for survival in 1059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 108. № 12. P. 2470–2477.

⁶ Barbastefano J., Garcia J.A., Elson P. et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy // BJU Int. 2010. Vol. 106. № 9. P. 1266–1269.



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

Наличие в арсенале врача нескольких современных таргетных препаратов позволяет подбирать пациентам с метастатическим почечно-клеточным раком оптимальную схему лечения, обеспечивая ее высокую эффективность и хорошую переносимость

Анализ последовательности двух линий терапии «сунитиниб → сорафениб» и «сорафениб → сунитиниб», проводимой в рамках исследования SWITCH, подтвердил преимущество сунитиниба в достижении медианы ВВП в первой линии терапии. «В нашей клинике мы стараемся назначать сунитиниб всем больным почечно-клеточным раком с благоприятным и промежуточным прогнозом. К тому же в США сорафениб не признан препаратом первой линии терапии у таких пациентов», – уточнил докладчик.

Последнее время все более уверенную позицию в качестве препарата терапии второй линии при распространенном ПКР завоевывает акситиниб. В исследовании AXIS фазы III, посвященном сравнению эффективности и безопасности акситиниба с таковыми сорафениба во второй линии терапии мПКР, именно в группе акситиниба была заре-

гистрирована более продолжительная медиана ВВП.

По словам профессора Г. Брацлавского, со временем данные доказательной медицины о появляющихся новых препаратах будут вносить коррективы в алгоритмы ведения пациентов с мПКР. Ведь до появления таргетных препаратов в 2005 г. возможности онкоурологов в отношении системной терапии мПКР были ограничены только цитокиновой терапией с применением интерлейкина 2 или ИФН-альфа. В то же время после 2005 г. к интерлейкину 2 добавились семь препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и включенных в рекомендации NCCN, – сунитиниб, сорафениб, темсиrolimus, эверолимус, бевацизумаб, pazopanib, акситиниб.

«Борьба за первую и вторую линии терапии продолжится. Вполне вероятно, что эверолимус вынужден будет покинуть место даже во второй линии терапии и его заменит более эффективный препарат, например кабозантиниб, который в недавнем сравнительном исследовании продемонстрировал преимущество перед эверолимусом», – пояснил докладчик. Он также отметил, что перспективным направлением терапии мПКР может быть применение комбинации препаратов. Од-

нако подтвердить это должны результаты клинических исследований.

Постепенно возрождается интерес к иммунотерапии, к ее способности перезапускать угнетенную злокачественным процессом иммунную систему и заставлять ее снова бороться с болезнью. В настоящее время ожидаются результаты крупного исследования ADAPT фазы III, в котором 460 пациентов после циторедуктивной нефрэктомии были рандомизированы в группу сунитиниба в стандартной дозе и группу сунитиниба в комбинации с вакциной. Результаты покажут, является ли комбинация сунитиниба и вакцины более эффективной и безопасной в терапии мПКР по сравнению с монотерапией сунитинибом.

Завершая выступление, профессор Г. Брацлавский выразил надежду на то, что в недалеком будущем циторедуктивная нефрэктомия при метастатическом раке станет редкостью и будет накоплен значительный опыт по длительному применению последовательной таргетной терапии у больных мПКР. Он также предположил, что в ближайшие десять лет появятся новые сведения о лечении резистентной болезни, основанном на молекулярных и метаболических характеристиках опухоли, а также о возможностях иммунотерапии и комбинированной терапии распространенного ПКР.

Заключение

При метастатическом почечно-клеточном раке эффективны таргетные препараты. Именно их последовательное назначение имеет решающее значение в увеличении продолжительности жизни пациентов.

Сегодня в арсенале клиницистов присутствуют семь препаратов с доказанной эффективностью.

Результаты клинических исследований и опыт применения таргетных препаратов, нашедшие отражение в национальных и международных клинических рекомендациях, демонстрируют, что сунитиниб является препаратом выбора в терапии первой линии. Высокоselectивный ингибитор тирозинкиназ второго поколения акситиниб уверенно

