



Областной  
онкологический  
диспансер  
(г. Иркутск)

# Опыт применения пеметрекседа в терапии немелкоклеточного рака легкого

Д.М. Пономаренко, Д.Ю. Юкальчук, А.В. Шевчук, М.В. Демченкова,  
Д.А. Богомолов, И.Д. Климова, Н.А. Кравченко, С.С. Сидорова, Е.А. Лихова

Адрес для переписки: Дмитрий Михайлович Пономаренко, [ponomarenkodm@gmail.com](mailto:ponomarenkodm@gmail.com)

**Цель исследования** – изучить эффективность и безопасность химиотерапии с применением пеметрекседа, цисплатина и бевацизумаба с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом и бевацизумабом у 21 больного неоперабельным распространенным немелкоклеточным раком легкого в первой линии терапии.

**Материал и методы.** Пациенты получали пеметрексед в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с цисплатином 75 мг/м<sup>2</sup> и бевацизумабом в дозе 7,5 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели до четырех курсов. У пациентов, достигших частичной регрессии, терапия пеметрекседом и бевацизумабом продолжилась в поддерживающем режиме до прогрессирования или непереносимости.

**Результаты.** Объективный ответ на терапию в виде частичной регрессии достигнут у 14 пациентов, еще у пяти получена стабилизация. Медиана выживаемости без прогрессирования составила восемь месяцев, общей выживаемости – 24 месяца. Наиболее частым нежелательным явлением была гематологическая токсичность. Нейтропения 3–4-й степени зафиксирована у 24% больных.

**Заключение.** Комбинация пеметрекседа, цисплатина и бевацизумаба характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и ассоциируется с высокой общей выживаемостью при неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, пеметрексед, цисплатин, бевацизумаб

## Введение

Рак легкого является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в России и ведущей причиной смерти при онкологических заболеваниях [1]. Последние годы в Иркутской области показатели заболеваемости и смертности находятся на уровне

50 и 40 человек на 100 000 населения соответственно. При этом запущенность злокачественных новообразований составляет 60%, а годовичная летальность – 63% [2].

Проведенные в 1990-х гг. исследования и их метаанализы показали улучшение результа-

тов лечения при использовании химиотерапии платиносодержащими комбинациями в сравнении с поддерживающей терапией при распространенном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) [3, 4]. Однако медиана выживаемости составила менее года, а время до прогрессирования –



четыре – шесть месяцев. Улучшение результатов стало возможно благодаря внедрению новых химиопрепаратов и таргетной терапии при наличии активирующих мутаций генов EGFR и ALK. Применение бевацизумаба в первой линии терапии позволило существенно увеличить продолжительность времени до прогрессирования и общей выживаемости [5–7]. Пеметрексед также оказался эффективным при НМРЛ. Продолжение лечения пеметрекседом после индукционной терапии комбинацией «цисплатин и пеметрексед» привело к увеличению медианы общей выживаемости с 11,0 до 13,9 месяца ( $p = 0,02$ ) по сравнению с группой поддерживающей терапии [8]. Комбинация пеметрекседа и бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии была эффективнее монотерапии бевацизумабом в отношении выживаемости без прогрессирования [9]. Ранее нами описаны случаи продолжительных, более четырех лет, ремиссий при использовании пеметрекседа и бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии при аденокарциноме легкого [10]. Мы обобщаем наш опыт использования комбинации цисплатина, пеметрекседа и бевацизумаба с последующей поддерживающей терапией при данной патологии.

### Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе Областного онкологического диспансера г. Иркутска. Набор пациентов проводился в 2009–2014 гг. Основными критериями включения в исследование стали возраст старше 18 лет, наличие неоперабельного распространенного неплоскоклеточного НМРЛ, подтвержденного результатами морфологического исследования (цитологического или гистологического), наличие по крайней мере одного измеряемого очага по критериям RECIST, состояние на момент включения по ECOG 0–2, удовлетворительные лаборатор-

ные показатели. Не включались в исследование пациенты с плохо контролируемой артериальной гипертензией и метастазами в центральной нервной системе. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Пациенты получали полихимиотерапию по схеме: пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> в виде десятиминутной инфузии в первый день каждого 21-дневного цикла, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> на фоне гипергидратации в первый день цикла и бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг инфузия 30–90 минут в первый день каждого 21-дневного цикла. Лечение проводилось на фоне профилактической противорвотной терапии, а также терапии фолиевой кислотой 1000 мкг ежедневно и витамином В<sub>12</sub> 1000 мг (каждые два-три введения пеметрекседа). После четырех курсов индукционной терапии пациентам, достигшим стабилизации или объективного ответа, лечение было продолжено пеметрекседом и бевацизумабом до прогрессирования опухоли или неприемлемой токсичности.

Проведена оценка объективного ответа по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием согласно критериям RECIST v. 1.1. Анализ токсичности выполнен с помощью критериев CTC AE v.4. Определены выживаемость без прогрессирования (время с момента регистрации до документального подтверждения прогрессирования) и общая выживаемость (время с момента регистрации до даты смерти от любой причины). Функцию выживаемости определяли методом Каплана – Мейера.

### Результаты

В исследование с сентября 2009 г. по декабрь 2014 г. был включен 21 пациент. Один пациент прекратил лечение после первого курса вследствие ухудшения общего состояния. У 20 пациентов проведена объективная оценка ответа.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
<i>Гистологический вариант</i>	
Аденокарцинома	18 (85)
Немелкоклеточный рак неуточненный	2 (10)
Крупноклеточный рак	1 (5)
<i>Статус ECOG</i>	
0	7 (33)
1	12 (57)
2	2 (10)
<i>Локализация отдаленных метастазов</i>	
Легкие	3 (14)
Печень	4 (20)
Кости	2 (10)
Надпочечники	3 (14)
<i>Статус EGFR</i>	
Положительный	3 (14)
Отрицательный (дикий тип)	6 (26)
Неизвестен	12 (57)

Характеристики пациентов представлены в табл. 1. Среди пациентов в возрасте от 28 до 72 лет (средний возраст – 56 лет) было 12 (57%) женщин и девять (43%) мужчин. В большинстве случаев при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома. В одном случае имел место крупноклеточный рак и в двух – НМРЛ без уточнения. Наличие мутации гена EGFR (делеция в 19-м экзоне) обнаружено у трех (14%) больных. У 12 (57%) пациентов статус EGFR не исследовали. Общее состояние 91% больных расценивалось как удовлетворительное – ECOG 0–1. Пациенты получили от одного до 72 курсов терапии (в среднем 11 курсов). Четыре курса индукционной терапии завершили 19 (90,4%) пациентов. Из двух пациентов, не получивших программу индукционной терапии, у одного отмечались симптоматическое ухудшение и снижение ECOG после первого курса терапии, у другого – прогрессия опухоли после двух курсов химиотерапии при проведении контрольной МСКТ. Поддерживающую тера-

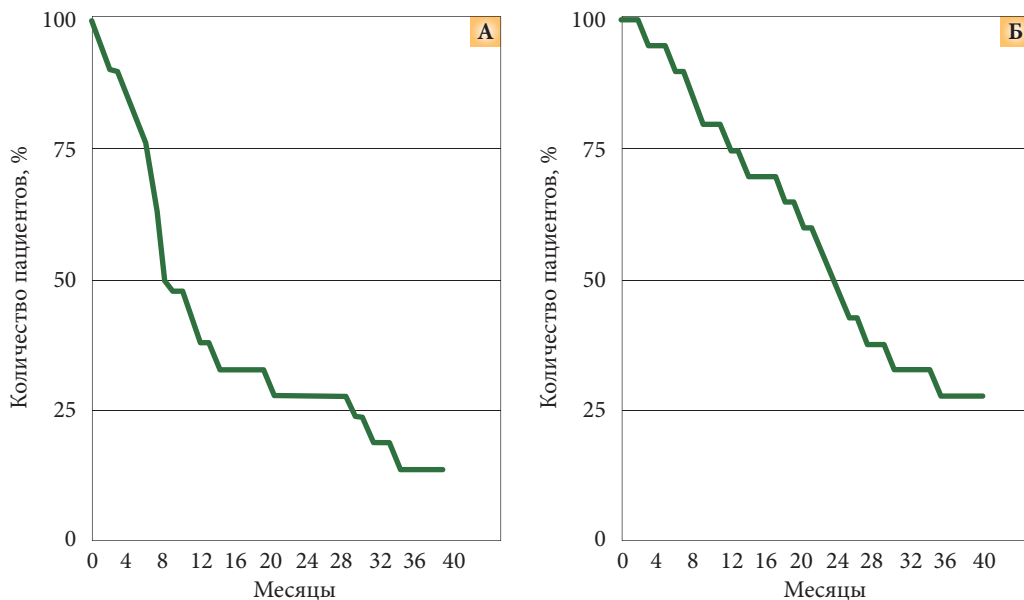


Рисунок. Результаты исследования: А – выживаемость без прогрессирования (медиана восемь месяцев), Б – общая выживаемость (медиана 24 месяца)