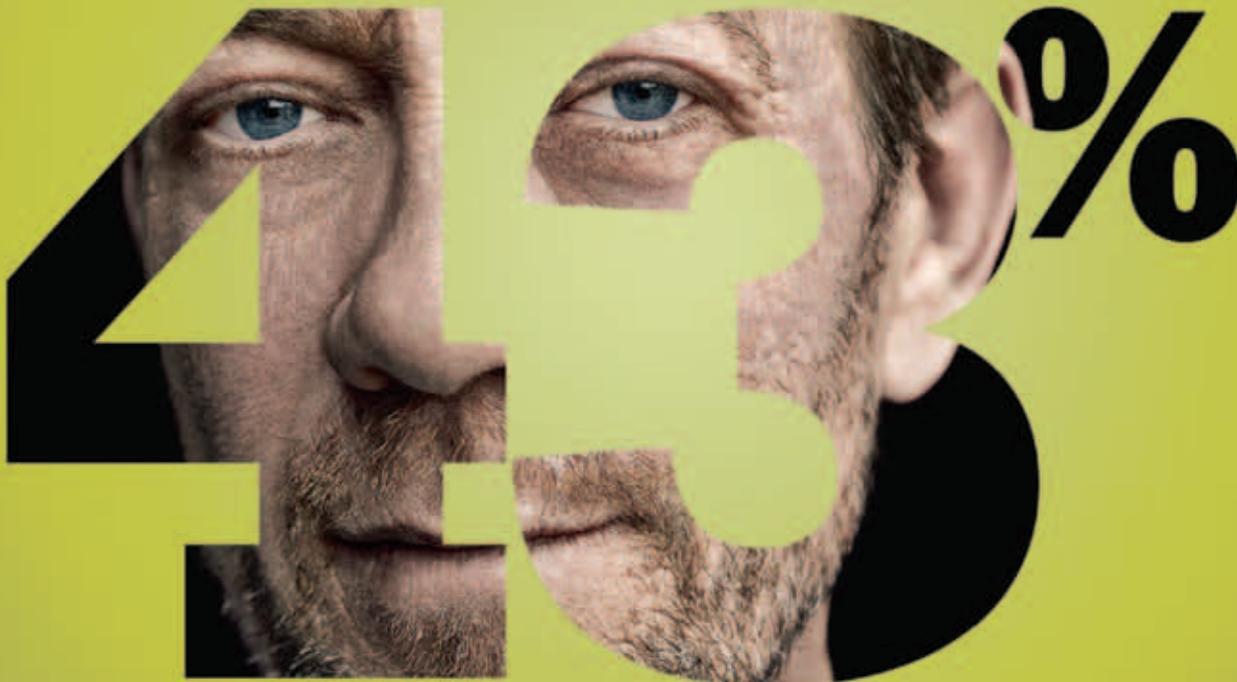
заял позицию стандарта терапии второй линии как после ингибиторов тирозинкиназ, так и после цитокинов в первой линии. Темсиrolimus назначается пациентам с неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, при наличии современных таргетных препаратов пациентам с мПКР можно выбрать оптимальную схему лечения, обеспечив ее высокую эффективность и хорошую переносимость. ☺



Инлита®
акситиниб 1 мг и 5 мг в таблетке

Высокоселективный ингибитор VEGFR 1, 2, 3 для лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР)¹



ИНЛИТА® обеспечивает увеличение ВБП на 43% по сравнению с сорафенибом во 2-й линии терапии мПКР (AXIS)²

ИНЛИТА® – единый стандарт второй линии терапии мПКР после ингибиторов тирозинкиназ и цитокинов, согласно рекомендациям ESMO, NCCN, EAU, RUSSCO³⁻⁶

ВБП – выживаемость без прогрессирования. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) 1, 2, 3 – рецепторы фактора роста эндотелия сосудов

реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП 002115

Международное непатентованное название: акситиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество: акситиниб 1 мг или 5 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (S2, D0V 56,00 мг), кроскармеллоза натрия, магния стеарат, пленочная оболочка – ципадрай красный.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор тирозинкиназ.

Код АТХ: L01XE17

Показания к применению

Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата;
- Тяжелое нарушение функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью);
- Артериальные тромбозы в течение предшествующих 12 месяцев;
- Венозные тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев;
- Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующего лечения;
- Недавно перенесенные или имеющиеся в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения;
- Беременность и период грудного вскармливания;

• Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы

Внутри. Прием препарата не зависит от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза – 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: коррекция дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата не изучалось.

Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. При тяжелом нарушении функции почек препарат Инлита® следует принимать с осторожностью.

Побочное действие

Наиболее частыми (≥ 20%) нежелательными реакциями на фоне терапии акситинибом являлись диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, синдром ладанно-подошвенной эритродизестезии, снижение массы тела, рвота, астения и запор.

Передозировка

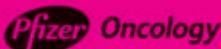
Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимое поддерживающее лечение.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®

Список литературы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП 002115 от 01.07.2013 г.). 2. Rini B, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-1939. 3. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): i48-i56, 2014. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 2.2015. NCCN.org. 5. European Association of Urology Guidelines 2014 edition (http://uroweb.org/urologyguidelines/Guidelines_2014_5_June_2014.pdf). 6. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Версия 2014. RUSSCO (<http://www.rusoncology.ru/standards/RUSSCO-27.pdf>)

www.inlita.ru/0205



ООО «Прайзер»:

Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287 50 00

Факс: +7 (495) 287 53 00



Инлита®
акситиниб 1 мг и 5 мг в таблетке



Жавлор: новые возможности в терапии больных метастатическим раком мочевого пузыря

Темой симпозиума, организованного при поддержке компании «Пьер Фабр» в рамках X Юбилейного конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 2 октября 2015 г.), стали современные возможности терапии метастатического рака мочевого пузыря. Эксперты изложили оптимальные алгоритмы ведения больных метастатическим раком мочевого пузыря, резистентных к терапии препаратами платины, рассмотрели место препарата винфлуин (Жавлор) в лечении таких пациентов, а также представили фармакоэкономический анализ использования данного препарата в отечественной клинической практике.

Опыт международного применения препарата винфлуин (Жавлор) в терапии метастатической уротелиальной карциномы

На сегодняшний день винфлуин считается единственным препаратом второй линии терапии для пациентов с прогрессированием метастатической уротелиальной карциномы, отметил приглашенный эксперт из Испании, врач-химиотерапевт университетской больницы, член Испанского общества урогенитальной онкологии (SOGUG), по изучению меланомы (GEM), по изучению нейроэндокринных опухолей (GETNE) Овидио Фернандез КАЛВО (г. Орэнсе). Эффективность препарата подтверждена в рандомизированных исследованиях. Именно высокая степень доказательности послужила основанием для включения винфлуина в рекомендации Европейской урологической ассоциации (European Association of Urology – EAU) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) в качестве препарата второй линии для лечения рас-

пространенного или метастатического уротелиального рака.

В рандомизированном исследовании фазы III сравнивали эффективность винфлуина в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией с эффективностью только наилучшей поддерживающей терапии у пациентов с рецидивом после комбинированной химиотерапии первой линии препаратами платины при метастатическом раке мочевого пузыря¹. Результаты продемонстрировали клинический эффект, хороший профиль безопасности винфлуина и самое главное – его преимущество в увеличении показателей выживаемости. Общая выживаемость была достоверно выше в группе больных, отвечавших критериям включения (гематологические показатели, печеночная и почечная функции, статус 0–1 по шкале ECOG). Медиана общей выживаемости в группе винфлуина и наилучшей поддерживающей те-

рапии составила 6,9 месяца. В отношении терапии второй линии при метастатическом переходном-клеточном раке в этом исследовании были получены наиболее достоверные данные по сравнению с другими подобными исследованиями.

Безусловно, уровень объективных ответов на химиотерапию зависит от прогностических факторов и распространения болезни до начала лечения. Как правило, у большинства пациентов во время терапии второй линии имеют место почечная дисфункция, неудовлетворительное функциональное состояние и сопутствующие заболевания. В связи с этим актуально провести сравнительный анализ эффективности и безопасности применения винфлуина у больных метастатической уротелиальной карциномой в реальной клинической практике. Д-р О.Ф. Калво проанализировал результаты трех исследований, проведенных в Испании (JADE), Франции (CURVE) и Германии (JONAS).

В наблюдательное ретроспективное исследование JADE² были включены 100 пациентов из 15 медицинских центров, расположенных в разных

¹ Bellmunt J, Tèdore C, Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 27. P. 4454–4461.

² Castellano D, Puente J, de Velasco G. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice // BMC Cancer. 2014. Vol. 14. № 779.



Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre

регионах Испании. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности винфлунина в рутинной клинической практике у больных метастатическим переходо-клеточным раком мочевого пузыря с рецидивом заболевания после терапии первой линии препаратами платины. В исследовании участвовали пациенты с первичной опухолью в мочевом пузыре и значимыми сопутствующими заболеваниями – артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Средний возраст больных составил 67 лет. Отдаленные метастазы были локализованы в ретроперитонеальных узлах, легких, печени и костной ткани. У 20% больных отмечались метастазы в печени. Большинство участников исследования (60%) имели статус 1 по шкале ECOG. 52% больных перенесли предшествующую терапию первой линии карбоплатином.

Согласно полученным данным, применение винфлунина сопровождалось частичным ответом в 23% случаев, полным – в 2% при медиане длительности ответа 9,6 месяца. Показатель стабилизации процесса достиг 41,2%, показатель клинического эффекта – 65,7%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составила 3,9 месяца, медиана общей выживаемости – 10 месяцев.

Более детальный анализ данных показал, что у больных с метастазами в печени и статусом 1–2 по шкале ECOG медиана общей выживаемости статистически достоверно была в два раза ниже, чем у пациентов без метастазов, имеющих статус 0 по шкале ECOG, – 6,7 и 13,2 месяца соответственно. Терапия винфлунином не приводила к существенным серьезным нежелательным явлениям, за исключением нейтропении 3–4-й степени (12,8% случаев). У небольшого процента больных отмечались абдоминальная боль, рвота, запоры.

Отличительной особенностью французского ретроспективного исследова-

ния CURVE стало назначение винфлунина не только в качестве терапии второй, но и последующих линий³. Из 134 участников исследования из 88 клиник Франции 33% получали винфлунин в терапии третьей линии, 3% – после трех линий терапии. В большинстве случаев имели место отрицательные прогностические факторы: статус > 2 по шкале ECOG – 23%, метастазы в печени – 28,4%, уровень гемоглобина < 10 мг/дл – 23,9% и др.

Результаты показали, что медиана общей выживаемости при медиане наблюдения 17,6 месяца составила 8,2 месяца, медиана ВВП – 4,2 месяца. Частичный ответ наблюдался в 17,2%, полный – в 5,2% случаев при медиане длительности ответа 4,9 месяца. Стабилизация процесса отмечалась у 28% пациентов. Терапия винфлунином сопровождалась небольшой гематологической токсичностью: частота нейтропении 3–4-й степени – 17,2%, фебрильной нейтропении – 3% случаев. Среди нежелательных явлений наиболее частыми были астения, утомляемость, запоры.