Таблица 2. Оценка токсичности

Нежелательные явления	Количество пациентов, %				
	G1	G2	G3	G4	G3–4
Нейтропения	29	24	19	5	24
Анемия	24	19	5	0	5
Тромбоцитопения	14	5	0	5	5
Кровотечение	0	0	0	0	0
Пневмония	0	0	0	5	5
Артериальная гипертензия	14	5	0	0	0
Протеинурия	19	0	0	0	0
Слабость	19	10	0	5	5
Рвота	10	10	0	0	0
Увеличение уровня трансаминаз	19	5	0	0	0
Увеличение уровня креатинина	33	5	0	5	5

пию пеметрекседом 500 мг/м<sup>2</sup> и бевацизумабом 15 мг/м<sup>2</sup> с интервалом три недели получали 18 больных.

Объективный ответ на терапию, по данным МСКТ, в соответствии с критериями RECIST v. 1.1, получен у 20 пациентов. Частичная регрессия достигнута у 14 (70%) больных, еще у пятерых (25%) – стабилизация. У одного (5%) пациента при первой МСКТ после двух курсов терапии зафиксирована прогрессия. Случа-

ев полной регрессии опухоли не зарегистрировано.

Медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили восемь и 24 месяца соответственно (см. рисунок).

Один пациент умер после третьего курса индукционной терапии от пневмонии единственного легкого на фоне нейтропении и тромбоцитопении 4-й степени и развившейся дыхательной и почечной недостаточности. Других случаев негематологической токсичности 3–4-й степени не отмечалось. Чаще имела место гематологическая токсичность. Нейтропения 3–4-й степени зафиксирована у пяти (24%) пациентов (табл. 2).

## Обсуждение

Медиана выживаемости без прогрессирования составила восемь месяцев, а общая выживаемость – 24 месяца. Это значительно превышает показатели, которые обычно имеют место при проведении стандартных платиновых дуплетов [3, 4].

В исследовании AVAPERL сравнивали эффективность комбинации пеметрекседа и бевацизумаба с таковой бевацизумаба в монорежиме в качестве поддерживающей

терапии при неплоскоклеточном НМРЛ [9]. Получено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования с 6,6 месяца в группе бевацизумаба до 10,2 месяца в группе комбинированной терапии. Однако достигнутое четырехмесячное различие в общей выживаемости (15,9 против 19,8 месяца) оказалось статистически недостоверным ( $p < 0,32$ ).

В настоящее время проводится исследование ECOG 5508, посвященное оценке различных режимов поддерживающей терапии – пеметрекседа, бевацизумаба и их комбинации. Результаты позволят разработать оптимальную схему поддерживающей терапии при неплоскоклеточном НМРЛ [11].

При выборе и проведении терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ следует учитывать, что заболевание на этой стадии неизлечимо. Именно поэтому основными задачами лечения являются увеличение продолжительности жизни больных (одно- и двухлетняя выживаемость), улучшение качества жизни (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни пациентов [12, 13].

Полученные нами данные о переносимости поддерживающей терапии демонстрируют хороший профиль безопасности и согласуются с данными других исследований по оценке комбинации пеметрекседа и бевацизумаба в качестве поддерживающей терапии [9, 14].

## Заключение

Поддерживающая терапия пеметрекседом и бевацизумабом хорошо переносится пациентами, приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению со стандартными схемами терапии. Подобная терапия высокоэффективна у пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, у которых не отмечено прогрессирования после индукционной терапии. ☺

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

## АЛИМТА® до прогрессирования заболевания\*



PRIX GALIEN RUSSIA

Лучшее фармацевтическое вещество

### Торговое название препарата: АЛИМТА®

Международное непатентованное название (МНН): пеметрексед

### Показания к применению

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

### Противопоказания

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

### Способ применения и дозы

**Местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого**

**Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином:**

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

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

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

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

**Вторая линия терапии. Монотерапия:**

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

**Злокачественная мезотелиома плевры**

**Комбинированное лечение с цисплатином:**

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

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

### Особые указания

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

Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови. Назначение фолиевой кислоты и витамина B12 снижает токсичность пеметрекседа. Назначение дексаметазона (или его аналога) в дозе 4 мг 2 раза/сутки за 1 день до начала лечения пеметрекседом, в день введения и на следующий день после введения пеметрекседа снижает частоту и выраженность дерматологических реакций. Следует рассмотреть возможность дренирования выпота перед началом лечения пеметрекседом, однако это не является обязательным условием. Во время терапии пеметрекседом и как минимум в течение 6-ти месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции. Влияние пеметрекседа на способность управлять транспортными средствами не изучено.

### Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10 %), часто (<10 % и ≥1 %), нечасто (<1 % и ≥0,1 %), редко (<0,1 %): Со стороны системы кроветворения: очень часто – анемия; часто – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

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

шение, алопеция, кожный зуд; нечасто – мультиформная эритема.

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

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

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

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

### Форма выпуска

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

По одному флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

### Условия хранения

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

### Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**ALIMTA®**  
**pemetrexed**



Практические рекомендации по лекарственному лечению больных немелкоклеточным раком легкого RUSSCO. Версия 2014

Данный материал предназначен только для работников здравоохранения

реклама

ONCO-PM-51-2015-02-10

ООО «Лилли Фарма»

123317, Москва, Пресненская набережная, 10

Тел.: +7 (495) 258 50 01, факс +7 (495) 258 50 05

*Lilly*



## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2015 // www.iood.ru.
3. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group // *BMJ*. 1995. Vol. 311. № 7010. P. 899–909.
4. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 28. P. 4617–4625.
5. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P. et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL) // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. № 9. P. 1804–1809.
6. Leon L., Vázquez S., Gracia J.M. et al. First-line bevacizumab, cisplatin and vinorelbine plus maintenance bevacizumab in advanced non-squamous non-small cell lung cancer chemo-naïve patients // *Expert Opin. Pharmacother.* 2012. Vol. 13. № 10. P. 1389–1396.
7. Stevenson J.P., Langer C.J., Somer R.A. et al. Phase 2 trial of maintenance bevacizumab alone after bevacizumab plus pemetrexed and carboplatin in advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer // *Cancer*. 2012. Vol. 118. № 22. P. 5580–5587.
8. Paz-Ares L.G., de Marinis F., Dediu M. et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 23. P. 2895–2902.
9. Barlesi F., Scherpereel A., Gorbunova V. et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 5. P. 1044–1052.
10. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Богомолов Д.А. и др. Применение бевацизумаба и пеметрекседа в первой линии терапии и в поддерживающей терапии немелкоклеточного рака легкого: обсуждение клинических случаев // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. Вып. 14. Онкология, гематология и радиология. № 1. С. 38–42.
11. Gentzler R.D., Yentz S.E., Patel J.D. Bevacizumab in advanced NSCLC: chemotherapy partners and duration of use // *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2013. Vol. 14. № 4. P. 595–609.
12. Горбунова В.А. Практические рекомендации RUSSCO: HMPJI // www.rosoncweb.ru.
13. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. Suppl. 7. P. vii56–64.
14. Hirai F., Seto T., Inamasu E. et al. Feasibility of cisplatin/pemetrexed with 15 mg/kg bevacizumab for the treatment of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer // *Oncol. Lett.* 2015. Vol. 9. № 6. P. 2577–2582.

## Experience of Using Pemetrexed in Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

D.M. Ponomarenko, D.Yu. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, M.V. Demchenkova, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova, N.A. Kravchenko, S.S. Sidorova, Ye.A. Likhova

District Oncologic Dispensary (Irkutsk)

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

**Objective** – to examine efficacy and safety of the first-line chemotherapy with pemetrexed, cisplatin, and bevacizumab followed by supportive therapy with pemetrexed and bevacizumab in 21 patients with unresectable, advanced stage non-small cell lung cancer.

**Materials and Methods.** Patients were treated with pemetrexed at dose of 500 mg/m<sup>2</sup> in combination with cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) and bevacizumab (7.5 mg/m<sup>2</sup>) every three weeks, for up to four courses. Patients with partial regression were then kept at supportive therapy with pemetrexed and bevacizumab until progression or intolerance.

**Results.** Objectively, a therapeutic response as a partial regression or stabilization was reached in 14 and 5 patients, respectively. Median progression-free and total survival was eight and 24 months, respectively. Hematological toxicity was the most common adverse event, grade 3/4 neutropenia was documented in 24% patients.

**Conclusion.** A combination of pemetrexed, cisplatin, and bevacizumab was characterized by high direct efficiency, acceptable toxicity profile and associated with high total survival during non-small cell lung cancer.

**Key words:** non-small cell lung cancer, chemotherapy, pemetrexed, cisplatin, bevacizumab