Совсем недавно были опубликованы данные немецкого проспективного многоцентрового исследования JONAS, в котором также оценивали эффективность и безопасность терапии винфлунином у 77 пациентов с метастатической уротелиальной карциномой в рутинной клинической практике⁴. Критериями включения в исследование стали статус 0–1 по шкале ECOG, адекватные гематологическая, печеночная и почечная функции (скорость клубочковой фильтрации > 20 мл/мин). Средний возраст пациентов составил 67 лет (39–80 лет). У 54,5% статус по шкале ECOG составлял 1, у 22,1% пациентов имелись метастазы в печени.

Первичными конечными точками были частота нежелательных явлений и оценка эффективности разных схем применения винфлунина (320 мг/м² и ≤ 280 мг/м²), вторичны-

ми – частота объективных ответов, общая выживаемость, влияние прогностических факторов.

Получены убедительные данные с частотой объективных ответов для терапии винфлунином 23% и с контролем заболевания 53%. Выявлены существенные различия в показателе общей выживаемости между пациентами с благоприятными факторами и пациентами с отрицательными прогностическими факторами. Медиана общей выживаемости у больных с благоприятными факторами составила 18,2 месяца, у пациентов с тремя-четырьмя отрицательными прогностическими факторами – 2,8 месяца. Гематологическая токсичность на фоне терапии винфлунином чаще проявлялась в виде лейкопении (22,1%). Наблюдалась и такие нежелательные явления, как печеночная дисфункция (20,8%), анемия (16,9%), утомляемость (15,6%), боль (13%).

Д-р О.Ф. Калво констатировал, что результаты всех четырех исследований продемонстрировали хорошие сопоставимые показатели общей выживаемости и безопасности на фоне терапии второй линии препаратом винфлунином у больных метастатической уротелиальной карциномой, как подвергшихся выборке в рандомизированном исследовании, так и не отобранных, в реальной клинической практике.

Исследования возможности винфлунина влиять на продолжительность жизни больных распространенным или метастатическим раком мочевого пузыря продолжаются. Уже озвучены первые результаты рандомизированного исследования J. Bellmunt и соавт. После нескольких циклов химиотерапии первой линии цисплатином/гемцитабином пациентов, ответивших на лечение, или больных со стабилизацией процесса рандомизировали на группу, получавшую терапию второй линии винфлунином в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ), и группу,

Онкология

³ Médioni J. et al. Historical data in renal life from patients treated by vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC): results of the curve study. ECCO-ESMO. 2013.

⁴ Retz M., de Geeter P., Goebell P.J. et al. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma – data from a prospective, multicenter experience // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. № 455.



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

получавшую только НПТ. Оценка состояния 88 участников исследования MAJA показала, что включение винфлунина в терапию второй линии в сочетании с НПТ позволило увеличить медиану ВВП до 10,4 месяца. В группе НПТ этот показатель составил 4,5 месяца. Важно и то, что терапия винфлунином + НПТ сопровождалась низкой гематологи-

ческой токсичностью: шесть случаев нейтропении 3–4-й степени и один случай фебрильной нейтропении. Остальные нежелательные явления были связаны с утомляемостью, астенией, анорексией, запорами. Резюмируя сказанное, д-р О.Ф. Калвов еще раз подчеркнул, что винфлунин зарегистрирован в качестве терапии второй линии при распространен-

ном или метастатическом уротелиальном переходном-клеточном раке. Препарат продемонстрировал статистически значимое преимущество в выживаемости у пациентов, отвечавших критериям включения в исследования фазы III. Винфлунин эффективен и безопасен при лечении неотобранных пациентов в рутинной клинической практике.

Опыт применения препарата винфлунин (Жавлор) в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Клинический случай

Президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением онкоурологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Всеволод Борисович МАТВЕЕВ рассмотрел тактику ведения больных метастатическим раком мочевого пузыря на примере из собственной практики.

Пациент П., 62 года, болен раком мочевого пузыря – T2-3N0M0, без метастазов в лимфоузлы, без отдаленных метастазов (high grade – низкая дифференциация). Клиренс креатинина > 60 мл/мин. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2-й степени.

При выполнении 1 июля 2012 г. ультразвукового исследования во время регулярного осмотра уролога по поводу хронического простатита выявлено опухолевое образование, исходящее из задней стенки мочевого пузыря. Данные цистоскопии показали наличие экзофитной опухоли с ворсинчатой поверхностью 4,5 см в области задней стенки мочевого пузыря.

Пациенту П. была выполнена трансуретральная (ТУР) биопсия, которая подтвердила низкодифференцированный рак с инвазией мышечного слоя мочевого пузыря.

Магнитно-резонансная томография таза показала опухоль мочевого пузыря с возможной инфильтрацией паравезикальной клетчатки без увеличения тазовых лимфоузлов. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявила отдален-

ных метастазов и увеличенных лимфоузлов. Остеосцинтиграфия не подтвердила вторичного поражения скелета.

Обсуждая оптимальную тактику ведения больного, профессор В.Б. Матвеев предложил аудитории выбрать одну из четырех схем лечения: радикальную цистэктомия – операцию Бриккера, радикальную цистэктомию с ортотопической илеоцистопластикой, органосохраняющее лечение (ТУР + химиолучевая терапия) и неoadъювантную химиотерапию с последующей цистэктомией.

Как показали данные интерактивного голосования, мнения участников симпозиума разделились примерно поровну: половина аудитории проголосовала за хирургическое лечение (24,4 и 19,5%), другая половина – за органосохраняющее лечение и неoadъювантную химиотерапию (26,8 и 29,3%). Профессор В.Б. Матвеев пояснил, что неoadъювантная химиотерапия дает преимущества при назначении больным раком мочевого пузыря третьей стадии, но не второй, как в данном случае.

Пациенту П. 27 июля 2012 г. выполнили радикальную цистэктомию с илеоцистопластикой по Хаутману, лапароскопическую тазовую лимфаденэктомию.

Гистологическое заключение: низкодифференцированная уротелиальная карцинома с распространением на паравезикальную клетчатку и частичным распространением на семенные пузырьки; опухолевые клетки прилежат к краю резекции правого семенного пузырька; в одном тазо-

вом лимфоузле справа и одном тазовом лимфоузле слева метастазы уротелиального рака.

В предстательной железе обнаружена аденокарцинома с суммой баллов по Глиссону 3+4.

Диагноз: рак мочевого пузыря pT3bN2M0, положительный край резекции; рак предстательной железы pT2aN0M0.

Докладчик вновь предложил коллегам выбрать правильный вариант дальнейшего ведения больного П. – наблюдение, проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на малый таз или назначение адъювантной химиотерапии. Большинство (60%) проголосовали за назначение адъювантной химиотерапии.

Критериев для наиболее эффективного отбора пациентов, подходящих или не подходящих для проведения химиотерапии, несколько. Для пациентов с метастатическим уротелиальным раком, подходящих для химиотерапии цисплатином, критериями являются клиренс креатинина > 60 мл/мин и статус 0–1 по шкале ECOG, для не подходящих – клиренс креатинина < 60 мл/мин, статус 2 по шкале ECOG, наличие сердечно-сосудистого риска, периферической нейропатии и нарушения слуха.

Согласно рекомендациям EAU/ESMO, в качестве терапии первой линии больных метастатическим уротелиальным раком, подходящих для химиотерапии на основе цисплатина, может назначаться двойная комбинация гемцитабина с цисплатином, тройная комбинация с паклитакселом, возможны режим M-VAC и высокодозовый режим M-VAC с поддержкой колониестимулирующими факторами. На сегодняшний день из-за высокой частоты



Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre

гематологической токсичности на фоне тройной комбинации «паклитаксел + цисплатин + гемцитабин» стандартом терапии первой линии признана двойная комбинация «гемцитабин + цисплатин».

Пациенту П. с января 2013 г. провели четыре курса химиотерапии комбинацией «гемцитабин + цисплатин».

В июне 2013 г. у пациента появились боли в малом тазу, в области крестца. Результаты обследования показали наличие местного рецидива опухолевого процесса без отдаленных метастазов уже после четырех курсов химиотерапии.

Профессор В.Б. Матвеев предложил участникам симпозиума выбрать один из трех вариантов дальнейшей тактики ведения пациента: возобновление химиотерапии комбинацией «гемцитабин + цисплатин», проведение терапии второй линии либо ДЛТ на рецидивную опухоль. Более трети участников (36%) высказались за проведение терапии второй линии, большинство (64%) – за ДЛТ. В сентябре 2013 г. пациенту П. провели ДЛТ на рецидивную опухоль, но в апреле 2014 г. наблюдалось прогрессирование метастазов в забрюшинные лимфоузлы.

Больному назначили терапию второй линии – шесть курсов полихимиотерапии паклитакселом и карбоплатином. В августе 2014 г. данные

КТ (шея + легкие + органы брюшной полости + малый таз) продемонстрировали полную регрессию забрюшинных лимфоузлов без прогрессирования болезни. Последующее наблюдение за пациентом и обследование с помощью КТ в ноябре 2014 г. показали стабилизацию процесса.

В мае 2015 г. было зарегистрировано дальнейшее прогрессирование заболевания: появление мелких рассеянных очагов 8–10 мм в легких, забрюшинных очагов, увеличение парааортальных лимфоузлов до 15×10 мм, а также развитие болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника и очагов литической деструкции в L4–L5.

«Пациент получил две линии химиотерапии и дистанционную лучевую терапию на область рецидива в малом тазу, но болезнь снова начала прогрессировать. Ситуация усложняется. Как ее разрешить? Возобновить химиотерапию паклитакселом или перейти на терапию винфлунином? Может, предложить больному симптоматическую терапию?» – адресовал докладчик вопрос аудитории. Подавляющее большинство (77,4%) участников симпозиума проголосовали за назначение курса химиотерапии винфлунином. С мнением большинства согласился и профессор В.Б. Матвеев. Он отметил, что исследования демонстрируют

эффективность винфлунина в терапии как второй, так и третьей линии. В июне 2015 г. пациенту П. была начата терапия винфлунином в дозе 320 мг/м² (500 мг), а также терапия бисфосфонатами (золедроновая кислота).

По данным контрольного обследования, после четырех курсов химиотерапии винфлунином пациент отмечал уменьшение болевого синдрома, что позволило отказаться от приема анальгетиков. При КТ очаги в легких не определялись. Очаги в забрюшинном пространстве стабилизировались без признаков увеличения, в очагах литической деструкции – признаки склерозирования без появления новых очагов.

Клиническая ситуация расценивается как стабилизация опухолевого процесса. Пациент находится в нормальном физическом состоянии, без серьезных последствий и осложнений от проведенной химиотерапии. Планируется продолжить терапию винфлунином.

Завершая выступление, профессор В.Б. Матвеев отметил, что рассмотренный клинический случай наглядно показывает, как сложным пациентам с помощью нового препарата винфлунина можно продлить активную жизнь без серьезных побочных явлений и с хорошей клинической эффективностью.

Фармакоэкономика состоит из определенных этапов – анализа эффективности, анализа затрат, анализа соотношения «затраты – эффективность» и анализа влияния на бюджет. Профессор А.Ю. Куликов начал с оценки анализа эффективности терапии винфлунином пациентов с распространенной или метастатической уротелиальной карциномой. Из 40 исследований, посвященных этому вопросу, за основу модели были взяты данные исследования J. Bellmunt и соавт.¹

По словам докладчика, фармакоэкономика оперирует конечными точками, и организатора здравоохранения интересует показатель продолжительности жизни и ее качество. Результаты исследования

Модель экономической эффективности применения препарата винфлунин (Жавлор) на основе затрат на лечение пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря в России

Насколько экономически оправдано применение нового эффективного, но недешевого препарата в рутинной клинической практике? На этот вопрос практикующих врачей профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Андрей Юрьевич КУЛИКОВ ответил с помощью разработанной модели экономической эффектив-

ности применения винфлунина на основе затрат на лечение больных метастатическим раком мочевого пузыря в нашей стране.

Сегодня данная модель позволяет оптимизировать и рассчитывать затраты для любого медицинского учреждения, расположенного в том или ином регионе. Элементы модели могут включать название региона, количество пациентов и количество циклов химиотерапии, стоимость лекарственных препаратов и другие показатели.

ОНКОЛОГИЯ



X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов

демонстрируют статистически достоверное увеличение продолжительности жизни пациентов на фоне терапии винфлунином. «Исходя из этого мы рассчитали такой показатель, как добавленный год жизни. То есть сколько дополнительных лет жизни можно получить, если включить винфлунин в схему лечения данного пациента, по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией», – пояснил он.

Следующий этап предполагает анализ затрат системы здравоохранения. Они включают расходы на проведение химиотерапии, оказание медицинских услуг, проведение сопутствующей лекарственной терапии и НПТ (купирование побочных эффектов, паллиативная химио- и радиотерапия и т.д.). Как известно, стоимость новых инновационных препаратов всегда выше стоимости препаратов, которые давно применяются в клинической практике. Так, стоимость упаковки винфлунина в дозе 250 мг/10 мл в основе модели составляет 59 390 руб., в дозе 50 мг/2 мл – 11 878 руб., а стоимость одного флакона 1000 мг гемцитабина, который использовался в рамках НПТ, – 4500 руб. Оценка стоимости терапии винфлунином проводилась из расчета трех циклов один раз в три недели. Согласно данным исследования, доза винфлунина в трех группах пациентов варьировалась в зависимости от состояния здоровья и возраста. Стоимость курса химиотерапии винфлунином для одного пациента составила 398 963 руб., а стоимость курса лечения одного пациента гемцитабином – 105 021 руб. Модель учитывает стоимость терапии побочных эффектов⁵.

Данные исследования J. Bellmunt и соавт.⁶ показывают, что частота побочных эффектов при использовании винфлунина выше, чем при

НПТ. Как следствие – выше и стоимость купирования побочных эффектов: при терапии винфлунином – 73 000 руб., при НПТ – 12 500 руб. Паллиативную радиотерапию применяли у пациентов, получавших только НПТ. Ее стоимость составила 21 500 руб.

Финальные затраты на курс лечения одного пациента с учетом стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря в группе винфлунина и НПТ были выше (488 192 руб.), чем в группе НПТ (155 248 руб.). Дополнительные затраты исчисляются 332 994 руб.

«Оправдывают ли затраты то преимущество в выживаемости, которое дает препарат? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо проанализировать соотношение „затраты – эффективность“, – уточнил профессор А.Ю. Куликов. – Использование инкрементального коэффициента „затраты – эффективность“ – ICER, отражающего стоимость одной дополнительной единицы, позволило установить, что затраты на один добавленный сохранный год жизни на фоне применения терапии препаратом винфлунин и НПТ составили 1 млн 114 тыс. руб.».

Последний этап фармакоэкономического анализа – анализ влияния на бюджет. Существует несколько методов оценки порога готовности платить (ППП), но разработчики модели остановили выбор на методе, рекомендованном Всемирной организацией здравоохранения и Всемирным банком, включающем три подушевых ВВП. На сегодняшний день стоимость дополнительного года жизни укладывается в сумму 1 629 000 руб. При этом в стране насчитываются 725 пациентов, которым понадобится такая терапия. Анализ влияния на бюджет показал, что для лечения схемой «винфлунин + НПТ» потребу-

ются дополнительные затраты в размере 241 384 391 руб.

Подводя итоги, профессор А.Ю. Куликов сделал следующие выводы:

- анализ «затраты – эффективность» показал, что терапия схемой «винфлунин + НПТ» «затратно-эффективна», поскольку ICER не превышает ППП;
- анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что использование винфлунина требует дополнительных затрат в размере 332 994 руб. на одного пациента, или 241 384 391 руб. на всех пациентов в России на весь курс лечения.

«Если оценить бюджет здравоохранения, который выделялся на закупку онкологических препаратов, то дополнительные затраты на использование винфлунина у всех пациентов составят всего 0,9%», – констатировал профессор А.Ю. Куликов.

Заключение

Винфлунин (Жавлор) считается препаратом выбора в терапии второй линии больных распространенным или метастатическим раком мочевого пузыря. Представленные докладчиками данные международных исследований и собственный клинический опыт доказывают, что винфлунин, демонстрируя клинический эффект, хорошие показатели безопасности и переносимости, имеет преимущество в достижении статистически значимой выживаемости пациентов.

На сегодняшний день винфлунин – единственный препарат второй линии с доказанной эффективностью. Фармакоэкономический анализ показывает, что назначение винфлунина в рутинной клинической практике приемлемо и оправданно. ☺

⁵ Серник В.Г., Куликов А.Ю., Ягудина Р.И. Фармакоэкономическое исследование первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями лекарственным средством пэгфилграстим (Неуластим) // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011. Т. 4. № 4. С. 17–28.

⁶ Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J.E. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24. № 6. P. 1466–1472.

ЖАВЛОР зарегистрирован для монотерапии распространенного или метастатического уротелиального переходного-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины. Эффективность и безопасность винфлунина не изучались у пациентов с функциональным статусом ≥ 2

Долгосрочная
выживаемость¹

ОВ,
подтвержденная
на практике²⁻⁴

Сохранение
качества жизни⁵

Включен в
рекомендации^{6,7}

Созвучно Вашим потребностям


Pierre Fabre
Médicament

Жавлор
винфлунин

Доказательства играют решающую роль

ОВ - Общая выживаемость

1. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013;24(6):1466-72. 2. Serrate C et al. Clin. Invest. 2014;4(4):305-311. 3. Hussain S et al. VICTOR abstract and poster presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium; abstract number 352. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014;14:779.

5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-61. 6. Witjes J et al. Eur Urol. 2014;65(4):778-92. 7. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii40-8.

Жавлор концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, номер регистрационного удостоверения ЛП-001721.

За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.

ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 11. Тел.: +7 (495) 789-95-33, Факс: +7 (495) 789-95-34, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre-russia.ru

реклама

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!



VIII Всероссийская урологическая видеоконференция

Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы

28–29 января 2016 года

Москва, Ленинский проспект, д. 158,
гостиница «Салют»

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

КАФЕДРА УРОЛОГИИ РОССИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДРУЖБЫ НАРОДОВ ПРИГЛАШАЕТ ВАС И ВАШИХ КОЛЛЕГ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В VIII ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

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., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю.

Сопредседатели:

Алексеев Б.Я., Бектимиров Р.Г., Велиев Е.И., Газимиев М.А., Живов А.В., Коган М.И., Костин А.А., Курбатов Д.Г., Медведев В.Л., Перепечай В.А., Петров С.Б.

Формат конференции – видеодоклады (7-8 минут), позволяющие изучить актуальные практические и теоретические вопросы оперативного лечения урологических заболеваний.

Основные темы:

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

В рамках конференции пройдут:

Круглые столы, посвященные вопросам реконструктивной урологии, онкоурологии, инфекций мочеполовых путей, андрологии.

Технический организатор:

«ВИДИОМЕД»

sobilen@mail.ru, darenkov@list.ru

Информационная поддержка:

Специальное издание для урологов "Урология сегодня"
Фонд "Вместе против рака"

СОМАТУЛИН® Аутожель® – аналог соматостатина
для лечения акромегалии и симптомов
карциноидных опухолей

ПРАВИЛЬНОЕ НАЧАЛО ВЕРНАЯ ПОДДЕРЖКА

Соматулин® Аутожель® (ланреотид) – препарат, имеющий уникальную лекарственную форму, позволяющую добиться быстрого¹ начала терапевтического действия, эффективного и длительного² контроля над заболеванием. Соматулин® Аутожель® (ланреотид) – удобен в применении, готов к использованию.³

 **Соматулин® Аутожель®**
(ланреотид)
Формула контроля

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожель® 120мг

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР – 003497/09
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Ланреотид
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: гель для подкожного введения пролонгированного действия
СОСТАВ Активное вещество: ланреотида ацетата – 120,0 мг/шприц (вводимая доза)
Вспомогательные вещества.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Соматостатин аналог синтетический.
Код АТХ: Н03СВ03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика: Ланреотид представляет собой синтетический пептид, аналог природного соматостатина. Подобно природному соматостатину, ланреотид подавляет ряд эндокринных, экзокринных, нейрэндокринных и паракринных механизмов. Выявлена выраженная тропность ланреотида к соматостатиновым рецепторам человека (ССР) – 2 и 5, и низкая тропность к ССР – 1, 3 и 4. Как полагают, активация ССР – 2 и 5 является основным механизмом, лежащим в основе подавления секреции гормона роста (ГР).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

– длительная терапия пациентов с акромегалией, у которых концентрация ГР и/или инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) остается повышенной после оперативного лечения и/или лучевой терапии; или пациентов, которым показано проведение медикаментозной терапии. Терапия клинических симптомов акромегалии.

– терапия клинических симптомов карциноидных опухолей.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ланреотиду или к родственным пептидам. В связи с недостаточностью клинических данных препарат противопоказан для применения у детей и подростков.

С осторожностью: холедохолитиаз, беременность и период грудного вскармливания, сахарный диабет, при начале терапии – у пациентов с брадикардией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Нет доказательств наличия тератогенного эффекта, связанного с применением ланреотида у животных. Ограниченное количество данных указывает, что ланреотид не влияет на ход беременности или здоровье плода/новорожденного. Ланреотид должен применяться у беременных женщин только в случае крайней

необходимости. Отсутствуют данные о проникновении препарата в грудное молоко. Грудное вскармливание во время терапии ланреотидом возможно только в случае крайней необходимости.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Начальная доза препарата Соматулин® Аутожель®, гель для подкожного введения пролонгированного действия при лечении акромегалии, должна составлять 120 мг каждые 28 дней. После 3 инъекций с интервалом в 28 дней, доза должна подбираться индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента (которая оценивается на основании выраженности клинических симптомов и/или снижения концентрации ГР и/или ИФР-1):

– следует сохранить дозу неизменной, если концентрация ГР составляет 1–2,5 нг/мл, концентрация ИФР-1 нормальна и контроль над клиническими симптомами достигнут.

Пациентам, у которых на фоне терапии аналогами соматостатина достигнут эффективный контроль над заболеванием, может быть назначен Соматулин® Аутожель® в дозе 120 мг с увеличенным интервалом – каждые 42-56 дней. У этих пациентов необходимо регулярно и в долгосрочной перспективе мониторить клинические симптомы и концентрации ГР и ИФР-1. Всем пациентам показан регулярный контроль клинических симптомов, концентрации ГР и ИФР-1.

Рекомендуемая начальная доза в лечении карциноидных опухолей составляет 120 мг каждые 28 дней. В дальнейшем доза должна подбираться в зависимости от достигнутого уменьшения симптоматики. Пациентам, у которых на фоне терапии аналогами соматостатина достигнут эффективный контроль над заболеванием, может быть назначен Соматулин® Аутожель® в дозе 120 мг с увеличенным интервалом – каждые 42-56 дней.

В случае если пациент получает стабильную дозу препарата, инъекции могут проводиться в домашних условиях самим пациентом или его близкими после предварительного соответствующего тренинга у врача. При самостоятельном проведении инъекции пациентом препарат следует вводить в верхнюю часть бедра.

Препарат вводится глубоко подкожно немедленно после вскрытия упаковки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

(наиболее часто встречаемые побочные реакции):
– *Очень часто* (≥1/10): диарея, жидкий стул, боль в животе, холелитиаз.
– *Часто* (≥1/100 – <1/10): увеличение уровня АЛТ, отклонение уровня АСТ, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня гликозилированного гемоглобина, снижение массы тела, sinusовая брадикардия, головокружение,

головная боль, тошнота, рвота, запор, флатуляция, вздутие живота, дискомфорт в животе, диспепсия, алоpecia, гипотрихоз, гипогликемия, усталость, реакции в месте инъекции (боль, опухоль, уплотнение, узелковые уплотнения, зуд), расширение желчных протоков.

ПЕРЕДОЗИРОВКА В случае передозировки показано проведение симптоматической терапии. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ** На фоне терапии препаратом может развиваться головокружение. При появлении данного побочного эффекта не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА По 510 мг препарата в однодозовом полипропиленовом шприце 0,5 мл с защитным устройством в комплекте с силиконовой иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком из пластика.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2° до 8°С (в холодильнике), в недоступном для детей месте. Не замораживать!

СРОК ГОДНОСТИ 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Ипсен Фарма Биотек, Франция (Адрес: Франция, 83870 (Инь). В случае необходимости претензии потребителей направлять в адрес представительства в РФ: 109147, Москва, ул. Таганская, 19, тел. (495) 258-54-00, факс (495) 258-54-01

Отпускается без рецепта врача. Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией или обратиться к лечащему врачу. Информация по препарату предоставляется в соответствии с п.4 ст.74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, 19, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipсен.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

ООО «ИПСЕН», Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19, тел.: +7 (495) 258 54 00, факс: +7 (495) 258 54 01, www.ipсен.ru

1. Ruszniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, O'Toole D, Arnold R, Tomassetti P, Bax N, Caplin M, Eriksson B, Glaser B, Ducruex M, Lombard-Bohas C, de Herder WW, Delle Fave G, Reed N, Seitz JF, Van Cutsem E, Grossman A, Rougier P, Schmidt W, Wiedenmann B. Neuroendocrinology. 2004;80(4):244-51. Epub 2004 Dec 22. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide

2. M. S. Khan, F. El-Khodry, P. Davies, C. Toumpalikis & M. E. Caplin Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jul;34(2):235-4. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04693.x. Epub 2011 May 17. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel)

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожель®